

250. Über die Autoxydation des Strophanthidins (2. Teil) Konstitution des neutralen Hauptproduktes

50. Mitteilung über Herzglykoside¹⁾

von A. von Wartburg, J. Binkert und E. Angliker

(25. VIII. 62)

Strophanthidin (I) und seine Glykoside erleiden in Lösung eine rasch einsetzende Autoxydation^{1) 2)}, deren Verlauf entscheidend von der Konzentration des Substrates abhängt. Während nämlich in verdünnten Lösungen vorwiegend saure Sekundärprodukte – hauptsächlich Strophanthidin-19-säure (III)²⁾ – gebildet werden, tritt in konzentrierten Strophanthidinlösungen die Säurebildung zurück, und es entsteht als Hauptprodukt ein bis jetzt unbekannter Neutralstoff II. Diese Verbindung, die wir als Aglykon A bezeichneten, kann leicht in einheitlicher und kristallisierter Form isoliert werden und besitzt den Smp. 130–135°/205–218°; $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ (in Methanol)¹⁾.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Konstitutionsermittlung des Aglykons A und über orientierende Versuche, die einen Einblick in den Reaktionsmechanismus der Autoxydation von Strophanthidin erlauben sollten. Unsere experimentellen Befunde sowie theoretische Betrachtungen über mögliche Oxydationsreaktionen an 19-Oxocardenoliden führten zum Schluss, dass Aglykon A nicht das übliche C₂₃-Gerüst der Cardenolide aufweist, sondern überraschenderweise ein 19-Norsteroid C₂₂H₃₂O₆ darstellt. Die exakte Struktur des Aglykons A wurde als *10β-Hydroxy-19-nor-periplogenin* (II) erkannt. Die Bildung dieses neuartigen Cardenolids erfolgt durch eine Umlagerung, die unter Verlust von 1 C-Atom des Strophanthidins verläuft.

Die vorgeschlagene Konstitution II für Aglykon A stützt sich auf folgende Beobachtungen und Abbaureaktionen:

Nach den UV.- und IR.-Spektren (Fig. 1 und 3) und der Rotationsdispersionskurve (Fig. 2) besitzt Aglykon A noch den intakten Butenolidring des Strophanthidins; hingegen ist die Aldehydgruppe an C-10 nicht mehr nachweisbar¹⁾. Die Mikroanalysen waren mit einer C₂₃-Formel unverträglich, passten jedoch gut auf die um 1 C-Atom ärmere Bruttoformel C₂₂H₃₂O₆. Damit war auch das durch isotherme Destillation³⁾ und durch Lactontitration bestimmte M.-Gew. von ca. 400 vereinbar.

Mit verdünnter Natronlauge lagerte sich Aglykon A (II) zur Isoverbindung V um, die im UV. keine selektive Absorption aufwies. Im IR.-Spektrum von V waren

¹⁾ 49. Mitt. J. BINKERT, E. ANGLIKER & A. VON WARTBURG, *Helv.* **45**, 2122 (1962).

²⁾ a) R. MAULL, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **40**, 284 (1957); b) W. KREIS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **40**, 593 (1957); c) M. B. GOROVICH, F. S. KRISTULAS & N. K. ABUBAKIROV, *Ž. obšč. Chim.* **37**, 1381 (1961), English Translation: *J. Gen. Chemistry USSR* **37**, 1279 (1961).

³⁾ G. BARGER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **37**, 1754 (1904), Modifikation nach R. SIGNER, *Liebigs Ann. Chem.* **478**, 246 (1930).

die C=C-Banden des Butenolidrings verschwanden; das neu auftretende Triplett bei 1140, 947 und 910 cm^{-1} entsprach einer Acetalgruppierung in der Seitenkette⁴⁾ und die Absorptionsbande bei 1750 cm^{-1} einem gesättigten Fünfringlacton.

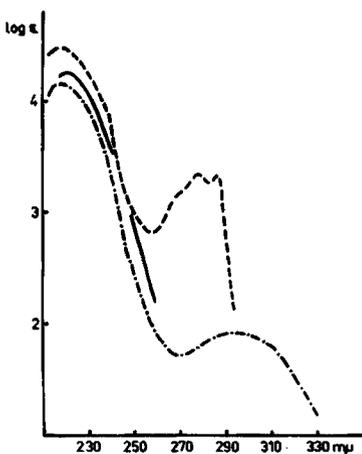


Fig. 1. UV.-Spektren in Methanol

— Aglykon A (II)
 - - - (X)
 - · - · (XIII)

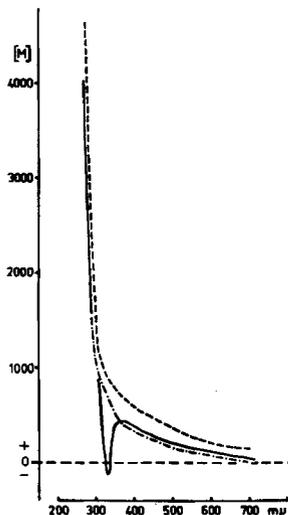


Fig. 2. Rotationsdispersionskurven

— Strophanthin
 - - - Aglykon A (II)
 - · - · Strophanthin-19-ol

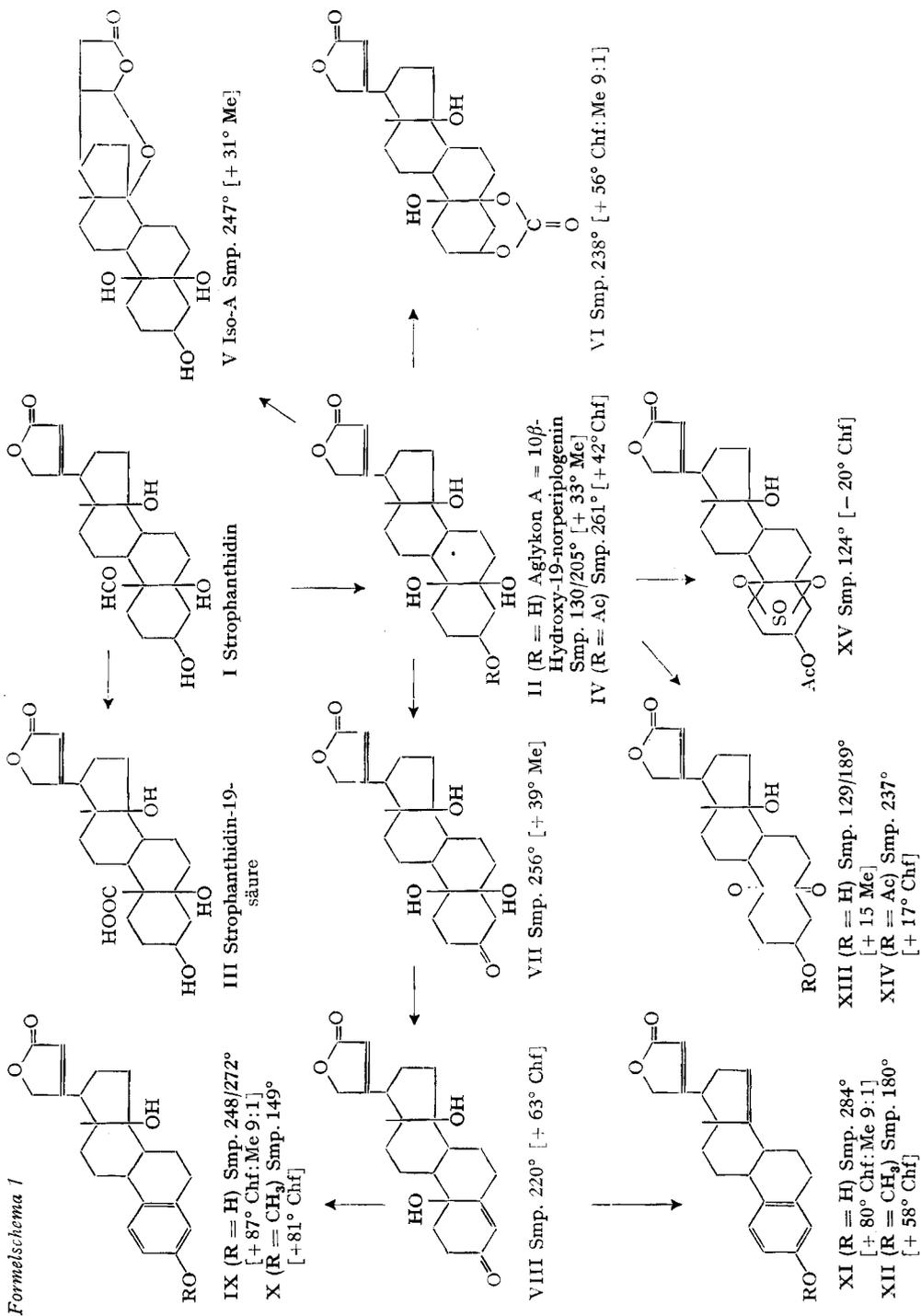
Mit Essigsäureanhydrid in Pyridin lieferte Aglykon A (II) ein Monoacetat, die 3-O-Acetylverbindung IV¹⁾. Beim Umsatz von Aglykon A mit Phosgen in Toluol-Chloroform-Pyridin-Lösung entstand ein kristallisiertes Derivat $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7$, das auf Grund der IR.-Banden bei 1745 und 1200 cm^{-1} als 6-gliedriges 3,5-Cyclocarbonat⁵⁾ VI formuliert wurde. Bei Acetylierungsversuchen wurde VI intakt zurückgewonnen, ein Beweis, dass die acylierbare OH-Gruppe an C-3 bereits besetzt war. Mit der Bildung der Isoverbindung V und der Esterderivate IV und VI waren die Positionen der OH-Gruppen an C-3, C-5 und C-14 gesichert; Aglykon A (II) besitzt in dieser Beziehung die gleiche Anordnung wie Strophanthin (I).

Ein erster experimenteller Hinweis für das Vorliegen der postulierten 10-Hydroxy-19-nor-Struktur im Aglykon A liess sich durch folgende Reaktionen gewinnen: Selektive Dehydrierung von Aglykon A (II) mit Platin und Sauerstoff⁶⁾ führte zum 3-Dehydro-derivat VII, das durch kurzes Kochen in Essigsäure unter Wasserabspaltung in die 3-Dehydro-4:5-anhydroverbindung VIII überging. Das Vorliegen der α,β -ungesättigten Ketongruppierung wurde durch die IR.-Bande bei 1675 cm^{-1} (Fig. 4) und durch das UV.-Maximum bei 223 $\text{m}\mu$ (Butenolidring + α,β -ungesättigtes

⁴⁾ L. FIESER & T. GOTO, J. Amer. chem. Soc. 82, 1697 (1960).

⁵⁾ Vgl. analoge Reaktionen: P. SPEISER & T. REICHSTEIN, Helv. 30, 2143 (1947); G. VOLPP & CH. TAMM, Helv. 40, 1860 (1957).

⁶⁾ R. P. A. SNEEDEN & R. P. TURNER, J. Amer. chem. Soc. 77, 130, 190 (1950).



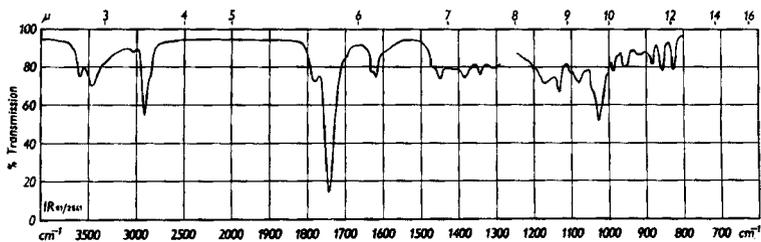
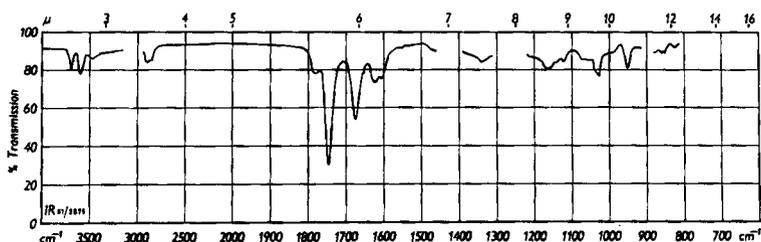
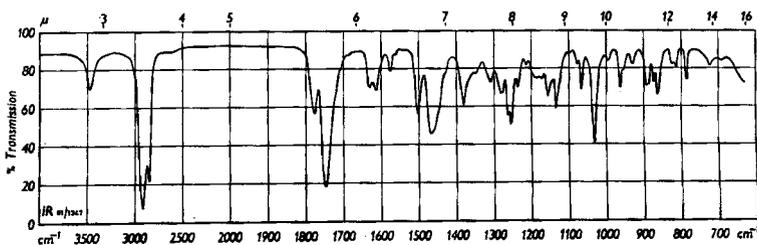
IR.-Absorptionsspektren⁷⁾Fig. 3. Aglykon A = 10 β -Hydroxy-19-nor-periplogenin (II) in CH₂Cl₂Fig. 4. 3-Dehydro-4:5-anhydro-10 β -hydroxy-19-nor-periplogenin (VIII) in CH₂Cl₂

Fig. 5. 3-Methoxy-14-hydroxy-19-nor-cardatetraen-(1,3,5,10,20:22)-olid (X) in Nujol

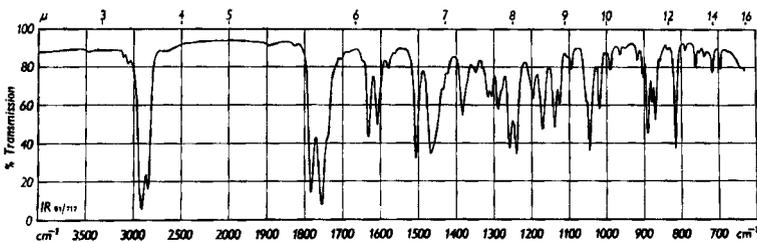


Fig. 6. 3-Methoxy-19-nor-cardapentaen-(1,3,5,10,14,20:22)-olid (XII) in Nujol

Keton) belegt. Das Keton VIII liess sich nun mit Säuren leicht unter Wasserabspaltung und Aromatisierung des Ringes A in phenolische Östranderivate überführen. So konnte z. B. mit 0,5-proz. Salzsäure in Eisessig aus VIII eine kristalli-

⁷⁾ Alle IR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer, Mod. 21, aufgenommen.

sierte Östratrien-Verbindung $C_{22}H_{26}O_4$ (IX)⁸⁾ erhalten werden, deren aromatische Struktur aus dem UV.-Spektrum mit einem Maximum bei 279 $m\mu$ hervorging. Auch aus dem IR.-Spektrum ist der Benzolring durch das charakteristische Triplett bei 1610, 1590 und 1503 ersichtlich; weitere Banden bei 1795, 1735 und 1620 cm^{-1} sind dem intakten Butenolidring zuzuordnen. Die Farbreaktion auf Phenole mit $K_3[Fe(CN)_6]$ - $FeCl_3$ -Reagens⁹⁾ fiel bei IX positiv aus. Mit Diazomethan in Dioxan-Methanol wurde aus IX der entsprechende 3-O-Methyläther X erhalten, den wir als 3-Methoxy-14-hydroxy-19-nor-cardatetraen-(1,3,5:10,20:22)-olid (X) formulierten. Die UV.- und IR.-Spektren von X sind in Fig. 1 bzw. Fig. 5 aufgeführt.

Höhere Säurekonzentrationen, z. B. Einleiten von gasförmiger HCl in eine essigsaure Lösung des α, β -ungesättigten Ketons VIII bewirkten neben der Aromatisierung des Ringes A eine Elimination der tertiären OH-Gruppe an C-14 und ergaben das Δ^{14} -Phenol $C_{22}H_{24}O_3$ (XI). Methylierung von XI lieferte das 3-Methoxy-19-nor-cardapentaen-(1,3,5:10,14,20:22)-olid XII, dessen UV.-Spektrum durch ein Maximum bei 276 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,75$) charakterisiert war. Im IR.-Spektrum wurden Absorptionsbanden bei 1785, 1755 und 1610 (Butenolidring), 1632, (1610), 1580 und 1508 (aromat. Ring), 1240, 1198 und 1170 cm^{-1} (Aryläther) festgestellt; eine OH-Bande fehlte erwartungsgemäss (Fig. 6).

Die Konstitution der beiden Phenoläther X und XII konnte durch oxydativen Abbau ihres Butenolidrings bewiesen werden (Formelschema 2). Mit $KMnO_4$ in Aceton¹⁰⁾ wurden aus X vorwiegend saure Anteile gewonnen, die nach Behandlung mit Diazomethan ein Gemisch von Methylestern lieferten. Nach Chromatographie an Aluminiumoxid liessen sich daraus zwei kristallisierte Stoffe $C_{21}H_{28}O_4$ und $C_{21}H_{26}O_5$ fassen. Die sauerstoffärmere Verbindung erwies sich nach Misch-Smp., Rf-Werten und Vergleich der IR.-Spektren (Fig. 7) als identisch mit 3-Methoxy-14-hydroxy-17 β -carbomethoxy-14 β -östratrien-(1,3,5:10) (XX), das erstmals von TAMM und Mitarb. beim Abbau des Ouabagenins¹¹⁾ isoliert worden war. Der sauerstoffreichere Ester könnte auf Grund des UV.-Spektrums mit Maxima bei 220,5, 252,5 und 319 $m\mu$ ¹³⁾ und einer zusätzlichen IR.-Bande bei 1680 cm^{-1} die Struktur des 6-Ketoderivates XXII besitzen; eingehendere Untersuchungen wurden mit diesem Stoff nicht ausgeführt. Beim $KMnO_4$ -Abbau der 14-Anhydroverbindung XII konnte nach Methylierung der Säurefraktion ebenfalls ein kristallisierter Ester isoliert werden. Dieser Stoff $C_{21}H_{24}O_3$ stimmte in allen Eigenschaften mit dem bekannten 3-Methoxy-17 β -carbomethoxy-östratetraen-(1,3,5:10,14)¹¹⁾ 12) (XXI) überein (Vergleich der IR.-Spektren Fig. 9). Ein beim Permanganatabbau von XII

⁸⁾ Diese phenolische Verbindung wurde inzwischen auch durch mikrobiologische Aromatisierung von Strophanthidin gewonnen: S. M. KUPCHAN, C. J. SIH, N. KATSUI & O. EL TAYEB, J. Amer. chem. Soc. 84, 1752 (1962).

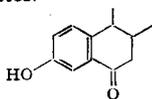
⁹⁾ G. M. BARTON, R. S. EVANS & J. F. GARDNER, Nature 170, 249 (1952).

¹⁰⁾ M. STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. 27, 828 (1938), und spätere Arbeiten.

¹¹⁾ CH. TAMM, G. VOLPP & G. BAUMGARTNER, Helv. 40, 1469 (1957).

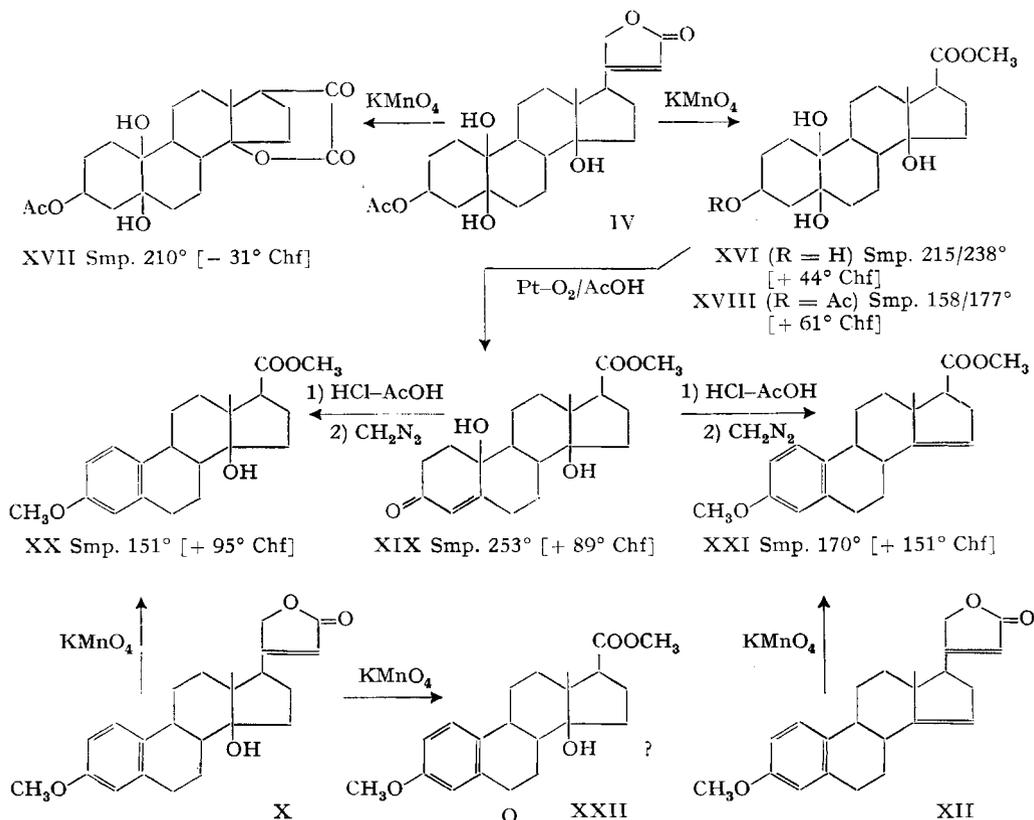
¹²⁾ Wir danken Herrn Prof. CH. TAMM für die freundliche Überlassung eines authentischen Vergleichspräparates.

¹³⁾ Das System



absorbiert z. B. bei 256 und 326 $m\mu$: L. DORFMAN, Chem. Reviews 53, 47 (1953); Experientia 17, 161 (1961).

Formelschema 2



anfallendes amorphes Nebenprodukt, bei dem es sich nach den Spektren um das 14-Anhydroderivat von XXII handeln könnte, wurde nicht weiter untersucht.

In besseren Ausbeuten liessen sich die beiden Östranderivate XX und XXI durch KMnO_4 -Abbau von 3-O-Acetylglucuron A (IV) erhalten. Nach üblicher Auftrennung der Oxydationsprodukte und Methylierung der Säurefraktion wurde zunächst der Methylester $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (XVIII) gewonnen. Im IR.-Spektrum von XVIII trat neben den Acetatbanden bei 1740 und 1230 cm^{-1} die erwartungsgemäss ins langwelligere Gebiet verschobene Absorptionsbande der 17 β -Carbomethoxy-Gruppe bei 1707 cm^{-1} auf¹⁴). Aus dem Neutralteil der Abbauprodukte wurde ein ebenfalls kristallisierter Stoff isoliert, dem auf Grund des UV.-Spektrums mit einem Maximum bei 353 μ die Struktur des Ketolactons XVII zukommt. Der Unterschied in den spezifischen Drehwerten zwischen XVII und XVIII betrug rund 90° und passte zu früheren Befunden an entsprechend gebauten Verbindungen¹⁵). Verseifung von

¹⁴) Diese Verschiebung der Absorption wurde bei 14 β -Hydroxy-17 β -carbomethoxy-steroiden schon mehrfach beobachtet: H. KÜNDIG-HEGEDÜS & O. SCHINDLER, *Helv.* **39**, 904 (1956); W. SCHLEGEL & CH. TAMM, *Helv.* **40**, 160 (1957); A. VON WARTBURG & J. RENZ, *Helv.* **42**, 1643 (1959); A. VON WARTBURG, *Helv.* **43**, 686 (1960).

¹⁵) K. MEYER, *Helv.* **32**, 1593 (1949).

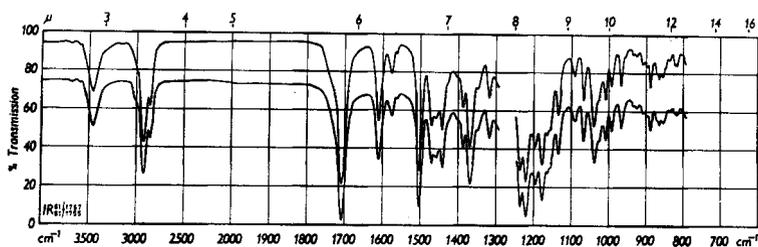
IR.-Absorptionsspektren⁷⁾

Fig. 7. 3-Methoxy-14-hydroxy-17 β -carbomethoxy-14 β -östratrien-(1,3,5:10) (XX) in CH_2Cl_2
 Obere Kurve: aus Aglykon A (II); untere Kurve: aus Ouabagenin¹⁰⁾ (11)

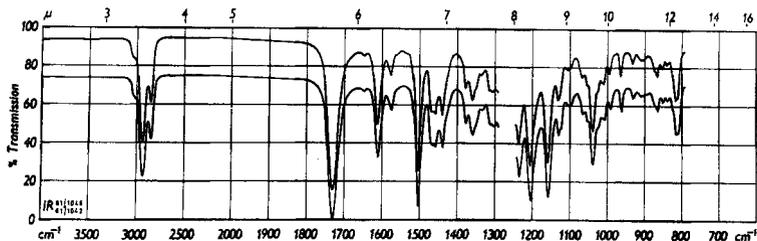


Fig. 8. 3-Methoxy-17 β -carbomethoxy-östratetraen-(1,3,5:10,14) (XXI) in CH_2Cl_2
 Obere Kurve: aus Aglykon A (II); untere Kurve: aus Ouabagenin¹⁰⁾ (11)

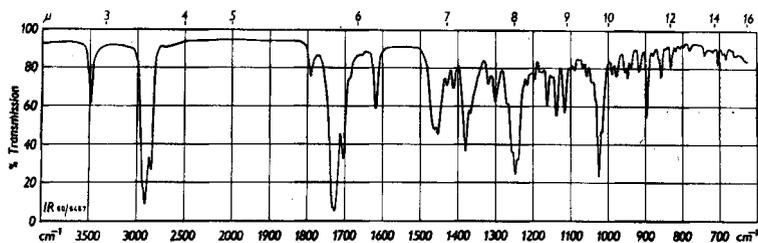


Fig. 9. Diketon XIII in Nujol

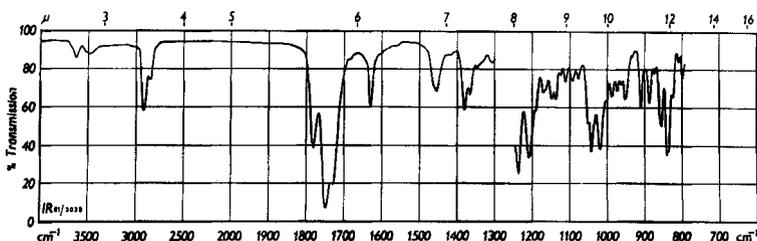


Fig. 10. 5,10-Cyclosulfit XV in CH_2Cl_2

XVIII und Nachmethylierung mit Diazomethan lieferte den Tetrahydroxyester XVI, der durch selektive Dehydrierung mit Platin und Sauerstoff und anschließende Wasserabspaltung in das α,β -ungesättigte Keton $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (XIX) übergeführt wurde. Behandlung von XIX mit HCl in Eisessig ergab unter Dehydratisierung

und Aromatisierung des Ringes A ein Gemisch von phenolischen Stoffen. Nach Methylierung und Chromatographie konnten 3-Methoxy-14-hydroxy-17 β -carbo-methoxy-14 β -östratrien-(1,3,5:10)¹¹ (XX) und sein 14-Anhydroderivat¹¹ XXI in reiner Form isoliert werden. Die Identifizierung der beiden Abbauprodukte erfolgte durch Misch-Smp. mit den entsprechenden Vergleichspräparaten¹² und Vergleich der IR.-Spektren (Fig. 7 und 8).

Mit diesen Reaktionen sind die Konstitutionsformeln der Östranderivate IX–XII eindeutig bewiesen. Die leicht unter Aromatisierung des A-Rings verlaufende Bildung von Östratrienverbindungen ist mit der Annahme einer tertiären Hydroxylgruppe an C-10 in den ungesättigten Ketonen VIII bzw. XIX und damit auch im Aglykon A (II) gut erklärlich¹⁶.

Ein zweites wichtiges Indiz für das Vorliegen einer 10-Hydroxy-19-*nor*-Struktur im Aglykon A ergab sich aus Oxydationsversuchen mit Bleitetraacetat. In Übereinstimmung mit der postulierten α -Glykol-Gruppierung verbrauchte Aglykon A (II) sehr rasch 1 Mol. Bleitetraacetat und ging in eine kristallisierte Dehydroverbindung C₂₂H₃₀O₆ über, welche als 5,10-*Seco*-5,10-diketoverbindung XIII mit 10-gliedrigem Ring formuliert wurde. Im UV.-Spektrum von XIII war neben der Absorption des Lactonrings bei 217 m μ (log ϵ = 4,16) ein zweites Maximum bei 295 m μ (log ϵ = 1,92) (Fig. 1) festzustellen, das den beiden Ketogruppen zukommen könnte. Eine neu auftretende kräftige IR.-Bande bei 1710 cm⁻¹ sprach ebenfalls für das Vorliegen einer Ketonverbindung (Fig. 9). Übliche Acetylierung des Diketons XIII in Pyridin und Essigsäureanhydrid lieferte ein kristallisiertes Monoacetat C₂₄H₃₂O₇ (XIV). Die gleiche Verbindung war auch direkt aus 3-O-Acetylgllykon A (IV) zugänglich, wobei sowohl Bleitetraacetat als auch Chromtrioxid in Eisessig zur Oxydation benutzt werden konnten¹⁷. Diese Reaktionen waren nur mit der Annahme einer ditertiären α -Glykolgruppe im Aglykon A (II) und seinem Acetat IV zwanglos zu erklären.

Zum Nachweis der α -Glykolgruppierung war neben der oxydativen Spaltung auch die Bildung von cyclischen Derivaten geeignet. So reagierte Acetylgllykon A (IV) mit Thionylchlorid glatt zum kristallisierten 5,10-Cyclosulfit C₂₄H₃₂O₃S (XV). Im IR.-Spektrum (Fig. 10) von XV war bei 1212 cm⁻¹ eine neue Bande festzustellen, die für eine S–O-Streckschwingung in 5-gliedrigen Cyclosulfiten typisch ist¹⁸.

Durch die leichte Bildung des Fünfringsulfits XV und andererseits auch aus dem raschen Verlauf der oxydativen Spaltung von II und IV mit Bleitetraacetat¹⁹ konnte die räumliche Lage der postulierten Hydroxylgruppe an C-10 als β -ständig abgeleitet werden. Für die β -Orientierung könnte ferner auch der Vergleich der Rotationsdispersionskurven von Strophanthin (I), Aglykon A (II) und Strophanthin-19-ol sprechen (Fig. 2).

¹⁶) Entsprechende Aromatisierungsreaktionen an 10 β -Hydroxy-19-*nor*-steroiden beschrieben: J. PEREZ RUELAS, J. IRIARTE, F. KINCL und C. DJERASSI, J. org. Chemistry 23, 1744 (1958).

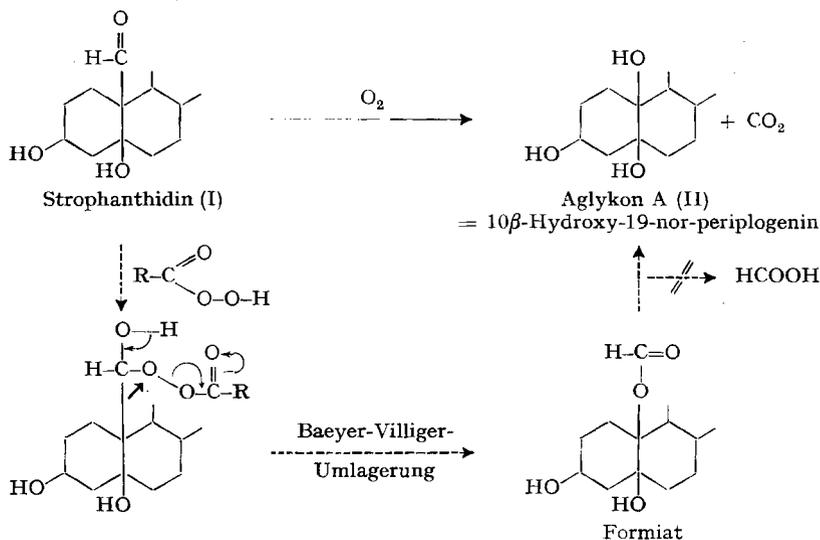
¹⁷) Ähnliche Spaltungsreaktionen an einem ditertiären α -Glykol beobachteten wir früher beim Scillirosidin: A. VON WARTBURG & J. RENZ, Helv. 42, 1620, 1643 (1959).

¹⁸) D. BEN-ISHAY, J. org. Chemistry 23, 2013 (1958); P. B. D. DE LA MARE, W. KLYNE, D. J. MILLEN, J. G. PRITCHARD & D. WATSON, J. chem. Soc. 1956, 1813.

¹⁹) Vgl. z. B. C. DJERASSI & R. EHRLICH, J. org. Chemistry 19, 1351 (1954).

Mit diesen experimentellen Befunden und Ableitungen glauben wir die Struktur des Aglykon A als *10 β -Hydroxy-19-nor-periplogenin* (II) weitgehend begründet zu haben.

Im folgenden seien noch einige ergänzende Versuche mitgeteilt, die wir zur Deutung des *Reaktionsmechanismus* bei der Bildung von Aglykon A aus Strophanthidin unternommen haben. Es wurde schon darauf hingewiesen, dass Aglykon A nur in konzentrierten Lösungen unter Luft- bzw. Sauerstoffzutritt gebildet wird; unter N₂-Atmosphäre sind Strophanthidin und seine Glykoside stabil¹⁾. Auf Grund der offensichtlichen Konzentrationsabhängigkeit der Umlagerungsreaktion und aus der postulierten Retention der Konfiguration an C₁₀ im Aglykon A (= *10 β -Hydroxy-19-norperiplogenin* (II)) nahmen wir anfänglich bei der Autoxydation des Strophanthidins eine *BAEYER-VILLIGER-Reaktion*²⁰⁾ an. Dabei wurde vermutet, dass sich



eine primär gebildete Peroxyverbindung (z. B. Strophanthidin-19-persäure = R-CO-OOH²¹⁾) an Strophanthidin (I) zu einem Zwischenprodukt anlagert, das dann in bekannter Weise unter 1,2-Verschiebung in Ester (10-Formoxy-19-nor-periplogenin) und freie Carbonsäure (Strophanthidin-19-säure) übergehen könnte. Da Aglykon A sicher kein Formiat darstellt, wäre weiter eine in saurem Milieu leicht verlaufende Hydrolyse der Esterkomponente in *10 β -Hydroxy-19-nor-periplogenin* (II) und Ameisensäure zu folgern.

Entgegen dieser Auffassung liess sich jedoch unter den Reaktionsprodukten der Strophanthidin-Autoxydation keine Ameisensäure (auch nicht in Form eines Esters) in nennenswertem Ausmass feststellen; hingegen konnte eine reichliche Entwicklung

²⁰⁾ Übersicht über BAEYER-VILLIGER-Oxydationen z. B. C. H. HASSALL, *Org. Reactions* 9, 73 (1957).

²¹⁾ Bei der Autoxydation von Strophanthidin lassen sich durch Dünnschichtchromatographie der Reaktionsprodukte mehrere Peroxy-Verbindungen nachweisen. Einer dieser Stoffe, bei dem es sich um Strophanthidin-19-persäure handeln könnte, wurde in ca. 70-proz. Reinheit als farbloses Kristallinat isoliert (Versuche mit Herrn M. KUHN).

von CO_2 nachgewiesen werden²²⁾. Die Eliminierung eines C-Atoms aus Strophanthidin (I) beim Übergang in 10β -Hydroxy-19-nor-periplogenin (II) (= Aglykon A) erfolgte offenbar hauptsächlich in Form von Kohlendioxyd²³⁾. Quantitative Bestimmungen zeigten, dass aus 1 Mol Strophanthidin (I) durchschnittlich ca. 0,5 bis 0,6 Mol Aglykon A (II) und ca. 0,5 Mol CO_2 gebildet werden; die Ausbeute an Strophanthidin-19-säure (III) schwankten zwischen ca. 0,15 bis ca. 0,35 Mol. Die zahlreichen Nebenprodukte der Autoxydation wurden noch nicht näher untersucht²¹⁾. Obschon bei der Peroxydoydation von aliphatischen Aldehyden schon verschiedentlich das Auftreten von CO_2 (als Nebenprodukt) festgestellt wurde²⁰⁾, machen dieser Befund und vor allem auch die stöchiometrischen Beziehungen zwischen Strophanthidin-19-säure, Aglykon A und CO_2 die Annahme einer BAEYER-VILLIGER-Reaktion zweifelhaft. Eine plausible Erklärung des Mechanismus für die Bildung von Aglykon A und CO_2 ist mit dem vorliegenden Versuchsmaterial noch nicht möglich, insbesondere kann noch nicht entschieden werden, ob die Umlagerung über einen ionischen oder einen Radikal-Mechanismus abläuft.

In der vorangehenden Mitteilung¹⁾ wurde berichtet, dass eine Autoxydation auch an Acylderivaten und Glykosiden des Strophanthidins erfolgt. In allen beobachteten Fällen wurde lediglich der Aglykanteil von der Oxydation betroffen; die Zuckerkomponenten blieben intakt. Mit der Konstitutionsermittlung des Aglykons A sind daher auch diese Strophanthidinderivate in ihrer Struktur festgelegt. So sind z. B. der Neutralstoff D¹⁾ aus Cymar in als 10β -Hydroxy-19-nor-periplogenin- β -D-cymarosid und der Neutralstoff aus k-Strophanthosid als 10β -Hydroxy-19-nor-periplogenin- β -D-strophanthotriosid zu formulieren.

Mit Aglykon A und seinen Glykosiden sind u. W. erstmals Cardenolide isoliert worden, die zur bisher unbekanntenen Gruppe der 10β -Hydroxy-19-nor-cardenolide gehören. Es soll versucht werden, durch Autoxydation anderer 19-Oxocardenolide bzw. 19-Oxobufadienolide weitere derartige 19-Norsteroiden herzustellen²⁴⁾.

Experimenteller Teil²⁵⁾

Aglykon A = 10 β -Hydroxy-19-nor-periplogenin (II). 10,0 g chromatographisch gereinigtes Strophanthidin (I) in 100 ml Aceton wurden wie in der vorstehenden Mitteilung¹⁾ beschrieben der Autoxydation ausgesetzt. Die Aufarbeitung ergab 4,86 g Neutralstoffe und 3,52 g saure An-

²²⁾ Unter den Reaktionsprodukten trat in Spuren auch CO auf, dagegen kein Formaldehyd.

²³⁾ Ähnliche Verhältnisse ergaben sich auch bei der Autoxydation von Cymar in zu Neutralstoff D, Kohlendioxyd und Cymarylensäure.

²⁴⁾ Diese Versuche könnten auch abklären, ob bei der Autoxydation des Strophanthidins die 5β -Hydroxylgruppe beteiligt ist.

²⁵⁾ Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt. Zur Messung der optischen Drehwerte wurden die Substanzproben 1 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die Ausföhrung der Dünnschichtchromatographie erfolgte nach E. STAHL²⁶⁾ an Silicagel- oder Aluminiumoxid-Platten. Zur Sichtbarmachung der Flecke wurde Antimontrichlorid und bei Cardenolid-Derivaten auch 2,4,2',4'-Tetranitrodiphenyl-NaOH²⁷⁾ verwendet. Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeföhrte. Die UV.- und IR.-Spektren sowie die Rotationsdispersionskurven wurden in unserer spektralanalytischen Abteilung (Dr. H. G. LEE-MANN, Dr. M. KOHLER) aufgenommen. Fräulein E. KONSTANZER und den Herren R. KUNCKLER und A. NUSSBAUMER danken wir für geschickte experimentelle Mitarbeit.

²⁶⁾ E. STAHL, Ang. Chemie 73, 646 (1961).

²⁷⁾ Nach H. LICHTI; vgl. R. MAULI, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 40, 284 (1957).

teile. Die Säurefraktion enthielt hauptsächlich Strophanthidin-19-säure (III), die als Methyl ester²⁸⁾ (2,05 g krist. Präparat) identifiziert wurde. Aus der neutralen Fraktion konnten mit Methanol-Äther-(1:2) 3,5 g kristallisiertes Aglykon A mit dem Smp. 122–124° gewonnen werden. Chromatographie der Mutterlaugen an Silicagel lieferte noch weitere 200 mg Kristalle. Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmolz Aglykon A (II) bei 130–132°; in einigen Chargen wurde ein Doppel-Smp. 130–135°/205–218° beobachtet; $[\alpha]_D^{20} = +33,2^\circ$ ($c = 0,529$ in Methanol). Das Präparat erwies sich chromatographisch einheitlich. UV-, IR.-Spektren und Rotationsdispersionskurve siehe Fig. 1, 2 und 3. Zur Analyse wurde eine Probe 3 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Das Mol.-Gew. wurde durch isotherme Destillation in Methanol während 13 Tagen bestimmt²⁸⁾.

$C_{22}H_{32}O_6$, H_2O	Ber. C 64,4	H 8,4	O 27,3%	Mol.-Gew. 410,5
	Gef. „ 64,5	„ 8,1	„ 27,7%	„ 445

Ein wasserfreies Präparat wurde durch 2stündiges Trocknen im Hochvakuum bei 120° erhalten. Alkalische Titration: 35,20 mg verbrauchten 0,889 ml 0,1N NaOH.

$C_{22}H_{32}O_6$	Ber. C 67,3	H 8,2	O 24,5%	Äqu.-Gew. 392
	Gef. „ 67,3	„ 8,1	„ 24,7%	„ 396

3-O-Acetylglglykon A = 3-O-Acetyl-10 β -hydroxy-19-nor-periplogenin (IV). 1,0 g Aglykon A (II) wurden in 10 ml abs. Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid 20 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das nach üblicher Aufarbeitung gewonnene Rohprodukt schied sich aus Methanol oder Methanol-Äther in farblosen Kristallen vom Smp. 261–275° aus; $[\alpha]_D^{20} = +41,7^\circ$ ($c = 0,527$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 217,5 m μ ($\log \epsilon = 4,23$).

$C_{24}H_{34}O_7$	Ber. C 66,3	H 7,9	O 25,8	CH_3CO 9,9%
(434,51)	Gef. „ 66,1	„ 7,8	„ 25,8	„ 9,0%

3,5-Cyclocarbonat VI aus Aglykon A. 500 mg Aglykon A (II) wurden in 20 ml abs. Pyridin und 30 ml alkoholfreiem Chloroform aufgenommen und bei –15° mit 25 ml einer 20-proz. Phosgenlösung in Toluol versetzt. Es fiel sofort ein gelber Kristallbrei aus. Nach 1stündigem Stehen bei –15° und einer weiteren Std. bei +20° wurde die Kristallsuspension auf 100 g fein zerstoßenes Eis gegossen. Nach 1 Std. Stehen extrahierte man erschöpfend mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformphasen wurden der Reihe nach mit 2N Salzsäure, eiskalter 2N Sodalösung und Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (326 mg) lieferte aus Methanol dicke, prismatische Kristalle vom Smp. 238–260°; $[\alpha]_D^{20} = +56,4^\circ$ ($c = 0,523$ in Chloroform Methanol-9:1). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 217 m μ ($\log \epsilon = 4,26$); IR.-Spektrum: 3570, 3480 (OH), 1780, 1736, 1620 (Butenolidring), 1745, 1220 (Carbonat), 1700 cm^{-1} .

$C_{23}H_{30}O_7$ (418,47)	Ber. C 66,0	H 7,2	O 26,8%	Gef. C 66,0	H 7,1	O 26,8%
----------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

Bei Acetylierungsversuchen von VI wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

Isoverbindung V aus Aglykon A. Eine Lösung von 500 mg Aglykon A (II) in 25 ml Methanol und 25 ml 0,1N NaOH wurden unter Rückfluss 30 Min. erwärmt. Nach Zugabe von 2N HCl bis zur kongosauren Reaktion engte man im Vakuum stark ein und schüttelte dann mit Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (432 mg) kristallisierte man mehrmals aus Methanol-Äther um. Die reine Isoverbindung schmolz bei 256–260°; $[\alpha]_D^{20} = +31,2^\circ$ ($c = 0,529$ in Methanol). UV.-Spektrum: keine selektive Absorption; IR.-Spektrum: 3450, 3350 (OH), 1750 (γ -Lacton), 1140, 947, 910 (Acetal in Seitenkette) cm^{-1} .

$C_{22}H_{32}O_6$ (392,48)	Ber. C 67,3	H 8,2	O 24,5%	Gef. C 67,4	H 8,1	O 24,6%
----------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

3-Dehydroaglykon A = 3-Dehydro-10 β -hydroxy-19-nor-periplogenin (VII). 3 g Aglykon A (II), in 600 ml Aceton-Wasser-(1:1) gelöst, wurden mit vorhydriertem Platinkatalysator (aus 600 mg $PtO_2 \cdot H_2O$ in 90 ml Wasser) 20 Std. unter Sauerstoff geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Aceton nachgewaschen. Das nach Eindampfen des Filtrats erhaltene Dehydroderivat (2,9 g) wurde mehrmals aus Methanol-Äther umkristallisiert: farblose Nadeln vom Smp. 256–261°; $[\alpha]_D^{20} = +39,4^\circ$ ($c = 0,457$ in Methanol). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 217 m μ ($\log \epsilon = 4,20$); 290 m μ ($\log \epsilon = 1,34$). IR.-Spektrum: 3600, 3450 (OH), 1780, 1745, 1620 (Butenolidring), 1700 (Keton) cm^{-1} .

$C_{22}H_{30}O_6$ (390,46)	Ber. C 67,7	H 7,7	O 24,6%	Gef. C 67,4	H 7,9	O 24,6%
----------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

²⁸⁾ W. A. JACOBS, J. biol. Chemistry 57, 553 (1923).

3-Dehydro-4,5-anhydro-aglykon A = 3-Dehydro-4,5-anhydro-10 β -hydroxy-19-nor-periplogenin (VIII). 400 mg 3-Dehydroaglykon A (VII) wurden in 20 ml Eisessig gelöst und in N₂-Atmosphäre 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Aluminiumoxid chromatographiert. Die mit Chloroform-Benzol- (3:1 und 9:1) eluierten Fraktionen wurden vereinigt (305 mg) und aus Methanol umkristallisiert: farblose Prismen vom Smp. 220–240°; $[\alpha]_D^{20} = +62,4^\circ$ ($c = 0,512$ in Methanol) und $[\alpha]_D^{20} = +62,8^\circ$ ($c = 0,501$ in Chloroform-Methanol 95:5). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 223 m μ ($\log \epsilon = 4,46$). IR.-Spektrum: siehe Fig. 5.

C₂₂H₂₈O₅ (372,44) Ber. C 70,9 H 7,6 O 21,5% Gef. C 70,9 H 7,4 O 21,6%

3,14-Dihydroxy-19-nor-cardatetraen-(1,3,5:10,20:22)-olid (IX). 500 mg fein gepulvertes 3-Dehydro-4,5-anhydro-aglykon A (VIII) wurden bei Zimmertemperatur unter Rühren in 100 ml Eisessig, der 0,5 g HCl enthielt, eingetragen. Die Substanz ging in ca. 5 Min. in Lösung. Es wurde 2 Std. weitergerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum bei 20° eingedampft. Den gelben Rückstand (580 mg) chromatographierte man an Aluminiumoxid, wobei die mit Chloroform-Methanol-(98:2) eluierten Anteile 267 mg Phenol IX lieferten. Aus Aceton Kristalle vom Smp. 248–251°/272°; $[\alpha]_D^{20} = +86,7^\circ$ ($c = 0,658$ in Chloroform-Methanol 9:1). IR.-Spektrum: 3495, 3300 (OH), 1795, 1735, 1620 (Butenolidring), 1610, 1590, 1503 (aromat. Ring) cm⁻¹.

C₂₂H₂₆O₄ (354,43) Ber. C 74,6 H 7,4 O 18,1% Gef. C 74,4 H 7,4 O 18,1%

3-Methoxy-14-hydroxy-19-nor-cardatetraen-(1,3,5:10,20:22)-olid (X). 50 mg Hydroxyphenol IX wurden in 4,5 ml Dioxan und 0,5 ml Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen der Lösungsmittel chromatographierte man den Rückstand an Aluminiumoxid. Die Spitzenfraktionen kristallisierten aus Methanol zu farblosen Nadeln vom Smp. 149–150° oder vom Doppelsmp. 146–148°/184–188°; $[\alpha]_D^{20} = +80,8^\circ$ ($c = 0,581$ in Chloroform). UV.-Spektrum: Fig. 1, IR.-Spektrum: Fig. 6.

C₂₃H₂₈O₄ Ber. C 75,0 H 7,7 O 17,4 CH₃O 8,4%
(368,45) Gef. „ 74,7 „ 7,5 „ 17,4 „ 8,4%

3-Hydroxy-19-nor-cardapentaen-(1,3,5:10,14,20:22)-olid (XI). In eine Lösung von 500 mg 3-Dehydro-4,5-anhydro-aglykon A (VIII) in 37,5 ml Eisessig wurde bei +10° trockenes HCl in langsamer Blasenfolge eingeleitet. Die Lösung färbte sich dabei gelb und fluoreszierte grünlich. Nach 2 Std. dampfte man das Lösungsmittel bei 20° im Vakuum ein und chromatographierte den Rückstand an Aluminiumoxid. Aus den mit Chloroform-Methanol-(99:1) eluierten Anteilen konnten 330 mg Phenol XI gewonnen werden. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton prismatische Nadeln vom Smp. 284–293° (Sintern bei 270°); $[\alpha]_D^{20} = +79,6^\circ$ ($c = 0,482$ in Chloroform-Methanol-9:1). IR.-Spektrum: 3350 (OH), 1780, 1730, 1620 (Butenolidring), 1612, 1508 (aromat. Ring) cm⁻¹.

C₂₂H₂₄O₃ (336,41) Ber. C 78,5 H 7,2 O 14,3% Gef. C 78,4 H 7,0 O 14,2%

3-Methoxy-19-nor-cardapentaen-(1,3,5:10,14,20:22)-olid (XII). In die Lösung von 300 mg A¹⁴-Phenol XI in 36 ml Dioxan und 4 ml Methanol wurde eine ätherische Diazomethanlösung destilliert. Nach 2tägigem Stehen dampfte man die Lösungsmittel ab. Der Rückstand kristallisierte aus Aceton-Äther in flachen, zu Rosetten angeordneten Blättchen vom Smp. 180–188°; $[\alpha]_D^{20} = +57,9^\circ$ ($c = 0,553$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 216 m μ ($\log \epsilon = 4,43$) und 276 m μ ($\log \epsilon = 3,57$). IR.-Spektrum: siehe Fig. 7.

C₂₃H₂₆O₃ Ber. C 78,8 H 7,5 O 13,7 CH₃O 8,9%
(350,44) Gef. „ 78,7 „ 7,4 „ 14,0 „ 8,7%

KMnO₄-Abbau von 3-O-Acetylglgikon A (IV). 3 g Acetylglgikon-A (IV) wurden in 150 ml Aceton gelöst und bei +3° unter intensivem Rühren mit 3 g fein gepulvertem KMnO₄ versetzt. Nach 2 Std. setzte man noch 1,8 g Permanganat und nach weiteren 2 Std. erneut 0,6 g KMnO₄ zu. Nach total 6stündiger Reaktionsdauer dampfte man im Vakuum bei 20° ein, versetzte den Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure und schüttelte erschöpfend mit Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformphasen lieferten 2,56 g Rückstand. Zur Abtrennung der Säuren wurden die Oxydationsprodukte in Chloroform-Äther-(1:2) aufgenommen und 6mal mit je 60 ml eiskalter 2N Soda-lösung ausgezogen. Die Sodaauszüge wurden sofort mit 2N H₂SO₄ angesäuert und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten, neutral gewaschenen Chloroformauszüge lieferten 1,51 g Säurefraktion. Die Chloroform-Äther-Phase ergab 0,32 g Neutralstoffe.

3 β -Acetoxy-5 β , 10, 14-trihydroxy-17 β -carbomethoxy-14 β -östran (XVIII). 1,51 g saure Anteile aus der KMnO_4 -Oxydation von IV wurden in Methanollösung mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Nach dem Eindampfen der Lösungsmittel wurde der rohe Ester an Aluminiumoxid chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform-(1:1) eluierten Fraktionen (total 998 mg) lieferten aus Äther 622 mg Kristalle vom Smp. 158–162° oder 177–184°; $[\alpha]_D^{20} = +61,4^\circ$ ($c = 0,488$ in Chloroform). UV.-Spektrum: keine selektive Absorption. IR.-Spektrum: 3550, 3450 (OH), 1740, 1230 (Acetat), 1705 (Carbomethoxy) cm^{-1} .

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_7$ Ber. C 64,4 H 8,4 O 27,3 CH_3O 7,6%
(410,49) Gef. „ 64,5 „ 8,3 „ 27,2 „ 7,6%

3 β -Acetoxy-5 β , 10 β , 14-trihydroxy-20-keto-19-nor-14 β -pregnansäure-lacton-(21 \rightarrow 14) (XVII). Aus den 0,32 g Neutralstoffen konnten durch direkte Kristallisation aus Aceton-Äther 28 mg Ketolacton XVII vom Smp. 210–212° isoliert werden; $[\alpha]_D^{20} = -31,0^\circ$ ($c = 0,500$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 353 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,65$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_7$ (406,46) Ber. C 65,0 H 7,4 O 27,6% Gef. C 64,3 H 7,1 O 27,6%

3 β , 5 β , 10, 14-Tetrahydroxy-17 β -carbomethoxy-14 β -östran (XVI). Zu 500 mg Acetoxyster (XVIII) in 120 ml Methanol gab man eine Lösung von 1,5 g KOH in 30 ml Wasser. Nach 15 Std. engte man im Vakuum bei 25° auf ca. 30 ml ein, versetzte mit 2N Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion und schüttelte erschöpfend mit Chloroform-Alkohol-(3:1) aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wenig Wasser gewaschen und eingedampft. Den Rückstand (475 mg) nahm man in Methanol auf und methylierte wie üblich mit Diazomethan. Der Tetrahydroxyester (475 mg) kristallisierte aus Aceton in farblosen Prismen (290 mg) vom Smp. 215°/228–231° (bei 215° Umwandlung in lange Nadeln); $[\alpha]_D^{20} = +44,1^\circ$ ($c = 0,431$ in Chloroform). IR.-Spektrum: 3600, 3460, 3300 (OH), 1708 (Carbomethoxy) cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_8$ (368,46) Ber. C 65,2 H 8,8 O 26,1% Gef. C 65,4 H 8,7 O 25,9%

3-Oxo-10, 14-dihydroxy-17 β -carbomethoxy-14 β -östren-(4) (XIX). 100 mg Tetrahydroxyester (XVI) in 22 ml Aceton-Wasser-(1:1) wurden mit Platinkatalysator (hergestellt durch Hydrieren von 50 mg $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 3 ml Wasser) 25 Std. in Sauerstoffatmosphäre geschüttelt. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung dampfte man im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in 5,5 ml Eisessig aufgenommen und unter Einleitung von N_2 15 Min. zum Sieden erwärmt. Das nach dem Verdampfen der Essigsäure gewonnene rohe Keton kristallisierte aus Methanol in prismatischen Nadeln vom Smp. 253–256°; $[\alpha]_D^{20} = +89,4^\circ$ ($c = 0,473$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 232 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,18$) und 314 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,87$). IR.-Spektrum: 3700, 3600, 3460 (OH), 1710 (Carbomethoxy), 1675 (α, β -ungesätt. Sechsringketon) cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$ Ber. C 68,9 H 8,1 O 23,0 CH_3O 8,9%
(348,42) Gef. „ 68,7 „ 8,0 „ 22,8 „ 8,6%

3-Methoxy-14-hydroxy-17 β -carbomethoxy-14 β -östratrien-(1, 3, 5:10) (XX). – a) Durch KMnO_4 -Abbau von 3-Methoxy-14-hydroxy-19-nor-cardatetraen-(1, 3, 5:10, 20:22)-olid (X): 400 mg Phenolmethyläther X wurden in 30 ml Aceton gelöst und bei +4° unter Rühren mit 400 mg gepulvertem KMnO_4 und nach 2 Std. noch mit 250 mg Permanganat versetzt. Nach weiteren 4 Std. wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet, wobei 300 mg rohe Abbauprodukte gewonnen wurden, die 158 mg Säurefraktion und 115 mg Neutralteil ergaben.

Die 158 mg Säurefraktion wurden in Methanol mit ätherischer Diazomethanlösung verestert und das rohe Methylierungsprodukt an Aluminiumoxid chromatographiert. Die mit Chloroform-Benzol-Gemischen eluierten Fraktionen (100 mg) lieferten aus Äther-Pentan 42 mg Kristalle vom Smp. 162–177° und 52 mg Mutterlaugenprodukte (s. unten). Umlösen der Kristalle aus Methanol gab flache Prismen vom Smp. 164–180°. Auf Grund der IR.- und UV.-Spektren (siehe theoret. Teil) könnte es sich um 3-Methoxy-6-oxo-14-hydroxy-17 β -carbomethoxy-14 β -östratrien-(1, 3, 5:10) (XXII) handeln.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (358,42) Ber. C 70,4 H 7,3 O 22,3% Gef. C 70,2 H 7,1 O 22,2%

Die nach Abtrennung der fraglichen 6-Ketoverbindung XXII anfallenden Mutterlaugen lieferten nach Kristallisation aus Äther-Pentan 20 mg farblose Prismen vom Smp. 140–152°;

²⁹⁾ CH. TAMM, G. VOLPP & G. BAUMGARTNER¹¹⁾ geben an: Smp. 152–155°; $[\alpha]_D^{20} = +97^\circ$ (in Chloroform).

$[\alpha]_D^{20} = +89,7^\circ$ ($c = 0,544$ in Chloroform). Nach mehrfachem Umlösen aus Äther-Pentan wurden 5,6 mg flache Prismen vom Smp. 150–154° erhalten; Misch-Smp. mit authentischem 3-Methoxy-14-hydroxy-17 β -carbomethoxy-14 β -östratrien-(1, 3, 5:10) (XX)^{11) 12)} vom Smp. 152–154°²⁹⁾ ohne Depression. Der Vergleich der IR.-Spektren ist in Fig. 7 aufgeführt.

b) *Durch Dehydratisierung von 3-Oxo-10,14-dihydroxy-17 β -carbomethoxy-14 β -östren-(4) (XIX):* 110 mg 3-Dehydro-4:5-anhydro-Verbindung XIX wurden in 20 ml Eisessig, der 0,5% HCl enthält, 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Eindampfen der grüngelb fluoreszierenden Lösung nahm man den Rückstand, der mit $K_3[Fe(CN)_6]$ -FeCl₃-Reagens⁹⁾ eine positive Phenolreaktion lieferte, in Dioxan-Methanol-(9:1) auf und destillierte ätherische Diazomethanolösung zu. Das Ganze wurde 47 Std. bei 20° stehengelassen; dann verdampfte man die Lösungsmittel und chromatographierte den öligen Rückstand an Aluminiumoxid. Mit Benzol-Chloroform-(9:1) wurden zunächst 14 mg eluiert, die aus Äther in farblosen Blättchen vom Smp. 170–171° kristallisierten. Nach dem IR.-Spektrum Fig. 8 handelte es sich um das 14-Anhydroderivat 3-Methoxy-17 β -carbomethoxy-östratetraen-(1, 3, 5:10, 14)^{11) 30)} (XXI). Die nächsten mit Benzol-Chloroform eluierten Anteile (20 mg) lieferten aus Äther-Pentan 14 mg Nadeln vom Smp. 151–154°; $[\alpha]_D^{20} = +94,8^\circ$ ($c = 0,449$ in Chloroform), die sich als 3-Methoxy-14 β -hydroxy-17 β -carbomethoxy-14 β -östratrien-(1, 3, 5:10)^{11) 29)} (XX) erwiesen. Vergleich der IR.-Spektren siehe Fig. 7.

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,43) Ber. C 73,2 H 8,2 O 18,6% Gef. C 72,9 H 8,1 O 18,6%

3-Methoxy-17 β -carbomethoxy-östratetraen-(1, 3, 5:10, 14) (XXI). – a) *Durch $KMnO_4$ -Abbau von 3-Methoxy-19-nor-cardapentaen-(1, 3, 5:10, 14, 20:22)-olid (XII):* 271 mg 14-Anhydroderivat XII wurden in 12 ml Aceton gelöst und bei +4° unter intensivem Rühren mit 270 mg fein gepulvertem $KMnO_4$ versetzt. Nach 2 Std. gab man noch 160 mg und nach weiteren 2 Std. erneut 65 mg Permanganat zu. Nach weiteren 2 Std. wurde das Aceton im Vakuum bei 15° abgedampft und der Rückstand mit 10 ml Wasser und 3,5 ml 2N H_2SO_4 verrieben. Die kongosaure Suspension extrahierte man 5mal mit Chloroform. Aus den vereinigten, mit wenig Wasser gewaschenen Chloroformphasen wurden durch Eindampfen 205 mg gelbbraune Abbauprodukte gewonnen, die wie üblich in saure (80 mg) und neutrale Anteile (87 mg) zerlegt wurden. Die Säurefraktion löste man in 5 ml Methanol und methylierte sie mit ätherischem Diazomethan. Nach dem Eindampfen der Lösungsmittel wurde der rohe Ester an Aluminiumoxid chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform-(1:1) eluierten Fraktionen (33 mg) gaben aus Äther-Pentan 2,4 mg sechseckige Blättchen vom Smp. 166–168°; Misch-Smp. mit authentischem 3-Methoxy-17 β -carbomethoxy-östratetraen-(1, 3, 5:10, 14)^{11) 12) 30)} vom Smp. 167–168,5° ohne Depression; das Präparat stimmte auch im IR.-Spektrum mit XXI überein (Fig. 8). Aus den Mutterlaugen liessen sich durch Nachchromatographie noch 2,8 mg weniger reines XXI vom Smp. 152–164° isolieren.

b) *Durch Dehydratisierung von 3-Oxo-10,14-dihydroxy-17 β -carbomethoxy-14 β -östren-(4) (XIX):* Durch eine Lösung von 370 mg Ketoester XIX in 30 ml Eisessig wurde bei +7° trockenes HCl geleitet. Nach 2 Std. dampfte man die gelbgrün fluoreszierende Lösung im Vakuum ein. Der ölige Rückstand gab mit $K_3[Fe(CN)_6]$ -FeCl₃-Reagens⁹⁾ eine deutliche Phenolreaktion. Zur Methylierung nahm man in 36 ml Dioxan-Methanol-(9:1) auf, destillierte ätherische Diazomethanolösung zu und liess 63 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand an Aluminiumoxid chromatographiert. Die mit Benzol und Benzol-Chloroform-(4:1) eluierten Fraktionen lieferten aus Äther 103 mg farblose Blättchen vom Smp. 170–171°; $[\alpha]_D^{20} = +151,5^\circ$ ($c = 0,548$ in Chloroform)³⁰⁾. Der Ester stimmte in allen Eigenschaften mit 3-Methoxy-17-carbomethoxy-östratetraen-(1, 3, 5:10, 14)^{11) 12)} überein. Vergleich der IR.-Spektren siehe Fig. 8.

$C_{21}H_{26}O_3$ Ber. C 77,3 H 8,0 O 14,7 CH_3O 19,0%
(326,42) Gef. „ 77,6 „ 8,2 „ 14,9 „ 19,0%

Oxydation von Aglykon A (II) mit Bleitetraacetat. 250 mg Aglykon A (II) in 5 ml Eisessig wurden mit der Lösung von 410 mg Bleitetraacetat (stabilisiert mit 50% Eisessig) in 10 ml Eisessig versetzt. Nach 1stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die farblose Lösung im Vakuum eingedampft. Den kristallisierten Rückstand nahm man in 25 ml Chloroform auf und schüttelte mit Wasser aus. Nach dem Abfiltrieren der braunen Bleisalze wurden die Phasen getrennt und die Chloroformschicht mehrmals mit Wasser nachgewaschen. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloro-

³⁰⁾ Das von TAMM *et al.*¹¹⁾ beschriebene Produkt schmolz bei 167–168,5°; $[\alpha]_D^{24} = +151^\circ$ ($c = 1,303$ in Chloroform).

formlösung dampfte man ein und kristallisierte den Rückstand aus Methanol-Äther um. Die 5,10-Seco-5,10-diketo-Verbindung XIII wurde in weissen Kristallen (134 mg) vom Doppel-Smp. 129–132°/189–192° gewonnen; $[\alpha]_D^{20} = +10,1^\circ$ ($c = 0,592$ in Chloroform) und $[\alpha]_D^{20} = +15,3^\circ$ ($c = 0,490$ in Methanol). UV.- und IR.-Spektren siehe Fig. 1 bzw. Fig. 9. Durch Trocknen im Hochvakuum bei 100–120° konnte das Produkt nicht völlig wasserfrei erhalten werden. – Eine Probe wurde 2 Std. im Hochvakuum bei 120° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

$C_{22}H_{30}O_6$ (390,46) Ber. C 67,7 H 7,7 O 24,6% Gef. C 67,1 H 7,4 O 25,3%

Ein bei 80° im Hochvakuum zur Gewichtskonstanz getrocknetes Präparat lieferte folgende Werte:

$C_{22}H_{30}O_6, 0,5H_2O$ (399,47) Ber. C 66,1 H 7,8 O 26,0% Gef. C 65,9 H 8,0 O 25,8%

3-O-Acetyl-5,10-seco-5,10-dihetoverbindung (XIV). – a) *Durch Acetylierung von XIII:* 100 mg XIII wurden mit 1 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid 20 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Übliche Aufarbeitung lieferte ein gelblich gefärbtes Rohprodukt, das aus Methanol in Prismen vom Smp. 237–243° (Sintern ab 232°) kristallisierte; $[\alpha]_D^{20} = +17,1^\circ$ ($c = 0,469$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 216 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,18$) und 296 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,86$). IR.-Spektrum: 3500 (OH), 1790, 1730, 1620 (Butenolidring), 1730, 1250 (Acetat), 1710 (Keton) cm^{-1} .

$C_{24}H_{32}O_7$ (432,50) Ber. C 66,6 H 7,5 O 25,9% Gef. C 66,2 H 7,2 O 25,4%

b) *Durch Oxydation von 3-O-Acetylglgikon A (IV) mit Bleitetraacetat:* 250 mg Acetylglgikon A (XV) wurden, wie oben beschrieben, mit 410 mg Bleitetraacetat oxydiert. Die analoge Aufarbeitung lieferte 240 mg Rohprodukt. Aus Methanol farblose Prismen vom Smp. 238–246°; $[\alpha]_D^{20} = +18,6^\circ$ ($c = 0,617$ in Chloroform). Das Präparat erwies sich nach Misch-Smp. und durch Vergleich der UV.- und IR.-Spektren als identisch mit dem oben beschriebenen Stoff XIV.

$C_{24}H_{32}O_7$ (432,50) Ber. C 66,6 H 7,5 O 25,9% Gef. C 66,2 H 7,3 O 25,9%

c) *Durch Oxydation von 3-O-Acetylglgikon A (IV) mit CrO_3 in Eisessig:* 240 mg Acetylverbindung IV in 3 ml reinstem Eisessig wurden mit 0,5 ml 2-proz. CrO_3 -Eisessiglösung versetzt. In Abständen von 15 Min. fügte man jeweils weitere 0,5 ml CrO_3 -Lösung zu (total 2,5 ml). Nach 3stündigem Stehen wurden 0,2 ml Methanol zutropft, die Reaktionslösung 1 Std. stehengelassen und dann die Lösungsmittel im Vakuum bei 20° abgedampft. Den Rückstand nahm man in 50 ml Chloroform auf und schüttelte die Chloroformlösung mit 2N Schwefelsäure, gesättigter $KHCO_3$ -Lösung und Wasser aus. Die Chloroformphase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (234 mg) kristallisierte aus Methanol in massiven Prismen vom Smp. 237–240°; $[\alpha]_D^{20} = +20,1^\circ$ ($c = 0,531$ in Chloroform). Das Präparat erwies sich durch Misch-Smp. und Vergleich der IR.- und UV.-Spektren mit der durch Bleitetraacetat-Oxydation erhaltenen Verbindung XIV als identisch.

$C_{24}H_{32}O_7$ (432,50) Ber. C 66,6 H 7,5 O 25,9% Gef. C 66,3 H 7,4 O 26,2%

5,10-Cyclosulfid XV von 3-O-Acetylglgikon A. Eine Lösung von 300 mg Acetylglgikon A (IV) in 3 ml abs. Pyridin versetzte man bei –15° mit 0,6 ml frisch dest. Thionylchlorid. Nach 20 Std. Stehen bei 0° bis +5° wurde die Lösung auf 100 g fein zerstoßenes Eis gegossen. Man schüttelte mit Chloroform erschöpfend aus, wusch die vereinigten Chloroformphasen mit Wasser neutral und trocknete über Na_2SO_4 . Eindampfen der Chloroformlösung lieferte 313 mg rohes Cyclosulfid XV; Umkristallisieren aus Methanol ergab 263 mg perlmutterglänzende Blättchen vom Smp. 124–126°; $[\alpha]_D^{20} = -19,9^\circ$ ($c = 0,603$ in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 216 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,18$). IR.-Spektrum: siehe Fig. 10.

$C_{24}H_{32}O_8S$ Ber. C 60,0 H 6,7 O 26,6 S 6,7%
(480,56) Gef. „ 60,0 „ 6,7 „ 26,6 „ 6,9%

Versuch zum Nachweis der Bildung von Ameisensäure bei der Autoxydation von Strophanthidin. Eine Lösung von 10 g Strophanthidin in 100 ml Chloroform wurde in einem lose verschlossenen Kolben unter gelegentlichem Umschwenken stehengelassen³¹⁾. Täglich wurden ca. 10 ml Lösung entnommen, mit Wasser ausgeschüttelt und die Wasserphasen mit 0,1N NaOH titriert. Ein nennenswerter Laugenverbrauch liess sich bei keiner Probe feststellen.

³¹⁾ Am 4.–5. Tag kann evtl. Kristallisation eines Gemisches von Aglykon A und intaktem Strophanthidin einsetzen.

Ein gleicher Versuch wurde in Acetonlösung angesetzt. Nach 10 Tagen destillierte man das Lösungsmittel bei ca. 80° ab. Das in einer gekühlten Vorlage aufgefangene Destillat wurde mit Wasser verdünnt und mit 0,1N NaOH titriert, wobei ebenfalls keine Lauge verbraucht wurde³²⁾. Das nach Abdestillieren des Acetons verbleibende Autoxydationsprodukt (ca. 10 g) wurde in zwei Portionen geteilt. Die eine (ca. 5 g) unterwarf man, wie beschrieben¹⁾, der Säuretrennung und prüfte dabei sämtliche Wasserphasen auf das Vorliegen von Ameisensäure; keine Probe reagierte positiv. Der Rest der Autoxydationsprodukte (ca. 5 g) wurde zur Umesterung eines möglicherweise vorliegenden Ameisensäureesters 2 Std. mit einer alkoholischen Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss erwärmt. Anschliessend wurde vom Lösungsmittel abdestilliert und das Destillat 30 Min. mit 0,5N KOH verseift. Die Rücktitration der vorgelegten KOH-Lösung gab keinen Laugenverbrauch an; der Nachweis auf Ameisensäureester war somit negativ.

CO₂-Bestimmung bei der Autoxydation von Strophanthidin. Durch eine Lösung von 5 g Strophanthidin (I) (ca. 12,3 mMol) in 50 ml reinem Aceton wurden täglich während 30 Min. CO₂-freie Luft geblasen. Der austretende Gasstrom passierte 2 Waschflaschen mit 40-proz. bzw. konz. Schwefelsäure und wurde dann in ein Absorptionsgefäss durch 50-proz. KOH geleitet³³⁾. Die Gewichtszunahme des Absorptionsgefässes wurde täglich ermittelt; sie erreichte nach 8 Tagen den konstanten Wert von 248 mg (entspr. ca. 5,6 mMol CO₂).

SUMMARY

The autoxidation of strophanthidin (I) in concentrated solution yields a neutral main product, aglycone A. Its structure was established as 10 β -hydroxy-19-norperiplogenin (II). The novel cardenolide arises from strophanthidin in a rearrangement reaction involving loss of carbon dioxide; the mechanism is discussed.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG., Basel

³²⁾ Einem analog durchgeführten Versuch wurde Ameisensäure zugegeben. Im Destillat konnte die zugesetzte Ameisensäure leicht nachgewiesen werden.

³³⁾ Beim qualitativen Versuch wurde das Gas in gesättigte Ba(OH)₂-Lösung eingeleitet, die getrübt wurde.

251. Katalytische Aminierung von Methanol

2. Mitteilung

von W. Richarz, M. Lutz und A. Guyer

(25. VIII. 62)

Es war in einer früheren Arbeit¹⁾ gezeigt worden, dass Borphosphat bzw. Borphosphoroxid ein geeigneter Katalysator für die Aminierung von Methanol darstellt. Der zeitliche Verlauf der Aktivität und Selektivität über eine längere Versuchsperiode soll hier abgeklärt werden; ferner wird untersucht, welche Einflüsse die Art der Herstellung des Katalysators auf seine Kenngrössen und Wirkungsweise hat und ob sich die Zusammensetzung der Produkte durch Beeinflussung des Gleichgewichts verändern lässt.

1. Zeitlicher Verlauf der Aktivität und Selektivität des Katalysators. – In Fig. 1 sind die für zwei Arbeitstemperaturen erhaltenen Aktivitätskurven eines Bor-

¹⁾ W. RICHARZ, M. LUTZ und A. GUYER, Helv. 42, 2212 (1959).