

Les solutions chloroformiques réunies sont lavées avec un peu d'eau distillée, séchées sur carbonate de sodium, additionnées de méthanol, acidifiées par HCl concentré et distillées à sec. On obtient ainsi 0,430 g de chlorhydrate de tétradéhydro-isorauhimbine amorphe, rouge orangé.

Pour la rehydrogénation, ce chlorhydrate est dissous dans 30 cm<sup>3</sup> de méthanol; on ajoute 0,500 g de borohydrure de potassium et fait bouillir 1 h à reflux.

La solution méthanolique est concentrée à 2 à 3 cm<sup>3</sup>, puis reprise avec 50 cm<sup>3</sup> d'éther. La solution étherée est lavée avec 4 fois 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée (jusqu'à réaction faiblement alcaline), séchée sur sulfate de sodium anhydre et distillée à sec. Le résidu amorphe (0,320 g) cristallise dans le mélange méthanol-eau et on sépare 0,280 g (aiguilles). Après plusieurs cristallisations dans le méthanol, le F. en tube capillaire scellé sous vide est: 240° et n'est pas abaissé par mélange avec de l' $\alpha$ -yohimbine pure (corynanthidine).  $[\alpha]_D^{20} = -14,3^\circ (\pm 2^\circ)$  (pyridine, c = 1) [ $\alpha$ -yohimbine:  $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ (\pm 2^\circ)$  (pyridine, c = 1,3)]. Spectres IR.: fig. 3.

C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Calculé C 71,16	H 7,40	O 13,54	N 7,90%
(354,4)	Trouvé ,, 71,16	,, 7,39	,, 13,72	,, 8,28%

### Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, dass das aus den Wurzeln von *Rauwolfia serpentina Benth.* isolierte, vorerst als Alkaloid 3078 bezeichnete Yohimbisinomere, dem später die Konstitution des 3-Epi- $\alpha$ -yohimbins zugewiesen werden konnte, mit dem schon früher in der gleichen Droge aufgefundenen Isorauhimbine identisch ist.

Beide Präparate liessen sich durch Epimerisierung am C-3 in  $\alpha$ -Yohimbine überführen.

The Lilly Research Laboratories, Indianapolis 6, Ind., USA.  
Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Paris.  
Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel.

## 18. 1-Oxygenierte Ätiansäure-methylester.

Steroide, 11. Mitteilung<sup>1)2)</sup>

von W. Schlegel und Ch. Tamm.

(14. XII. 56.)

Kürzlich berichteten *Sallmann & Tamm*<sup>2)</sup> über die Synthese des 1-Keto-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylesters. In dieser Arbeit beschreiben wir die Herstellung des an C-5 isomeren 1-Keto-ätiansäure-methylesters (XIII) sowie des 1 $\alpha$ - und 1 $\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylesters (VIII) bzw. (XV) und deren Acetyl-derivate. Alle diese Stoffe konnten in Kristallen gewonnen werden.

<sup>1)</sup> Auszug aus der Diss. *W. Schlegel*, Basel 1957.

<sup>2)</sup> 10. Mitt.: *F. Sallmann & Ch. Tamm*, Helv. **39**, 1340 (1956).

Als Ausgangsmaterial diente der durch Abbau von Acovenosinogen A (I) erhältliche  $1\beta,3\beta$ -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (V). Die Konstitution und Konfiguration der Stoffe I und V sind kürzlich bewiesen worden<sup>3</sup>). Wir versuchten zunächst durch partielle Acylierung der HO-Gruppe in 3-Stellung und anschließende Dehydrierung der freien HO-Gruppe an C-1 zum Ziele zu gelangen. Entsprechende Versuche (partielle Acetylierung von V und partielle Hydrolyse des Diacetylderivats VI) waren schon früher erfolglos verlaufen, was angesichts der axialen Konfiguration der  $\beta$ -ständigen Hydroxyle an C-1 und C-3 begrifflich ist. Auch die Behandlung des Esters V mit Bernsteinsäure-anhydrid in Pyridin ergab nicht das gewünschte Resultat. Wir wandten uns deshalb dem Ketoalkohol VII zu, der sich in guter Ausbeute durch partielle Oxydation des Dihydroxyesters V mit N-Bromacetamid gewinnen lässt<sup>3</sup>). Die Reduktion von VII mit  $\text{NaBH}_4$  in wässrigem Dioxan lieferte zu etwa gleichen Anteilen (in je 30% Ausbeute) den  $1\beta,3\beta$ -Dihydroxyester V, der als Ausgangsmaterial gedient hatte, sowie den epimeren  $1\beta,3\alpha$ -Dihydroxyester X. V und X lassen sich durch Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  weitgehend trennen. Das Acetylderivat XI von X kristallisierte im Gegensatz zum epimeren Derivat VI bisher nicht. Das Verhältnis von 1:1 der Stereoisomeren, als bei der  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion des Ketoesters VII gefunden wurde, ist bemerkenswert, da unter diesen Bedingungen gewöhnliche 3-Ketosteroide (sowohl in der  $5\alpha$ - wie auch in der normalen Reihe) in der Regel 70–76% des äquatorialen Alkohols und nur etwa 16% des axialen Epimeren liefern<sup>4</sup>)<sup>5</sup>). Offensichtlich beeinflusst in unserem Falle die HO-Gruppe an C-1 den sterischen Verlauf der Reaktion. Das IR.-Spektrum des Ketoalkohols VII liess allerdings keine Besonderheiten erkennen, die z. B. auf H-Brückenbildung hinweisen würden. (Maxima bei 2,80 und 2,88  $\mu$  (O–H), 5,77  $\mu$  (C=O, Ester) und 5,83  $\mu$  (C=O, gesättigtes Sechsringketon), in  $\text{CS}_2$ ). Einzig die Verschiebung des Maximums der schwachen Ketobande im UV. nach kürzeren Wellenlängen (von 280–281  $m\mu$  für normale 3-Ketosteroide der Koprostanreihe nach 276  $m\mu$ <sup>3</sup>) ist auffallend. Die äquatoriale  $3\alpha$ -ständige HO-Gruppe des  $1\beta,3\alpha$ -Dihydroxy-ätiansäure-methylesters (X) liess sich leicht durch Behandlung mit Eisessig-Acetanhydrid bei 60° selekt-

<sup>3</sup>) W. Schlegel, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **38**, 1013 (1955).

<sup>4</sup>) So ergaben z. B.: Koprostan-on-(3): 76%  $3\alpha$ -Hydroxykoprostan (äquatorial) und 16%  $3\beta$ -Hydroxykoprostan (axial) (W. G. Dauben, R. A. Micheli & J. F. Eastham, J. Amer. Soc. **74**, 3852 (1952)); 3-Dehydro-digitoxigenin (= Digitoxigenon): 75% 3-Epi-digitoxigenin (äquatorial) (H. P. Sigg, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **36**, 985 (1953)); 3-Dehydro-tanghinigenin (= Tanghinigenon): 70% 3-Epi-tanghinigenin (äquatorial). (H. P. Sigg, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **38**, 166 (1955)).

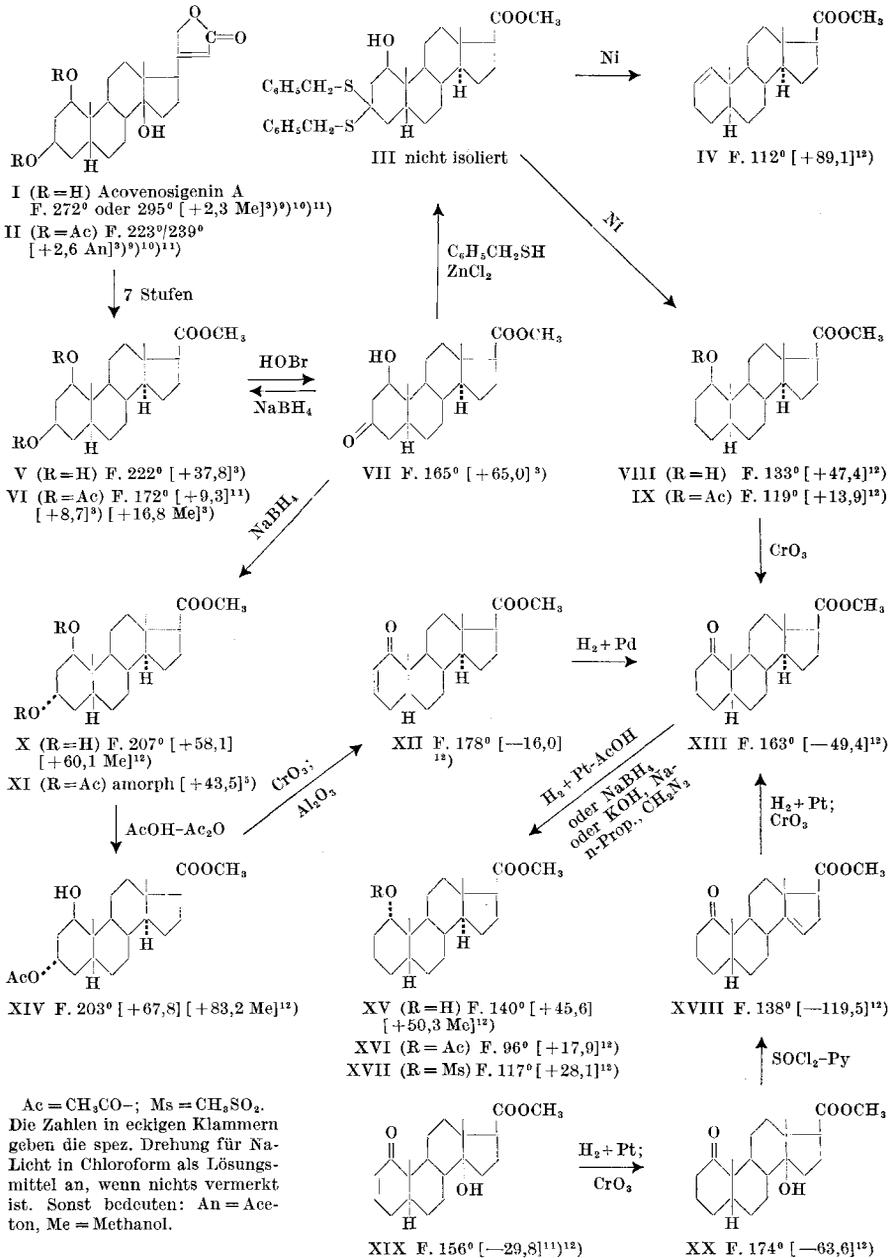
<sup>5</sup>) Zum sterischen Verlauf der Reduktion von 6-Ringketonen mit Metallhydriden vgl. W. G. Dauben, G. F. Fonken & D. S. Noyce, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2579 (1956); J. B. Umland & M. I. Jeftaim, *ibid.* **78**, 2788 (1956).

tiv acetylieren<sup>6</sup>). Der entstandene Acetoxyester XIV lieferte bei der Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  in Eisessig und anschliessender Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  direkt den 1-Keto-ätien-(2)-säure-methylester (XII) in guter Ausbeute<sup>6</sup>). Sein UV.-Spektrum zeigte ein intensives Maximum bei  $225 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,93$ ) und ein schwächeres bei  $333 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 1,96$ ) (vgl. Kurve XII in Fig. 1). Die Hydrierung von XII mit  $\text{Pd-CaCO}_3$  in Cyclohexan führte zum gesuchten 1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII). Sein UV.-Spektrum (vgl. Kurve XIII in Fig. 1) zeigte ein Maximum bei  $292-294 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 1,70$ ) mit einer Schulter zwischen  $220-240 \text{ m}\mu$ . IR.-Spektrum vgl. Fig. 3. Die UV.- und IR.-Spektren des gesättigten 1-Ketons XIII und des  $\Delta^2$ -ungesättigten 1-Ketons XII sind kürzlich von *Sallmann & Tamm*<sup>2</sup>) mit denen isomerer Stoffe verglichen und eingehend diskutiert worden. Die Hydrierung des 1-Ketoesters XIII mit Pt in Eisessig ergab in 90% Ausbeute den  $1\alpha$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XV) (Begründung der Konfiguration siehe unten). Der Angriff des Wasserstoffs erfolgt von der räumlich viel weniger gehinderten  $\beta$ -Seite der Molekel her. Der gleiche Hydroxyester XV mit äquatorialer Hydroxylgruppe wurde aus XIII auch durch Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  in wässrigem Dioxan in 90% Ausbeute erhalten. Die metallische Reduktion, die nach Verseifen des Ketoesters XIII mit methanolischer KOH mit Na in n-Propanol durchgeführt wurde, ergab nach Remethylierung des Säuregemisches mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  nach Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  ebenfalls den Hydroxyester XV mit der äquatorialen HO-Gruppe, allerdings nur in 26% Ausbeute. Es gelang nicht, aus den Mischfraktionen den epimeren  $1\beta$ -Hydroxyester VIII abzutrennen. Das Resultat der katalytischen Hydrierung steht im Einklang mit dem Verhalten von 1-Ketocholestan, das unter diesen Bedingungen ebenfalls 92% den äquatorialen Alkohol liefert<sup>7</sup>). Das gleiche gilt für die metallische Reduktion. Überraschend ist hingegen der hohe Anteil des äquatorialen Epimeren bei der  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion, da die 1-Ketogruppe ziemlich stark gehindert ist und deshalb nach analogen Erfahrungen bei der Reduktion mit Metallhydriden<sup>5</sup>)<sup>8</sup>) vor allem das axiale Isomere liefern sollte. 1-Ketocholestan liefert bei der Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  dementsprechend nur 33% äquatorialen und 66% axialen Alkohol<sup>7</sup>), obwohl  $\text{LiAlH}_4$  bedeutend weniger raumerfüllend als  $\text{NaBH}_4$  ist. Der  $1\alpha$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XV) wurde durch das krist. Acetat XVI und das Mesylat XVII charakterisiert. XVI liess sich durch Methanolyse in den Hydroxyester XV zurückverwandeln. Mit

<sup>6</sup>) Für ähnliche Beispiele vgl. *Striebel & Tamm*<sup>7</sup>) sowie *Sallmann & Tamm*<sup>2</sup>).

<sup>7</sup>) *P. Striebel & Ch. Tamm, Helv.* **37**, 1094 (1954).

<sup>8</sup>) Vgl. z. B. die Reduktion von 11-Ketonen mit  $\text{LiAlH}_4$ : *L. H. Sarett, M. Feurer & K. Folkers, J. Amer. chem. Soc.* **73**, 1777 (1951); mit  $\text{LiBH}_4$ : *N. L. Wendler, Huang-Minton & M. Tishler, ibid.* **73**, 3818 (1951); mit  $\text{NaBH}_4$ : *H. Heymann & L. F. Fieser, ibid.* **73**, 5252 (1951).



<sup>9)</sup> D. P. Veldsman, J. South. Afric. Vet. Med. Ass. **20**, 45 (1949); South Afric. Indust. Chemist **1949**, 144, 172, 297.

<sup>10)</sup> J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 485 (1950).

<sup>11)</sup> Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **34**, 1224 (1951).

<sup>12)</sup> Exp. Teil dieser Arbeit.

$\text{CrO}_3$  in Eisessig gab XV wieder den Ketoester XIII. Es wurde noch versucht die Mesyloxygruppe in XVII durch die Acetoxygruppe zu substituieren, um so in die epimere Reihe zu gelangen. Bei der Einwirkung von Kaliumacetat auf XVII entstand ein schwer trennbares Stoffgemisch von ungesättigten Stoffen, die nicht kristallisierten. Der weiter unten beschriebene ungesättigte Ester IV wurde dabei nicht isoliert<sup>13</sup>).

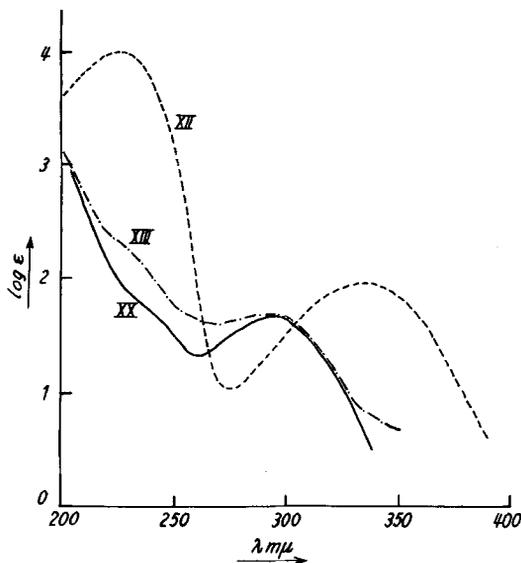


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol\*).

- Kurve XII 1-Keto-ätien-(2)-säure-methylester (XII), Maxima bei 225 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 3,93; 333 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 1,96; ber. auf  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$  (330,45).  
 Kurve XIII 1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII), Maximum bei 292—294 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 1,70; Schulter von 220—240 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 2,4—2,0; ber. auf  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$  (332,48).  
 Kurve XX 1-Keto-14-hydroxy-14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XX), Maximum bei 293—294 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 1,66; Schulter von 230—255 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 1,86—1,58; ber. auf  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$  (348,47).

Die  $\alpha$ -Konfiguration der Hydroxylgruppe an C-1 im Ester XV konnte durch den folgenden Versuch bewiesen werden. Der 1 $\beta$ -Hydroxy-3-keto-ätiansäure-methylester (VII), in dem die  $\beta$ -Konfiguration der 1-Hydroxylgruppe bewiesen ist, wurde mit Benzylmercaptan und  $\text{ZnCl}_2$  umgesetzt. Das entstandene Thioketal III wurde nicht iso-

\*) Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller mit einem Unicam SP-500-Spektrophotometer.

<sup>13</sup>) Ähnlich hatte sich früher das 1-Mesyolat des Tri-O-acetyl-ouabagenins verhalten (vgl. F. Dolder, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **38**, 1364 (1955)). Diese Resultate sind verständlich, wenn man bedenkt, dass die 1-Hydroxysteroidalkohole des Neopentyl-Typs darstellen.

liert, sondern direkt der reduktiven Entschwefelung mit *Raney*-Ni unterworfen. Aus dem Reaktionsgemisch konnten durch Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  zwei schwefelfreie krist. Stoffe abgetrennt werden. Der leichter eluierbare, in geringer Menge erhaltene Stoff ergab Analysenwerte, die auf die Formel  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$  stimmten. Er zeigte mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. Dem ungesättigten Stoff dürfte somit die Strukturformel IV zukommen, wobei aber die Doppelbindung in Analogie zu früheren Erfahrungen<sup>7)</sup> ebenso gut die 2-Stellung einnehmen kann. Die Analysenwerte des schwerer eluierbaren Esters, der das Hauptprodukt darstellte, passten auf die Formel  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$  eines Hydroxy-ätiansäure-methylesters. Da in dieser Reaktionsfolge eine Epimerisierung der HO-Gruppe an C-1 und der Carbomethoxygruppe an C-17 kaum zu erwarten ist, liegt somit der  $1\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (VIII) vor. Er wurde durch das krist. Acetylderivat IX charakterisiert. Die Methanolyse von IX lieferte wieder den ursprünglichen Hydroxyester VIII. Bei der Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  in Eisessig gab VIII den 1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII). Der durch Reduktion der Ketogruppe des Esters XIII erhaltene, oben beschriebene Hydroxyester XV und sein Acetylderivat XVI sind nun vom  $1\beta$ -Hydroxyester VIII bzw.  $1\beta$ -Acetoxyester IX eindeutig verschieden. Die Esterpaare unterscheiden sich voneinander nur durch Epimerie an C-1. Damit ist für XV und XVI die  $1\alpha$ -Konfiguration bewiesen.

Beim Abbau des sog. 1-Dehydro-di-O-acetyl-acovenosids A<sup>14)</sup> mit Ozon usw. hatten *Tamm & Reichstein*<sup>11)</sup> drei krist. Ätiansäuremethylester-Derivate erhalten. Eines von ihnen war zuckerfrei und enthielt nach Analyse und UV.-Spektrum eine  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Ketongruppierung. Das IR.-Spektrum lässt ebenfalls diese Gruppierung erkennen (vgl. Fig. 4). Dem Ester wurde deshalb provisorisch die Strukturformel XIX mit einer  $\Delta^2$ -ungesättigten 1-Ketogruppe zuerteilt. Falls diese Zuordnung richtig ist, stellt XIX ein ausgezeichnetes Ausgangsmaterial für die Bereitung des 1-Keto-ätiansäure-methylesters (XIII) dar. Diese Annahme und die Strukturformel XIX konnten durch folgende Reaktionen bestätigt werden: Die Hydrierung von XIX mit Pt in Eisessig und Rückoxydation mit  $\text{CrO}_3$ -Eisessig gab den gesättigten 1-Keto-14-hydroxy-14  $\beta$ -ätiansäure-methylester (XX). Sein UV.-Spektrum (vgl. Kurve XX in Fig. 1) wies ein Maximum bei 293–294  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 1,66$ ) mit einer Schulter von 230–255  $m\mu$  auf. IR.-Spektrum vgl. Fig. 5. Behandlung von XX mit  $\text{SOCl}_2$  in Pyridin bei  $-15^\circ$  ergab den 1-Keto-ätien-(14)-säure-methylester (XVIII) in guter Ausbeute. Hydrierung mit Pt in Eisessig und Rückoxydation mit  $\text{CrO}_3$ -Eisessig von XVIII lieferte den 1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII) ebenfalls in guter Ausbeute.

<sup>14)</sup> Dieses Präparat hat sich inzwischen als Gemisch erwiesen; vgl. spätere Mitteilung von *W. Schlegel & Ch. Tamm*.

## Molekulare Drehungsbeiträge.

Die molekularen Drehungsbeiträge ( $\Delta[M]_D$ ) der in dieser Arbeit beschriebenen 1-oxygenierten Ätiansäure-methylester sind in Tab. 1 zusammengestellt. Zum Vergleich sind auch die  $\Delta[M]_D$ -Werte der früher beschriebenen Steroide, die an C-1 eine Sauerstoff-Funktion tragen, aufgeführt.

Aus Tab. I ist ersichtlich, dass die 1-Ketogruppe in der A/B-trans-Reihe einen stark positiven molekularen Drehungsbeitrag leistet. In der A/B-cis-Reihe ist der Betrag des  $\Delta[M]_D$ -Wertes ungefähr gleich gross, besitzt aber das umgekehrte Vorzeichen. Sind die Ringe A und B trans verknüpft, so sind die  $\Delta[M]_D$ -Werte für die  $1\alpha$ -Hydroxygruppe und die  $1\alpha$ - und  $1\beta$ -Acetoxygruppen sowie die Acetylierungssinkremente durchwegs positiv. Die  $1\beta$ -Hydroxygruppe ist eine Ausnahme; ihr  $\Delta[M]_D$ -Wert ist schwach negativ. Bei der cis-Verknüpfung der Ringe A und B sind sämtliche  $\Delta[M]_D$ -Werte negativ, wobei sich die HO-Gruppen durch einen relativ kleinen Betrag auszeichnen. Für die Acetoxygruppen ist der Betrag merklich grösser. Auch die Acetylierungssinkremente sind negativ. Die Konfiguration der erwähnten Substituenten an C-1 kann auf Grund der  $\Delta[M]_D$ -Werte somit kaum erkannt werden. Diese geben nur einen Hinweis auf die Verknüpfung der Ringe A und B.

## Diskussion der I.R.-Spektren.

1. Wie bereits früher erwähnt<sup>2)</sup>, tritt die C=O-Streckschwingung der gesättigten 1-Ketogruppe in den Stoffen XIII und XX und diejenige der  $\Delta^2$ -ungesättigten 1-Ketogruppe in den Stoffen XII und XIX bei den erwarteten Wellenlängen von 5,85–5,87  $\mu$  bzw. 5,95–5,98  $\mu$  auf (vgl. die Fig. 3 und 5 bzw. die Fig. 2 und 4 und Tab. II).

2. Die äquatoriale  $1\alpha$ -Acetoxygruppe in XVI und die axiale  $1\beta$ -Acetoxygruppe in IX unterscheiden sich im Bereich von 7,85–8,15  $\mu$  kaum. XVI zeigt eine einzige scharfe Bande bei 8,05  $\mu$ . Bei IX ist neben der Hauptbande von 8,06–8,08  $\mu$  eine sehr schwache Vorbande bei 7,92  $\mu$  angedeutet. Die C=O-Streckschwingung tritt wie gewöhnlich bei 5,75–5,77  $\mu$  (verstärkt durch die Carbomethoxygruppe) in Erscheinung (vgl. Fig. 6 und 7).

3. Die C=O-Streckschwingung der Carbomethoxygruppe in 17-Stellung ist in der Ätiansäureester-Reihe durch ein Maximum bei 5,74–5,76  $\mu$  charakterisiert. Dies ist sowohl beim 1-Keto-ätiansäuremethylester (XIII) als auch beim 1-Keto-ätien-(2)-säuremethylester (XII) der Fall, wie die Fig. 2 und 3 zeigen.

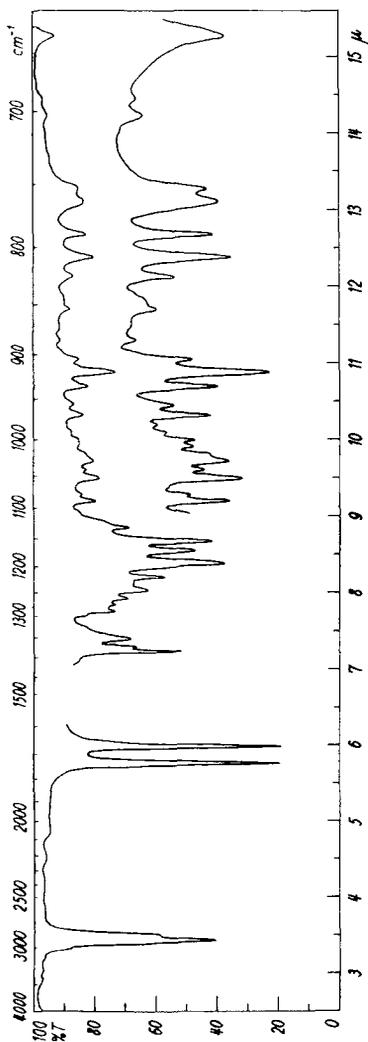
Vergleicht man XII und XIII mit den Estern XIX und XX, die sich von den ersteren nur durch eine zusätzliche HO-Gruppe in 14 $\beta$ -Stellung unterscheiden, so verschiebt sich die C=O-Streckschwingung der Carbomethoxygruppe nach 5,82  $\mu$  (vgl. Fig. 4 und 5). In Tabelle II

**Tabelle I.**  
Molekulare Drehungsbeiträge ( $\Delta[M]_D$ -Werte) von 1-ständigen Keto-, Hydroxy- und Acetoxygruppen bei 5 $\alpha$ - und 5 $\beta$ -Steroiden<sup>15)</sup>.

Funktionelle Gruppe	Verknüpfung der Ringe A und B	Substanz	$\Delta[M]_D$
1-Keto	trans	1-Ketocholestan	+ 339 <sup>0</sup> $\pm$ 15 <sup>0 7)</sup>
	trans	1-Keto-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylester	+ 347 <sup>0</sup> $\pm$ 12 <sup>0 2)</sup>
	cis	1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII)	- 332 <sup>0</sup> $\pm$ 13 <sup>0 12)</sup>
1 $\alpha$ -OH	trans	1 $\alpha$ -Hydroxycholestan	+ 35 <sup>0</sup> $\pm$ 15 <sup>0 7)</sup>
	cis	1 $\alpha$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XV)	- 16 <sup>0</sup> $\pm$ 13 <sup>0 12)</sup>
1 $\beta$ -OH	trans	1 $\beta$ -Hydroxycholestan	- 17 <sup>0</sup> $\pm$ 15 <sup>0 7)</sup>
	cis	1 $\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (VIII)	- 30 <sup>0</sup> $\pm$ 13 <sup>0 12)</sup>
	cis	1 $\beta$ -Hydroxy-3 $\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester (XIV)	- 20 <sup>0</sup> $\pm$ 8 <sup>0 12)</sup>
	cis	1 $\beta$ -Hydroxy-3-keto-ätiansäure-methylester (VII)	- 9 <sup>0</sup> $\pm$ 14 <sup>0 12)</sup>
	cis	1 $\beta$ , 3 $\beta$ -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (VI)	- 47 <sup>0</sup> $\pm$ 13 <sup>0 12)</sup>
	cis	1 $\alpha$ -Acetoxycholestan	+ 93 <sup>0</sup> $\pm$ 16 <sup>0 16)</sup>
1 $\alpha$ -OAc	cis	1 $\alpha$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester (XVI)	- 100 <sup>0</sup> $\pm$ 13 <sup>0 12)</sup>
	cis	1 $\beta$ -Acetoxycholestan	+ 27 <sup>0</sup> $\pm$ 16 <sup>0 7)</sup>
1 $\beta$ -OAc	cis	1 $\beta$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester (IX)	- 116 <sup>0</sup> $\pm$ 14 <sup>0 12)</sup>
	cis	1 $\beta$ , 3 $\alpha$ -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (XI)	- 98 <sup>0</sup> $\pm$ 15 <sup>0 12)</sup>
	cis	1 $\beta$ , 3 $\beta$ -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (VI)	- 148 <sup>0</sup> $\pm$ 13 <sup>0 12)</sup>
	cis		$\Delta[M]_D$ -Ac (Acetylierungs- inkremente)
1 $\alpha$ -OH $\rightarrow$ 1 $\alpha$ -OAc	trans	1 $\alpha$ -Acetoxycholestan	+ 58 <sup>0</sup> $\pm$ 16 <sup>0 16)</sup>
	cis	1 $\alpha$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester (XVI)	- 84 <sup>0</sup> $\pm$ 14 <sup>0 12)</sup>
1 $\beta$ -OH $\rightarrow$ 1 $\beta$ -OAc	trans	1 $\beta$ -Acetoxycholestan	+ 44 <sup>0</sup> $\pm$ 21 <sup>0 7)</sup>
	cis	1 $\beta$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester (IX)	- 86 <sup>0</sup> $\pm$ 16 <sup>0 12)</sup>
	cis	1 $\beta$ , 3 $\alpha$ -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (XI)	- 78 <sup>0</sup> $\pm$ 19 <sup>0 12)</sup>
	cis	1 $\beta$ , 3 $\beta$ -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (VI)	- 101 <sup>0</sup> $\pm$ 26 <sup>0 12)</sup>

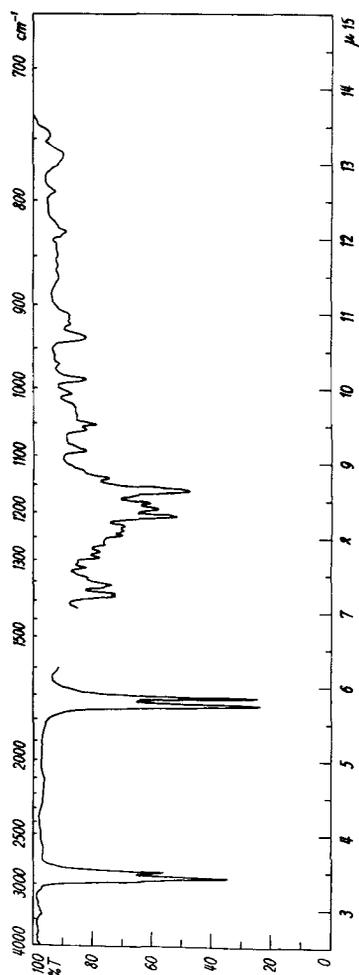
<sup>15)</sup> Alle  $[\alpha]_D$ -Werte, die den  $[M]_D$ -Werten zugrunde liegen, wurden in Chloroform bestimmt.

<sup>16)</sup> H. B. Henbest & R. A. L. Wilson, J. chem. Soc. 1956, 3289.



IR.-Absorptionsspektrum\*  
 1-Keto-ätien-(2)-säure-methyl-  
 ester (XII), Lösung in  $CS_2$ ,  
 $d = 0,2$  mm und  $1$  mm,  $c = 0,07$ -m.  
 (Banden bei  $5,75$   $\mu$  und  $5,97$   $\mu$ ).

Fig. 2.



IR.-Absorptionsspektrum\*  
 1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII),  
 Lösung in  $CS_2$ ,  
 $d = 0,227$  mm,  $c = 0,057$ -m.  
 (Banden bei  $5,75$   $\mu$  und  $5,86$   $\mu$ ).

Fig. 3.

\*) Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller mit einem Perkin-Elmer-double-beam-IR.-Spektrophotometer, Modell 21.

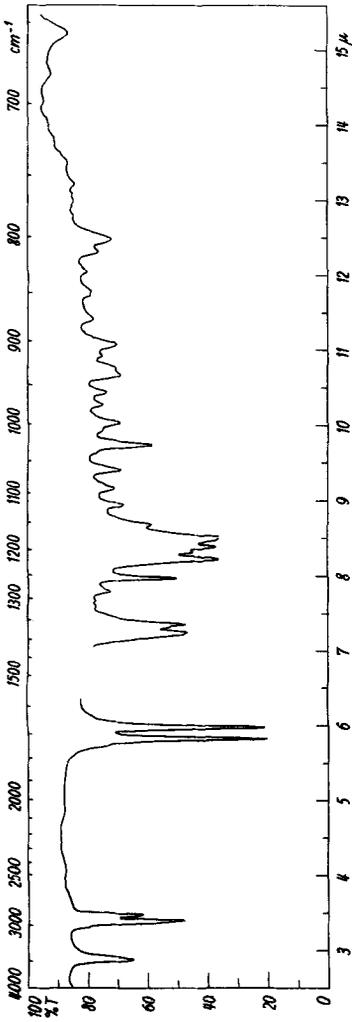


Fig. 4.

IR.-Absorptionsspektrum\*).

1-Keto-14-hydroxy-14- $\beta$ -äthien-(2)-  
säure-methylester (XIX),  
Lösung in  $CS_2$ ,  $d = 0,206$ ,  
 $c = 0,069$ -m. (Banden bei  $2,88 \mu$ ,  
 $5,82 \mu$  und  $5,97 \mu$ ).

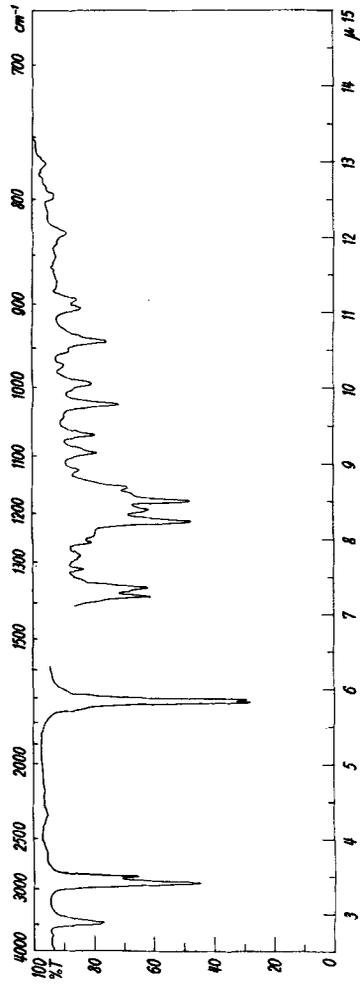


Fig. 5.

IR.-Absorptionsspektrum\*).

1-Keto-14-hydroxy-14- $\beta$ -äthien-(2)-  
säure-methylester (XX), Lösung in  $CS_2$ ,  
 $d = 0,227$  mm,  $c = 0,051$ -m. (Banden  
bei  $2,87-2,88 \mu$ ,  $5,82 \mu$  und  $5,86 \mu$ ).

\*) Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller mit einem Perkin-Elmer-double-beam-IR.-Spektrophotometer, Modell 21.

IR.-Absorptionsspektrum\*).

1  $\beta$ -Acetoxy-ätiensäure-methylester  
(IX), Lösung in  $\text{CS}_2$ ,  
 $d = 0,206 \text{ mm}$ ,  $c = 0,0557\text{-m}$ . (Banden  
bei  $5,76 \mu$ ,  $7,92 \mu$  und  $8,06\text{--}8,08 \mu$ ).

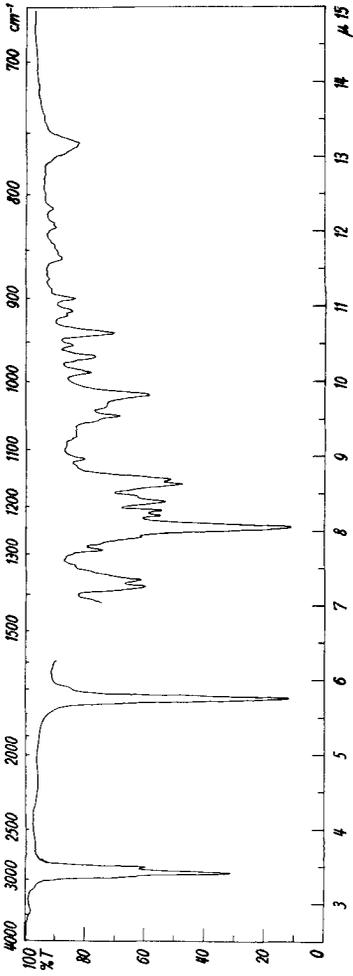


Fig. 6.

IR.-Absorptionsspektrum\*).

1  $\alpha$ -Acetoxy-ätiensäure-methylester  
(XVI), Lösung in  $\text{CS}_2$ ,  
 $d = 0,227 \text{ mm}$ ,  $c = 0,075\text{-m}$ . (Banden  
bei  $5,77 \mu$  und  $8,08 \mu$ ).

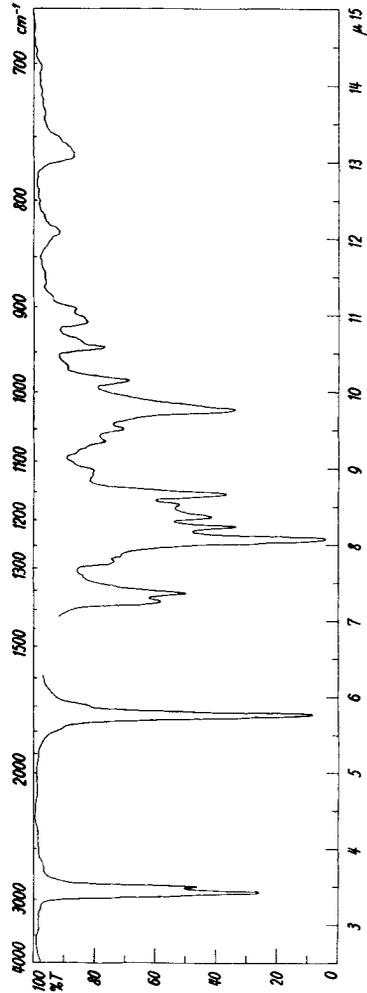


Fig. 7.

\*) Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller, mit einem Perkin-Elmer-double-beam-IR.-Spektrophotometer, Modell 21.

sind die zur Diskussion stehenden Maxima zusammengestellt. Sie zeigt weitere Beispiele von analogen Esterpaaren, in der diese Verschiebung sichtbar ist. Um zu prüfen, ob sie durch eine intramolekulare Assoziation der 14  $\beta$ -ständigen Hydroxylgruppe mit der 17  $\beta$ -ständigen Carbo-methoxy-Gruppe bedingt sein könnte, verglichen wir zunächst die IR.-Spektren der drei einfach gebauten 3  $\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester XXI, XXII und XXIII miteinander (vgl. Fig. 8, 9 und 10). Sie unterscheiden sich voneinander nur durch die Konfiguration der Substituenten an C-14 und C-17.

Das Resultat ist aus Tab. II ersichtlich. In XXI tritt das Maximum (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) normal bei 5,78  $\mu$  auf, in XXII ist es nach 5,84  $\mu$

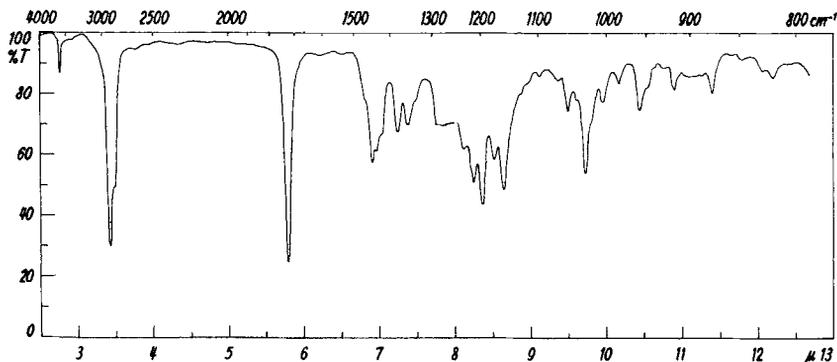


Fig. 8.

IR.-Absorptionsspektrum\*).

3  $\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XXI), Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  
 $d = 0,206$  mm,  $c = 0,0657$ -m. (Maxima siehe Tab. II.)

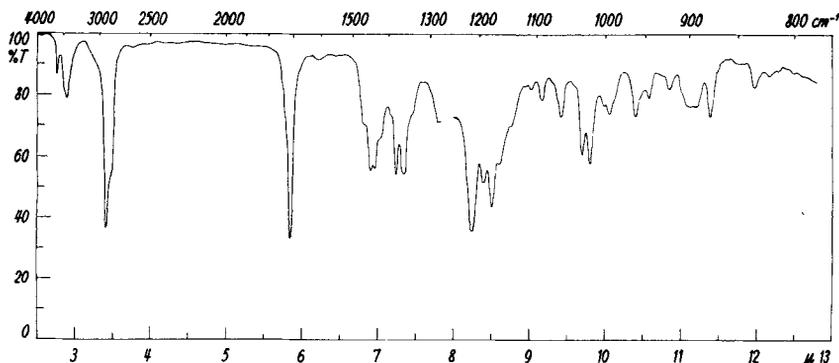


Fig. 9.

IR.-Absorptionsspektrum\*).

3  $\beta$ , 14-Dihydroxy-14  $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXII), Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  
 $d = 0,206$  mm,  $c = 0,0625$ -m. (Maxima siehe Tab. II.)

\*) Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller mit einem Perkin-Elmer-double-beam-IR.-Spektrophotometer, Modell 21.

verschoben. In XXIII befinden sich die HO-Gruppe an C-14 und die Carbomethoxygruppe an C-17 nicht mehr auf der gleichen Seite des Ringes D, weshalb die Bildung der H-Bindung nicht mehr möglich ist.

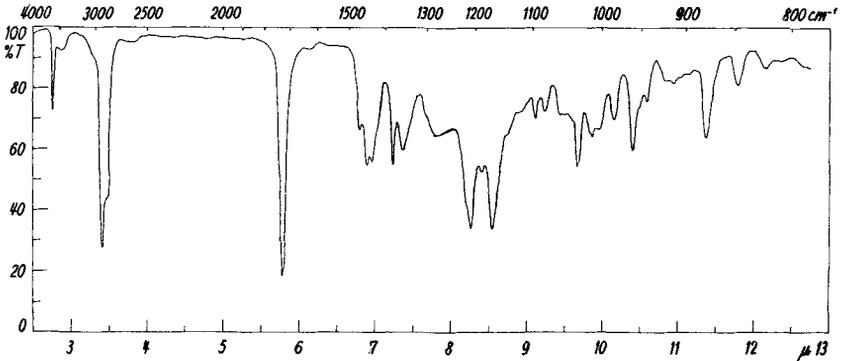
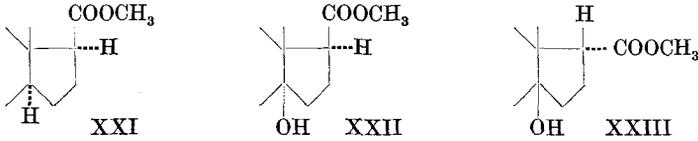


Fig. 10.

IR.-Absorptionsspektrum\*).

3 $\beta$ , 14-Dihydroxy-14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (XXIII), Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  
d = 0,2 mm, c = 0,08-m. (Maxima siehe Tab. II.)

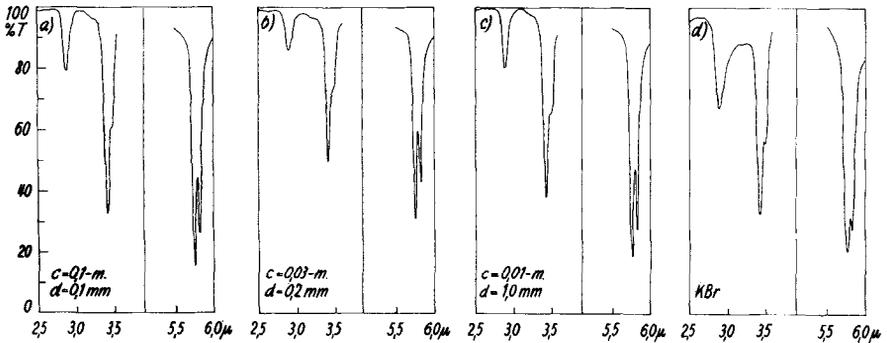


Fig. 11.

3 $\beta$ -Acetoxy-14-hydroxy-14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXII), Lösung in CS<sub>2</sub> in 3 verschiedenen Konzentrationen sowie fest in KBr.

- Maxima: a) 2,88  $\mu$  (OH); 5,75  $\mu$  ( $-\text{COCH}_3$ ); 5,83  $\mu$  ( $-\text{COOCH}_3$ );  
 b) 2,88  $\mu$  (OH); 5,75  $\mu$  ( $-\text{COCH}_3$ ); 5,83  $\mu$  ( $-\text{COOCH}_3$ );  
 c) 2,88  $\mu$  (OH); 5,75  $\mu$  ( $-\text{COCH}_3$ ); 5,83  $\mu$  ( $-\text{COOCH}_3$ ) und  
 d) in KBr gepresst: 2,88  $\mu$  (OH); 5,75  $\mu$  ( $-\text{COCH}_3$ ); 5,83  $\mu$  ( $-\text{COOCH}_3$ ).

\*) Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller mit einem Perkin-Elmer-double-beam-IR.-Spektrophotometer, Modell 21.

Tabelle II.  
IR.-Absorptionsspektren.

	Lösungs- mittel	$\nu(\text{OH})$ in $\mu$	$\nu(\text{C=O})$ in $\mu$			Lit.
			—COOCH <sub>3</sub>	1-Keton	$\Delta^2$ -1-Keton	
1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII)	CS <sub>2</sub>	—	5,74	5,86	—	Fig. 3 <sup>12</sup>
1-Keto-14-hydroxy-14 $\beta$ -ätiansäure- methylester (XX)	CS <sub>2</sub>	2,88	5,82	5,86	—	Fig. 5 <sup>12</sup>
1-Keto-äten-(2)-säure-methylester (XII)	CS <sub>2</sub>	—	5,74	—	5,97	Fig. 2 <sup>12</sup>
1-Keto-14-hydroxy-äten-(2)-säure- methylester (XIX)	CS <sub>2</sub>	2,87	5,82	—	5,97	Fig. 4 <sup>12</sup>
3 $\beta$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester . . .	CS <sub>2</sub>	—	5,75	—	—	5,75
3 $\beta$ -Acetoxy-14-hydroxy- 14 $\beta$ -ätiansäure-methylester . . . . .	CS <sub>2</sub> KBr	2,88 2,88	5,83 5,83	—	—	5,74 5,75
3 $\beta$ , 12 $\beta$ -Diacetoxy-11-keto-äten- säure-methylester . . . . .	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	—	5,78	5,78 <sup>18</sup>	—	5,78
3 $\beta$ , 12 $\beta$ -Diacetoxy-11-keto-14-hydroxy- 14 $\beta$ -ätiansäure-methylester	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,95	5,84	5,78 <sup>18</sup>	—	5,71 5,78
3 $\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XXI) . . . . .	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,78	5,78	—	—	—
3 $\beta$ , 14-Dihydroxy-14 $\beta$ -ätiansäure- methylester (XXII)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	{ 2,78 2,90	5,84	—	—	—
3 $\beta$ , 14-Dihydroxy-14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -ätiansäure- methylester (XXIII) . . . . .	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,76	5,78	—	—	—

<sup>17</sup>) F. Herling & R. N. Jones, J. org. Chemistry **19**, 1252 (1954).

<sup>18</sup>) 11-Ketogruppe.

<sup>19</sup>) H. Hegedüs-Kündig & O. Schindler, Helv. **39**, 904 (1956).

Tatsächlich befindet sich das Maximum der C=O-Gruppe in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 5,79  $\mu$ , also wieder bei der normalen Wellenlänge. Eine weitere Bestätigung für die Annahme, dass der Verschiebungseffekt auf der erwähnten intramolekularen Assoziation beruht, erblicken wir in der Tatsache, dass er unabhängig von der Konzentration der gemessenen Lösungen auftritt und auch an der krist. Substanz wahrnehmbar ist. Dies wurde am 3  $\beta$ -Acetoxy-14-hydroxy-14  $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXII) geprüft (vgl. Fig. 11). Parallel zur Verschiebung der C=O-Streckschwingung tritt durch die H-Brückenbildung auch eine Verschiebung der H-O-Streckschwingung der 14  $\beta$ -Hydroxygruppe von ca. 2,78  $\mu$  nach 2,87–2,90  $\mu$  auf (vgl. z. B. XXI, XXII und XXIII in Tabelle II bzw. Fig. 8–10). Analoge Effekte wurden bei den IR.-Spektren der 17  $\alpha$ -Hydroxy-bisnor-cholansäure-methylester<sup>20)</sup> und ganz kürzlich beim 3  $\beta$ -Acetoxy-16  $\beta$ -hydroxy-ätiansäure-methylester<sup>21)</sup> beobachtet.

Zum Schluss sei noch darauf hingewiesen, dass bei den bisher untersuchten 1-Ketonen (1-Ketocholestan, 1-Keto-5  $\alpha$ -ätiansäure-methylester und 1-Keto-ätiansäure-methylester) die *Zimmermann*-Reaktion<sup>22)</sup> negativ ausfällt, während sie bei den analog gebauten 17  $\alpha$ -Keto-D-homo-Steroiden positiv ist. Dies ist bemerkenswert, da die Rotationsdispersionskurve von 1-Ketocholestan, welche von denen der übrigen Ketosteroide einen stark abweichenden, charakteristischen Verlauf zeigt, derjenigen von 3  $\beta$ -Hydroxy-D-homo-androstan-on-(17a) äusserst ähnlich ist<sup>23)</sup>.

Wir danken Herrn Prof. T. Reichstein für sein Interesse, das er dieser Arbeit entgegengebracht hat, herzlich.

Die Arbeit wurde durch Mittel des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

Der eine von uns (W. S.) dankt dem „Research Grant Committee“ der Eli Lilly & Co., Indianapolis, USA., für ein Stipendium.

Herrn Prof. K. Meyer, Basel, danken wir für die Überlassung einer Probe des 3  $\beta$ , 14-Dihydroxy-14  $\beta$ , 17  $\alpha$ -ätiansäure-methylesters (XXIII) bestens.

Herrn Dr. P. Zoller danken wir für die hilfreichen Diskussionen der IR.-Spektren bestens.

### Experimenteller Teil.

Alle Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführung bis 200° etwa  $\pm 2^\circ$ , darüber etwa  $\pm 3^\circ$ . Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 0,05 Torr und 70° getrocknet. Substanzproben zur Analyse wurden bei der angegebenen Zeit und Temp. bei 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet, falls nichts anderes angegeben ist. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen mit Chf-Ae(1:3) oder, falls angegeben, mit anderem Lösungsmittel, Waschen mit

<sup>20)</sup> Vgl. A. R. H. Cole, Fortschritte Chem. organ. Naturst. **13**, 1 (1956).

<sup>21)</sup> H. Hirschmann & F. B. Hirschmann, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3754 (1956). Der 3  $\beta$ -Acetoxy-16  $\beta$ -hydroxy-ätiansäure-methylester zeigte Banden bei 2,86  $\mu$  (OH), 5,76  $\mu$  (—COCH<sub>3</sub>) und 5,83  $\mu$  (—COOCH<sub>3</sub>). Der epimere 3  $\beta$ -Acetoxy-16  $\alpha$ -hydroxy-ätiansäure-methylester zeigte neben der intramolekular nicht assoziierten HO-Bande bei 2,78  $\mu$  nur noch eine einzige Carbonylbande bei 5,77  $\mu$ .

<sup>22)</sup> W. Zimmermann, Z. physiol. Chem. **233**, 257 (1935); **245**, 47 (1936).

<sup>23)</sup> C. Djerassi, S. Clossen & A. E. Lippman, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3163 (1956)

2-n. HCl (bei CrO<sub>3</sub>-Oxydationen mit 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 2-n. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen im Vakuum. Die Chromatogramme wurden an alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (reaktiviert bei 180–185° ohne Anwendung von Säure<sup>24</sup>) nach der Durchlaufmethode<sup>25</sup>) durchgeführt. Die Verhältniszahlen bei Lösungsmittelgemischen beziehen sich auf Volumteile. Es gelten die folgenden Abkürzungen: Ae = Äther, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Pn = Pentan.

Behandlung von 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (V) mit Bernsteinsäure-anhydrid. Eine Lösung von 57 mg 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (V), Smp. 224–226°, und 100 mg Bernsteinsäure-anhydrid in 3 cm<sup>3</sup> Pyridin wurden 2 Std. auf 100° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 51 mg Ausgangsmaterial vom Smp. 220–225°. Die Mischprobe schmolz gleich.

Reduktion von 1 $\beta$ -Hydroxy-3-keto-ätiansäure-methylester (VII) mit NaBH<sub>4</sub>: 1, 3 $\beta$ -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (V) und 1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (X). Eine Lösung von 399 mg 3-Keto-1 $\beta$ -hydroxy-ätiansäure-methylester (VII) vom Smp. 164–167° in 20 cm<sup>3</sup> 80-proz. wässrigem Dioxan wurde unter Rühren während einer Stunde tropfenweise mit einer Lösung von 125 mg NaBH<sub>4</sub> in 20 cm<sup>3</sup> 80-proz. wässrigem Dioxan versetzt. Hierauf wurde noch 6 Std. bei 20° weitergerührt, dann auf 0° abgekühlt und mit verd. Schwefelsäure auf ca. pH = 3 eingestellt. Unter Zugabe von 25 cm<sup>3</sup> Wasser wurde im Vakuum eingengt und die verbleibende wässrige Phase dreimal mit je 70 cm<sup>3</sup> Chf ausgeschüttelt. Die übliche Aufarbeitung gab 410 mg Rückstand, welcher in 30 cm<sup>3</sup> Me gelöst wurde und mit einer Lösung von 1,5 g D-Mannit in 20 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Schwefelsäure 14 Std. stehen blieb. Die saure Lösung, die reichlich Kristalle enthielt, wurde im Vakuum vom Me befreit und mit Chf ausgeschüttelt. Die übliche Aufarbeitung gab 416 mg Rückstand, der an 12,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1–4 (eluiert mit Be-Chf (9:1) und (8:2)) gaben 11 mg amorphes Material.

Die Fraktionen 5–8 (130 mg, eluiert mit Be-Chf (8:2) und (3:2)) gaben aus Me-Ae-Pn 120 mg 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (V) vom Smp. 218–224°. Die Mischprobe mit V schmolz gleich.

Die Fraktion 9 (40 mg, eluiert mit Be-Chf (3:2)) gab nur wenige Kristalle mit unscharfem Smp. (Gemisch).

Die Fraktionen 10–15 (199 mg, eluiert mit Be-Chf (3:2) und (1:1)) gaben aus Me-Ae-Pn 116 mg 1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (X) vom Smp. 204–207°. Nach zweimaligem Umkristallisieren schmale Prismen vom Smp. 207–210°;  $[\alpha]_D^{25} = +58,1^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,0137 in Chf),  $[\alpha]_D^{25} + 60,1^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,9472 in Me).

Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° getrocknet.

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (350,48) Ber. C 71,96 H 9,78% Gef. C 71,89 H 9,52%

1 $\beta$ ,2 $\alpha$ -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (XI) aus X. 26 mg 1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (X) vom Smp. 203–210° wurden mit 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,6 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 60 Std. bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 32 mg Rückstand. Nach Reinigung an wenig Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und Aktivkohle verblieben 26 mg farbloser Schaum, welcher auch nach mehrmonatigem Stehen bei 0° aus An-Ae-Pn nicht kristallisierte.  $[\alpha]_D^{25} = +43,5^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,8756 in Chf).

1 $\beta$ -Hydroxy-3 $\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester (XIV) aus X. 85 mg 1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (X) vom Smp. 204–207° wurden mit 0,45 cm<sup>3</sup> Eisessig und 0,1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 2 Std. auf 60–70° erhitzt, dann noch weitere 24 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 98 mg Rohprodukt, welches an 3 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die Fraktionen 1–3 (eluiert mit Be- und Be-Chf (9:1)) gaben 12 mg amorphes Material.

<sup>24</sup>) J. v. Eww, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. 27, 1292, Fussnote 2) (1944).

<sup>25</sup>) T. Reichstein & C. W. Shoppee, Disc. Faraday Soc. Nr. 7, 305 (1949).

Die Fraktionen 4—7 (51 mg, eluiert mit Be-Chf (9:1)) gaben aus Me-Ae-Pn 32 mg Kristalle vom Smp. 201—204°. Nach zweimaligem Umkristallisieren schmale Prismen vom Smp. 203—204°.  $[\alpha]_D^{23} = +67,8^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,4749$  in Chf) und  $[\alpha]_D^{23} = +83,2^0 \pm 4^0$  ( $c = 0,7076$  in Me).

Zur Analyse 24 Std. bei 20° getrocknet.

$C_{23}H_{36}O_5$  (392,51) Ber. C 70,37 H 9,24% Gef. C 70,60 H 9,38%

Die Fraktionen 9—11 (31 mg, eluiert mit Be-Chf (1:1) und Chf) gaben 28 mg Ausgangsmaterial X vom Smp. 204—207°. Die Mischprobe mit X schmolz gleich.

1-Keto-ätien-(2)-säure-methylester (XII) aus XIV. Eine Lösung von 55 mg 1- $\beta$ -Hydroxy-3- $\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester vom Smp. 200—204° in 2 cm<sup>3</sup> reinstem oxydationsbeständigem Eisessig wurde in Portionen mit insgesamt 0,55 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig versetzt, von denen die ersten bereits nach 10 Min. verbraucht waren. Nach 30 Min. war freies CrO<sub>3</sub> nachweisbar. Nach weiteren 15 Min. wurde mit wenigen Tropfen Me versetzt und 1 Std. bei Zimmertemp. stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 61 mg Rohprodukt, das an 1,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1—7 (37 mg, eluiert mit Pn-Be (8:2) und (7:3)) gaben aus Ae-Pn 34 mg Prismen vom Smp. 174—178°. Nach Umkristallisieren aus Ae-Pn 25 mg 178—180°;  $[\alpha]_D^{23} = -16^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,0316$  in Chf).

$C_{21}H_{30}O_3$  (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,55 H 9,32%

UV.-Spektrum vgl. Kurve XV in Fig. 1 und IR.-Spektrum Fig. 2.

Die Fraktionen 8 und 9 (eluiert mit Pn-Be-(1:1) und Be-Chf-(1:1)) gaben 4 mg amorphes Material.

1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII) aus XII. 23 mg 1-Keto-ätien-(2)-säure-methylester (XII) vom Smp. 178—180° wurden in 2 cm<sup>3</sup> reinem Cyclohexan gelöst und mit 7 mg auf Calciumcarbonat niedergeschlagenem Palladium hydriert. Nach 3 Std. waren 1,9 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> (ber. für 1 H<sub>2</sub>: 1,68 cm<sup>3</sup>) verbraucht. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 0,3 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub> Eisessig 2 Std. stehengelassen. Der Überschuss an CrO<sub>3</sub> wurde mit wenigen Tropfen Me zerstört. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und mit Ae wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (23 mg) kristallisierte spontan, zeigte aber auch nach mehrmaligem Umkristallisieren keinen einheitlichen und scharfen Smp.

Die Hydrierung (ohne merkliche H<sub>2</sub>-Aufnahme) und die CrO<sub>3</sub>-Oxydation wurden wiederholt. Die übliche Aufarbeitung gab 19 mg Rohprodukt, die in Pe-Be-(9:1) gelöst und durch eine kleine Schicht Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert wurden. Aus Ae-Pn kristallisierten 16 mg vom Smp. 155—162°. Nach zweimaligem Umkristallisieren wurden 11 mg Prismen vom Smp. 163—165° erhalten;  $[\alpha]_D^{24} = -49,4^0 \pm 2^0$  ( $c = 0,9561$  in Chf). Zur Analyse 24 Std. bei 20° getrocknet.

$C_{21}H_{32}O_3$  (334,48) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,57 H 9,58%

UV.-Spektrum vgl. Kurve XIII in Fig. 1 und IR.-Spektrum Fig. 3.

1- $\alpha$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XV) aus XIII. a) *Durch Reduktion mit NaBH<sub>4</sub>*: 105 mg 1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII) vom Smp. 164—166° wurden in 10 cm<sup>3</sup> 80-proz. wässrigem Dioxan gelöst und tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 40 mg NaBH<sub>4</sub> in 10 cm<sup>3</sup> 80-proz. wässrigem Dioxan versetzt. Es wurde noch 6 Std. weitergerührt. Die analog zur NaBH<sub>4</sub>-Reduktion des 1- $\beta$ -Hydroxy-3-keto-ätiansäure-methylesters (VII) (siehe oben) durchgeführte weitere Aufarbeitung gab 106 mg Rohprodukt, das spontan kristallisierte. Die Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gab 97 mg Rohprodukt (eluiert mit Pn-Be-(1:7) und Be), die aus Ae-Pn 92 mg Prismen vom Smp. 139—141° lieferten.  $[\alpha]_D^{24} = +45,6^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,222$  in Chf) und  $[\alpha]_D^{24} = +50,3^0 \pm 4^0$  ( $c = 0,5903$  in Me). Zur Analyse 24 Std. bei 20° getrocknet.

$C_{21}H_{34}O_3$  (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25% Gef. C 75,62 H 10,20%

b) *Durch Hydrierung mit Pt in Eisessig*: 84 mg 1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII) vom Smp. 164—166° wurden mit 20 mg PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig hydriert. Nach 4½ Std. waren 12,25 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> verbraucht. (Ber. für 1 H<sub>2</sub>: 10,4 cm<sup>3</sup>). Nach Abfiltrieren

des Katalysators ergab die übliche Aufarbeitung 82 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pn 77 mg derbe Prismen vom Smp. 139—141°. Die Mischprobe mit dem nach a) erhaltenen Material schmolz gleich.

c) *Durch Reduktion mit Na in n-Propanol*: 54 mg 1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII) vom Smp. 164—166° wurden in 20 cm<sup>3</sup> 2-proz. methanolischer KOH 1 Std. zum Sieden erhitzt. Dann wurde mit 20 cm Wasser versetzt, mit konz. HCl bis zur gerade kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand (55 mg) wurde in 25 cm<sup>3</sup> n-Propanol zum Sieden erhitzt und während 90 Min. mit 0,7 g metallischem Natrium versetzt. Danach wurde noch 30 Min. weiter gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Der Chf-Extrakt wurde mit ätherischer Diazomethan-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und dann eingedampft. Der Rückstand (41 mg) wurde an 1,2 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert.

Fraktion 1 (eluiert mit reinem Pn) gab 8 mg amorphes Material.

Die Fraktionen 2—4 (17 mg, eluiert mit Pn-Be-(2:1) und (1:1)) gaben aus Ae-Pn 14 mg Prismen vom Smp. 138—140°;  $[\alpha]_D^{25} = +45,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,9876$  in Chf).

Die Fraktionen 5—6 (eluiert mit Pe-Be-(1:1) und reinem Be) gaben 18 mg amorphes Material.

1 $\alpha$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester (XVI) aus XV. 48 mg 1 $\alpha$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XV) vom Smp. 139—141° wurden in 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,6 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 23 Std. bei 37° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Äther gab 50 mg Rückstand. Aus Pn 38 mg Kristalle vom Smp. 87—98°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pn 24 mg Prismen vom Smp. 96—98°;  $[\alpha]_D^{25} = +17,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,9375$  in Chf). Zur Analyse 24 Std. bei 20° getrocknet.

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64% Gef. C 73,53 H 9,63%

1 $\alpha$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XV) aus XVI. 18 mg 1 $\alpha$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester (XVI) vom Smp. 96—98° wurden mit 2 Tropfen Ae angefeuchtet und in 2 cm<sup>3</sup> Me, das 5-% HCl enthielt, gelöst. Nach Stehen während 20 Std. bei 20° ergab die übliche Aufarbeitung 15 mg neutrales Rohprodukt aus Ae-Pn 10 mg Prismen vom Smp. 138—140°. Die Mischprobe mit XV schmolz ebenso.

1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII) aus XV. Eine Lösung von 20 mg 1 $\alpha$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XV) vom Smp. 138—140° in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden mit 0,25 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig 10 Std. stehengelassen. Übliche Aufarbeitung nach Stehen mit 3 Tropfen Me während 3 Std. ergab 18 mg neutrales Rohprodukt. Aus Pn 15 mg Kristalle vom Smp. 156—163°. Nach Umkristallisieren aus Pn 12 mg Prismen vom Smp. 163—165°. Mischprobe mit XIII schmolz gleich.

1 $\alpha$ -Mesyloxy-ätiansäure-methylester (XVII) aus XV. 82 mg 1 $\alpha$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XV) vom Smp. 138—141° wurden in 0,7 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und tropfenweise mit 0,037 cm<sup>3</sup> Methylsulfonsäurechlorid versetzt (2 Mol.) und 12 Std. bei 20° stehengelassen. Die dunkle Lösung wurde wie üblich aufgearbeitet und gab 102 mg spontan kristallisierenden Rückstand. Aus Ae-Pn 88 mg lange seidig glänzende Nadeln vom Smp. 117—118°;  $[\alpha]_D^{24} = +28,15^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,2893$  in Chf). Zur Analyse 10 Std. bei 50° getrocknet.

C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>S (412,51) Ber. C 64,05 H 8,80 S 7,75%  
Gef. , 64,68 , 9,31 , 8,24%

Umsatz von 1 $\alpha$ -Mesyloxy-ätiansäure-methylester (XVII) mit Kaliumacetat. 70 mg 1 $\alpha$ -Mesyloxy-ätiansäure-methylester (XVII) vom Smp. 117—118° wurden mit 5 cm Dimethylformamid und 200 mg Kaliumacetat 6 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Chf aufgenommen und dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (55 mg) wurde an 1,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert.

Die Fraktion 1—3 (eluiert mit Be) gaben 40 mg ätherlöslichen, stark gelb gefärbten Rückstand, der an wenig Kohle gereinigt und noch einmal an 1 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde (siehe unten).

Die Fraktionen 4—6 (eluiert mit Be und Chf) gaben 6 mg ätherunlösliches Material, das verworfen wurde.

Der an wenig Kohle gereinigte Rückstand der obigen Fraktionen 1—3 (37 mg) wurde nochmals an 1 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert.

Fraktion 1 (eluiert mit Pn) gab keinen Rückstand.

Die Fraktionen 2—4 (eluiert mit Pn) gaben 31 mg Rückstand, die bisher nicht kristallisierten. Mit Tetranitromethan starke Gelbfärbung.

Die Fraktionen 5—6 (eluiert mit Pn und Chf) gaben noch weitere 6 mg amorphes Material. Mit Tetranitromethan intensive Gelbfärbung.

1 $\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (VIII) und Ätien-(1)-säure-methylester (IV) aus VII. 114 mg 1 $\beta$ -Hydroxy-3-keto-ätiansäure-methylester (VII) vom Smp. 156—165° wurden mit frisch geschmolzenem und pulverisiertem  $\text{ZnCl}_2$  sowie 200 mg wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  verrieben, mit 0,5 cm<sup>3</sup> Benzylmercaptan überschichtet und 48 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit Ae versetzt, die Ae-Lösung zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 140 mg öliges Rohprodukt, das nicht kristallisierte. Es wurde sofort mit einer Aufschlemmung von *Raney*-Ni (aus 22 g Ni-Al-Legierung bereitet) in 30 cm<sup>3</sup> An und 50 cm<sup>3</sup> Be 14 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abfiltrieren des *Raney*-Ni wurde das Filtrat im Vakuum eingedampft. Es resultierten 71 mg Rohprodukt, die an 2 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurden.

Die Fraktionen 1—5 (40 mg, eluiert mit Pn) gaben aus An-Me 22 mg Kristalle vom Smp. 105—113°. Nach Umkristallisieren aus Pn Ätien-(1)-säure-methylester (IV) in Nadeln vom Smp. 112—114°;  $[\alpha]_D^{20} = +89,10 \pm 2^\circ$  ( $c = 0,8844$  in Chf). Zur Analyse 10 Min. bei 12 Torr geschmolzen.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$  (316,47) Ber. C 79,67 H 10,19% Gef. C 79,44 H 10,48%

Mit Tetranitromethan intensive Gelbfärbung.

Die Fraktionen 6—11 (28 mg, eluiert mit Pn-Be-(1:1) und Be) gaben aus Ae-Pn 20 mg Kristalle vom Smp. 126—133°. Nach Umkristallisieren aus Ae-Pn 1 $\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (VIII) in Prismen vom Smp. 133—135°;  $[\alpha]_D^{30} = +47,40 \pm 2^\circ$  ( $c = 0,8423$  in Chf). Zur Analyse 24 Std. bei 20° getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$  (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25% Gef. C 75,42 H 10,29%

Mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Die Mischprobe mit 1 $\alpha$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XV) vom Smp. 136—138° schmolz bei 119—125° (Depression).

1 $\beta$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester (IX) aus VIII. 20 mg 1 $\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (VIII) vom Smp. 133—135° wurden mit 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,7 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 36 Std. bei 37° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 24 mg Rohprodukt. Aus Ae-An 20 mg Kristalle vom Smp. 115—118°. Nach Umkristallisieren aus Ae-Pn Prismen vom Smp. 117—119°;  $[\alpha]_D^{30} = +13,90 \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9739$  in Chf). Zur Analyse 10 Min. bei 12 Torr geschmolzen resp. 12 Std. bei 20° getrocknet.

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$  (376,52) Ber. C 73,37 H 9,64% Gef. C 74,18 H 9,89%  
Gef. „ 72,72 „ 10,30%

Misch-Smp. mit 1 $\alpha$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester (XVI) vom Smp. 96—98°: 85—96° (Depression).

IR.-Spektrum vgl. Fig. 6.

1 $\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (VIII) aus IX. 10 mg 1 $\beta$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester (IX) vom Smp. 119—121° wurden genau wie bei der Methanolyse des 1 $\alpha$ -Acetoxy-ätiansäure-methylesters (XVI) beschrieben mit methanolischer HCl behandelt. Die analoge Aufarbeitung ergab nach Filtrieren durch eine kleine Schicht von  $\text{Al}_2\text{O}_3$  6 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pn 5 mg Prismen vom Smp. 130—133°. Der Misch-Smp. mit VIII aus VII bereitet war gleich.

1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII) aus VIII. 5 mg 1 $\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (VIII) vom Smp. 130—133° wurden genau wie bei der Dehydrierung von 1 $\alpha$ -Hydroxy-ätiansäure-methylester (XV) beschrieben in Eisessiglösung mit 2-proz.  $\text{CrO}_3$ -Eisessig behandelt. Die übliche Aufarbeitung ergab 4 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 3 mg Kristalle vom Smp. 150—162°. Nach Umkristallisieren aus Ae-Pn Prismen vom Smp. 162—165°. Der Misch-Smp. mit XIII, das auf anderem Wege bereitet wurde, war gleich.

1-Keto-14-hydroxy-14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XX) aus XIX. Eine Lösung von 165 mg 1-Keto-14-hydroxy-14 $\beta$ -ätien-(2)-säure-methylester (XIX) vom Smp. 158–160° in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde in Gegenwart von 20 mg PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O hydriert. Nach 30 Min. waren 18,7 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> (ber. für 1 H<sub>2</sub>:15,98 cm<sup>3</sup>) aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat mit 1,5 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig 16 Std. bei 20° stengelassen. Hierauf wurde mit einigen Tropfen Me 23 Std. stengelassen, um das überschüssige CrO<sub>3</sub> zu zerstören. Die übliche Aufarbeitung ergab 156 mg Rohprodukt, das spontan kristallisierte. Aus Ae-Pn 136 mg Prismen vom Smp. 174–175°;  $[\alpha]_D^{25} = -63,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1,1023 in Chf). Zur Analyse 3 Std. bei 60° getrocknet (Gewichtsverlust 7%).

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (348,46) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,40 H 9,08%

UV.-Spektrum vgl. Kurve XX in Fig. 1; IR.-Spektrum vgl. Fig. 5.

1-Keto-ätien-(14)-säure-methylester (XVIII) aus XX. Eine Lösung von 106 mg 1-Keto-14-hydroxy-14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XX) vom Smp. 173–175° in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin wurde auf –15° abgekühlt und mit 0,2 cm<sup>3</sup> ebenfalls auf –15° gekühltem Thionylchlorid ½ Std. bei –15°, dann ½ Std. bei 20° stengelassen. Dann wurde vorsichtig mit Eis versetzt und mit Äther wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (102 mg) gab aus Ae-Pn 80 mg Prismen vom Smp. 126–136°. Der Smp. konnte auch durch weiteres Umkristallisieren nicht erhöht werden, war aber scharf bei 138–140°, wenn er auf dem *Kofler*-Block ohne Deckglas oder aber im Röhrchen gemessen wurde;  $[\alpha]_D^{25} = -119,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1,1406 in Chf). Zur Analyse 12 Std. bei 12 Torr und 20° getrocknet.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (330,45) Ber. C 76,37 H 9,15% Gef. C 76,32 H 9,15%

Mit Tetranitromethan intensive Gelbfärbung.

1-Keto-ätiansäure-methylester (XIII) aus XVIII. Eine Lösung von 62 mg 1-Keto-ätien-(14)-säure-methylester (XVIII) vom Smp. 136–139° in 4 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden mit 10,5 mg PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O hydriert. Nach 37 Min. waren 7,35 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> aufgenommen (ber. für 1 H<sub>2</sub>:6,77 cm<sup>3</sup>). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat mit 0,5 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Lösung in Eisessig 14 Std. bei 20° stengelassen. Nach Zugabe einiger Tropfen Me wurde weitere 14 Std. bei 20° stengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 61 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pn 47 mg Kristalle vom Smp. 150–160°. Umkristallisieren aus Ae-Pn ergab 43 mg Prismen vom Smp. 163–165°. Die Mischprobe mit XIII, das auf anderem Wege erhalten wurde, schmolz gleich.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Die Synthese des 1-Keto-ätiansäure-methylesters (XIII), des 1 $\alpha$ -Hydroxy-ätiansäure-methylesters (XV) und des 1 $\beta$ -Hydroxy-ätiansäure-methylesters (VIII) wird beschrieben. Die molekularen Drehungen, UV.- und IR.-Spektren dieser Stoffe und einiger Zwischenprodukte werden diskutiert.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.