

## 21. 1 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -Oxido-strophanthidol (Monoanhydro-ouabagenin) sowie weitere 1 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -Oxido-steroido aus Ouabagenin<sup>1)</sup>

von G. Volpp und Ch. Tamm

(3. XII. 62)

Die Spaltung von Ouabain (I) mit HCl in Aceton (ca. 10 Tage bei 20°) nach dem klassischen Verfahren von MANNICH & SIEWERT<sup>2)</sup> gibt L-Rhamnose und 1,19-Isopropylidenouabagenin (II)<sup>3)</sup>. Die Entfernung der Acetongruppe gelingt sehr leicht, z. B. indem man II mit 0,6-proz. (= ca. 0,1N) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in wässrigem Äthanol bei 0° oder durch Kochen mit wässrigem Methanol oder Äthanol hydrolysiert<sup>2)</sup>, wodurch man das intakte Ouabagenin (III)<sup>4)</sup> gewinnt.

Wir haben jetzt gefunden, dass 1,19-Isopropylidenouabagenin (II) kein Ouabagenin (III) liefert, wenn die Hydrolyse durch Erhitzen unter Rückfluss mit 0,05N HCl in wässrigem Äthanol während 30–60 Min. durchgeführt wird. Statt dessen bilden sich zwei neue Produkte im Verhältnis von ca. 10:1, nämlich ein Stoff vom Smp. 274–275° (Kapillare) oder 305–316° (KOFLE-Block) und  $[\alpha]_D = +46^\circ \pm 2^\circ$  (Methanol) als Hauptkomponente, und ein Stoff vom Smp. 238–240° und  $[\alpha]_D = +18^\circ \pm 2^\circ$  (Methanol) als Nebenprodukt. Die gleichen Verbindungen werden auch aus Ouabagenin (III) selbst erhalten, wenn man dieses entweder wie oben angegeben behandelt oder 24 Std. bei 20° oder 48 Std. bei 0° mit verd. HCl stehen lässt. Die neuen Produkte lassen sich sehr leicht im Papierchromatogramm von den Edukten differenzieren. Über die Rf-Werte gibt Tab. 1 Auskunft. – Die Analysenwerte des

Tabelle 1. *Papierchromatographie; Rf-Werte bei 20–22°*<sup>5)</sup>

System	Wasser/Toluol- Butanol-(1:1) <sup>6)</sup> 6 Std.	Wasser/Butanol <sup>6)</sup> 15–16 Std.
Ouabain (I)	—	0,26
Monoanhydro-ouabain (?)	—	0,37
Ouabagenin (III)	0,13	0,44
Monoanhydro-ouabagenin (V)	0,27	0,63
1,19-Isopropyliden-ouabagenin (II)	0,46	0,79
Tetraanhydro-ouabagenin (VII)	0,84	0,90

<sup>1)</sup> Vgl. die vorläufige Mitteilung von G. VOLPP & CH. TAMM *Tetrahedron Letters* 1960, Nr. 27, 31.

<sup>2)</sup> C. MANNICH & G. SIEWERT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 75, 737 (1942).

<sup>3)</sup> CH. TAMM, *Helv.* 38, 147 (1955).

<sup>4)</sup> Konstitutionsbeweis vgl. CH. TAMM, G. VOLPP & G. BAUMGARTNER, *Helv.* 40, 1469 (1957); G. VOLPP & CH. TAMM, *Helv.* 40, 1860 (1957); R. B. TURNER & J. A. MESCHINO, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 4862 (1958); G. VOLPP & CH. TAMM, *Helv.* 42, 1408 (1959); G. VOLPP, G. BAUMGARTNER & CH. TAMM, *Helv.* 42, 1418 (1959); sowie frühere Lit. daselbst.

<sup>5)</sup> Nachweis der Flecke mit KEDDE-Reagens nach D. L. KEDDE, *Diss. Leiden* 1946, Ausführung nach I. E. BUSH & D. A. H. TAYLOR, *Biochem. J.* 52, 643 (1952).

<sup>6)</sup> E. SCHENKER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 37, 680 (1954).

Stoffes vom Smp. 274°/305–316° passten auf die Bruttoformel  $C_{23}H_{32}O_7$  eines *Monoanhydro-ouabagenins*, diejenigen des Nebenproduktes vom Smp. 238° auf die Summenformel  $C_{23}H_{26}O_4$  eines Tetraanhydro-ouabagenins. Wir erteilen dem Monoanhydro-Derivat die Konstitution des *1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxidostrophanthidols* (1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-3 $\beta$ ,5,14,19-tetrahydroxy- $\Delta^{20:22}$ -cardenolides) (V) und dem Tetraanhydro-Derivat die entsprechende Formel VII des 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-19-hydroxy- $\Delta^{3,5,14,20:22}$ -cardatetraenolids. Die beiden Strukturformeln sind durch die in der Cardenolidreihe neuartige 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-Gruppierung<sup>7)</sup> charakterisiert. Diese Zuordnungen stützen sich auf die folgenden Befunde: Nach dem UV.-Spektrum ( $\lambda_{max} = 217 \text{ m}\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,17$  in Äthanol) ist der Butenolidring von V unversehrt geblieben. Mit Tetranitromethan in Chloroform wurde keine Gelbfärbung beobachtet. Durch Umsatz von V mit Acetanhydrid in Pyridin bei 60° wurde das Diacetylderivat VI erhalten, das gegenüber  $CrO_3$ -Eisessig stabil war<sup>9)</sup>. V und VI lieferten mit  $K_2CO_3$  oder KOH in Methanol das Isogenin XI (Diskussion der Stereochemie siehe weiter unten), womit das Vorliegen der unversehrten 14 $\beta$ -Hydroxygruppe in V bewiesen ist. Bei der katalytischen Hydrierung mit Pt in Eisessig ging V in die Dihydro-Verbindung VIII über, die im UV., auch im kurzwelligen Bereich, keine selektive Absorption mehr zeigte. VIII gab mit Acetanhydrid-Pyridin das Diacetylderivat IX. Letzteres liess sich auch durch analoge Hydrierung von Di-O-acetyl-monoanhydro-ouabagenin (VI) herstellen. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Wasserabspaltung in Ouabagenin (III) nicht zu einer olefinischen Doppelbindung geführt hat, sondern zwischen zwei der ursprünglich vier acetylierbaren, an den C-Atomen Nr. 1, 3, 11 und 19 haftenden HO-Gruppen (vgl. das Tetra-O-acetyl-Derivat IV) stattgefunden hat unter Bildung einer *Ätherbrücke*. Von den theoretisch möglichen Positionen konnten Brücken, ausgehend von C-1 nach C-3 (4-Ring), C-3 nach C-19 (6-Ring) und C-3 nach C-11 oder C-9<sup>10)</sup> (7- bzw. 6-Ring) eindeutig ausgeschlossen werden, da die bekannten Cardenolide Acovenosigenin A<sup>11)</sup>, Strophanthidol<sup>12)</sup> und Sarmentogenin<sup>13)</sup> unter den Bedingungen, bei denen sich bei Ouabagenin (III) die Wasserabspaltung glatt voll-

7) 1,11-Oxido-Derivate des Prognans sind inzwischen auch von KALVODA *et al.*<sup>8)</sup> beschrieben worden.

8) J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M. L. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 44, 186 (1961); R. F. ZÜRCHER & J. KALVODA, *Helv.* 44, 198 (1961).

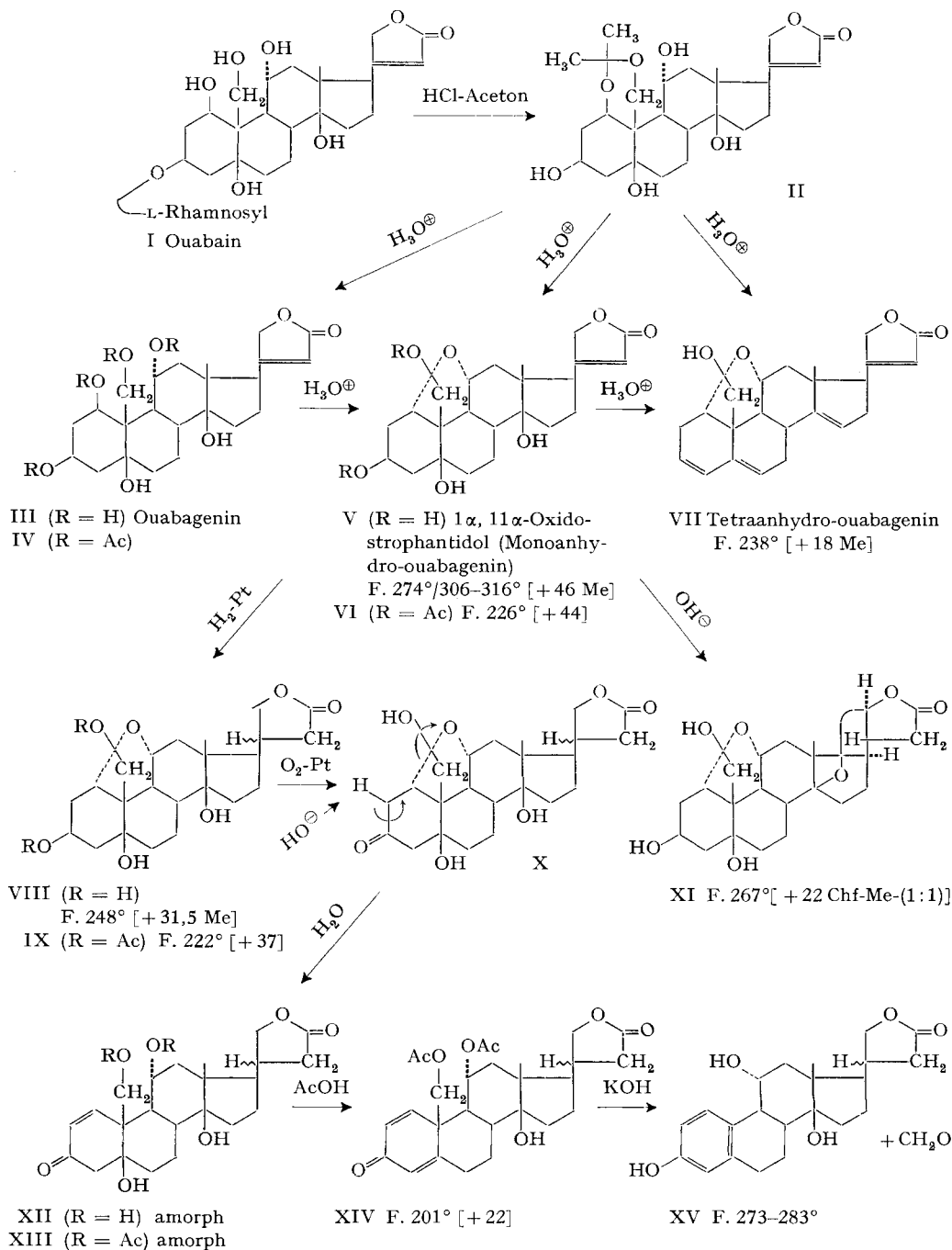
9) Alle Versuche, eine partielle Acetylierung zu erzielen, misslangen. Ebenso wenig gelang die partielle Versäufung der beiden Acetoxygruppen, indem bereits mit  $KHCO_3$  in Wasser-Methanol beide hydrolysiert wurden. Durch partielle Tritylierung mit Tritylchlorid und Pyridin wurde ein Gemisch eines Monotrityl- und eines Ditrityl-Derivats erhalten; die beiden erwiesen sich aber als unbeständig.

10) 3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Oxide von 5 $\beta$ -Steroiden sind schon seit längerer Zeit bekannt. Vgl. V. R. MATTOX, R. B. TURNER, L. L. ENGEL, B. F. MCKENZIE, W. F. MCGUCKIN & E. C. KENDALL, *J. biol. Chemistry* 164, 569 (1946); R. B. TURNER, V. R. MATTOX, L. L. ENGEL, B. F. MCKENZIE & E. C. KENDALL, *ibid.* 166, 345 (1946); ferner A. BOWERS & E. DENOT, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 4956 (1960).

11) J. V. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* 33, 485 (1950); CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* 34, 1224 (1951).

12) E. RABALD & J. KRAUS, *Z. physiol. Chem.* 265, 39 (1940); W. BLOME, A. KATZ & T. REICHSTEIN, *Pharmac. Acta Helv.* 27, 325 (1946).

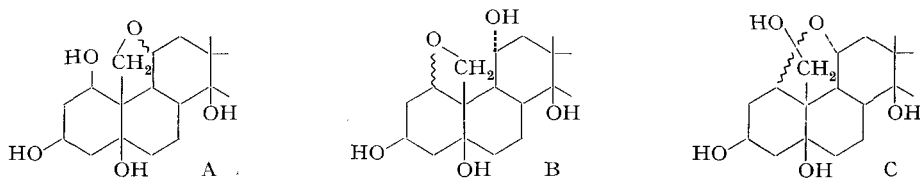
13) W. A. JACOBS & M. HEIDELBERGER, *J. biol. Chemistry* 81, 765 (1929); A. KATZ, *Helv.* 31, 993 (1948).



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen in Chloroform für Na-Licht an  
 Abkürzungen: Me = Methanol, Ac = CH<sub>3</sub>CO-

zieht, unverändert blieben. Da in Monoanhydro-ouabagenin die 14-Hydroxygruppe unversehrt ist, scheiden O-Brücken zwischen C-19 und C-14 oder C-8<sup>14)</sup> (5- bzw. 6-Ring) ebenfalls aus. Nicht ganz von der Hand zu weisen war ein O-Fünfring, ausgehend von C-11 nach C-19<sup>15)</sup> entsprechend Teilformel A, da Samentologenin<sup>16)</sup> gegenüber verd. Mineralsäure unter obigen Bedingungen nicht völlig beständig war. In Frage kamen ferner O-Brücken zwischen C-1 und C-19 (gespannter 4-Ring) entspr. Formel B und C-1 und C-11 (5-Ring) entspr. Formel C. Die Lage des neuen Sauerstoffrings als 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxid liess sich durch die weitere Umwandlung von Dihydro-monoanhydro-ouabagenin (VIII) – bei den Cardanolidderivaten (gesättigte  $\gamma$ -Lactone) lassen sich die umgeformten chromophoren Gruppen spektroskopisch klarer erfassen – und den Abbau des Di-O-acetyl-Derivats VI eindeutig beweisen.

Bei der selektiven Dehydrierung des 3-Hydroxyls in Dihydro-monoanhydro-ouabagenin (VIII) mit O<sub>2</sub> und Pt in wässrigem Aceton<sup>17)</sup> entstand ein Gemisch bestehend aus dem 3-Keton X (ca. 45%<sup>18)</sup>) und dem  $\Delta^1$ -3-Keton XII (ca. 55%<sup>18)</sup>), die beide nicht isoliert wurden, sondern durch Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin in die Diacetylverbindung XIII übergeführt wurden. Das amorphe, jedoch chromatographisch einheitliche ungesättigte Keton XIII zeigte im UV. Absorptionsmaxima bei 232 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 3,95) und 316 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 1,60) (vgl. Fig. 1) und im



IR. C=O-Streckschwingungen bei 5,65  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton); 5,77  $\mu$  (Acetyl); 5,96 ( $\Delta^1$ -3-Keton) und eine C=C-Bande bei 6,20  $\mu$  (vgl. Fig. 2, a). Diese spektralen Eigenschaften sind mit einer  $\Delta^1$ -3-Ketongruppierung im Einklang. Bei 3-Keto-1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxiden erfolgt demnach die Öffnung des Oxidrings schon unter äusserst milden Bedingungen. Sie ist als eine basenkatalysierte Umlagerung zu interpretieren, wie sie in ähnlicher Weise bei  $\beta$ , $\gamma$ -Epoxyketonen unter Bildung von  $\gamma$ -Hydroxy- $\alpha$ , $\beta$ -un-

<sup>14)</sup> Die Bildung eines 8 $\beta$ ,19-Oxids ausgehend von 3 $\beta$ ,5,14,19-Tetrahydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ H-ätiansäure mit HCl in Äthanol wurde kürzlich von K. OTTO & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry 26, 2871 (1961), beobachtet.

<sup>15)</sup> Cardenolid- und Pregnanderivate, die eine 11 $\alpha$ -Hydroxy- bzw. 11 $\alpha$ -Methoxy-11 $\beta$ ,19-Oxidogruppierung (Hemiketalgruppierung) besitzen, sind kürzlich von J. S. BARAN, Tetrahedron Letters 1967, 425, beschrieben worden. 11 $\alpha$ ,19-Oxide sind sterisch nur möglich, wenn der Ring in der Wannenform vorliegt. Sarmentosigenin E besitzt einen 11 $\alpha$ ,19-ständigen Lactonring; vgl. E. WEISS, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 41, 736 (1958); B. FECHTIG, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 43, 1570 (1960).

<sup>16)</sup> B. FECHTIG, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 42, 1448 (1959). – Wir danken Herrn Prof. T. REICHSTEIN bestens für die Überlassung einer kleinen Probe dieses wertvollen Cardenolids.

<sup>17)</sup> H. WIELAND, Ber. deutsch. chem. Ges. 45, 484, 2606 (1912); 46, 3327 (1913); 54, 2353 (1921); R. P. A. SNEEDEN & R. B. TURNER, J. Amer. chem. Soc. 77, 130, 190 (1955); A. KATZ, Helv. 40, 831 (1957); CH. TAMM & A. GUBLER, Helv. 41, 297, 1762 (1958); 42, 239 (1959).

<sup>18)</sup> Berechnet aus der Extinktion des Absorptionsmaximums bei 232 m $\mu$  des Rohprodukts.

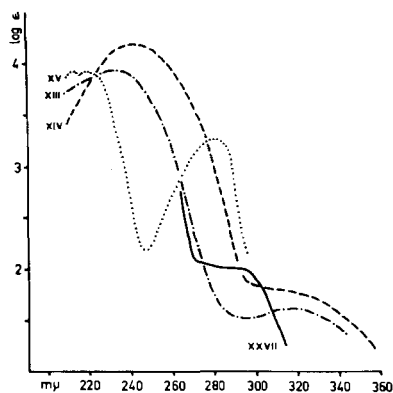


Fig. 1. UV.-Absorptionsspektren in Äthanol

Kurve XIII: 3-Oxo-5,14-dihydroxy-11 $\alpha$ ,19-diacetoxy- $\Delta^1$ -cardenolid (XIII) (C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>9</sub>)

Kurve XIV: 3-Oxo-14-hydroxy-11 $\alpha$ ,19-diacetoxy- $\Delta^{1,14}$ -cardadienolid (XIV) (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>)

Kurve XV: 3,11 $\alpha$ ,14-Trihydroxy- $\Delta^{1,3,5:10}$ -cardatrienolid (XV) (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>)

Kurve XXVII: 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-3,19-dioxo-5 $\beta$ ,17 $\alpha$ H-ätiansäuremethylester (XXVII) (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>)

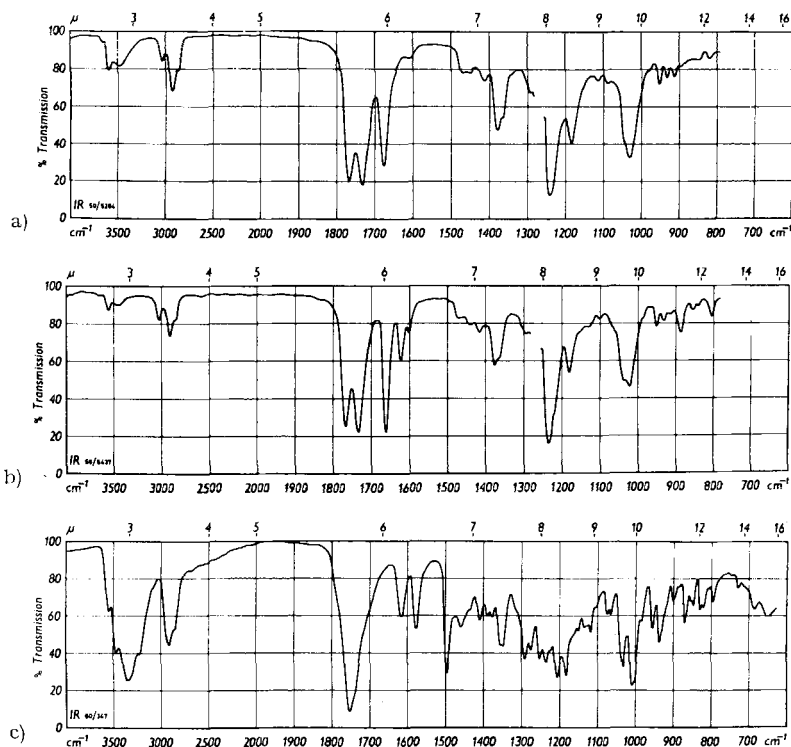


Fig. 2. IR.-Absorptionsspektren

a) 3-Oxo-5,14-dihydroxy-11 $\alpha$ ,19-diacetoxy- $\Delta^1$ -cardenolid (XIII) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

b) 3-Oxo-14-hydroxy-11 $\alpha$ ,19-diacetoxy- $\Delta^{1,14}$ -cardadienolid (XIV) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

c) 3,11 $\alpha$ ,14-Trihydroxy- $\Delta^{1,3,5:10}$ -cardatrienolid (XV) fest inKBr

gesättigten Ketonen beobachtet wird<sup>19</sup>). Im vorliegenden Fall übernimmt zuerst das Wasser die Rolle des basischen Agens. Die Ringöffnung wird durch das Pyridin der nachfolgenden Acetylierungsreaktion vervollständigt; sie kommt nicht durch Acetolyse zustande. Durch Kochen mit Eisessig während 30 Min. liess sich im  $\Delta^1$ -3-Keton XIII die 5-Hydroxygruppe selektiv abspalten, wodurch das krist.  $\Delta^1,4$ -3-Keton XIV erhalten wurde. Der umgeformten chromophoren Gruppe entsprechend verschoben sich die Absorptionsmaxima des UV.-Spektrums (vgl. Fig. 1) nach längeren Wellen, d. h. nach  $243\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,18$ ) bzw.  $330\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 1,61$ ), und das IR.-Spektrum (vgl. Fig. 2, b) wies neben den C=O-Banden bei  $5,65\text{ }\mu$  ( $\gamma$ -Lacton);  $5,76\text{ }\mu$  (Acetyl) und  $6,01\text{ }\mu$  ( $\Delta^1,4$ -3-Keton) zwei C=C-Schwingungen bei  $6,15\text{ }\mu$  und  $6,23\text{ }\mu$  auf. Sie entsprechen einem gekreuzten Dienon. Behandlung des Dienons XIV mit KOH in Methanol ergab durch Retroaldolkondensation Formaldehyd, der als Formaldimedon identifiziert wurde, und das Phenollacton XV. Die Farbreaktion auf Phenole mit  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]\text{-FeCl}_3$ -Reagens<sup>20</sup>) fiel bei XV positiv aus. Im UV.-Spektrum (vgl. Fig. 1) zeigte das Phenol Maxima bei  $211\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,91$ ) und  $279\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,25$ ) und im IR. solche bei  $2,97\text{ }\mu$  (OH) und bei  $6,18\text{ }\mu$ ;  $6,33\text{ }\mu$  und  $6,67\text{ }\mu$ , die für aromatische C=C-Bindungen typisch sind (vgl. Fig. 2, c). Die Sequenz der obigen Reaktionen beweist, dass C-1 die eine Verknüpfungsstelle des Oxidrings sein muss; sie erlaubt jedoch noch keine Entscheidung zwischen dem 1,19-Oxid B und dem 1,11-Oxid C. Aus beiden kann eine  $\Delta^1$ -3-Keton-Gruppierung bzw. das  $\Delta^1,4$ -Dienon XIV entstehen. Dass in Monoanhydro-ouabagenin der andere Brückenkopf tatsächlich das C-Atom 11 ist, konnte durch die folgende zweite Versuchsreihe eindeutig bewiesen werden:

Der oxydative Abbau von Di-O-acetyl-monoanhydro-ouabagenin (VI) mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton<sup>21</sup>) lieferte eine Ätiansäure, die nicht isoliert, sondern direkt mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  in den amorphen Tetrahydroxy-methylester XVI<sup>22</sup>) überführt wurde<sup>23</sup>). Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin ergab den Diacetoxyester XVII, der ebenfalls nicht kristallin erhalten wurde<sup>24</sup>). Die beiden Ester XVI und XVII zeigten im IR. eine nach  $5,84\text{ }\mu$  verschobene C=O-Schwingung, die von einer assoziierten  $17\beta$ -Carbomethoxygruppe<sup>25</sup>) herrühren muss. Damit wird das Vorliegen einer freien  $14\beta$ -Hydroxygruppe in Monoanhydro-ouabagenin erneut bestätigt. Die beiden tertiären Hydroxylgruppen des Diacetoxyesters XVII wurden hierauf mit  $\text{SOCl}_2$ -Pyridin eliminiert, das gebildete amorphe Dien XVIII mit KOH in Methanol hydrolysiert und die Säure XIX mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  remethyliert. Der resultierende doppelt-

<sup>19</sup>) Vgl. z. B. F. SONDHEIMER, S. BURSTEIN & R. MECHOULAM, J. Amer. chem. Soc. *82*, 3209 (1960); weitere Lit. daselbst.

<sup>20</sup>) G. M. BARTON, R. S. EVANS & J. F. GARDNER, Nature *170*, 249 (1952).

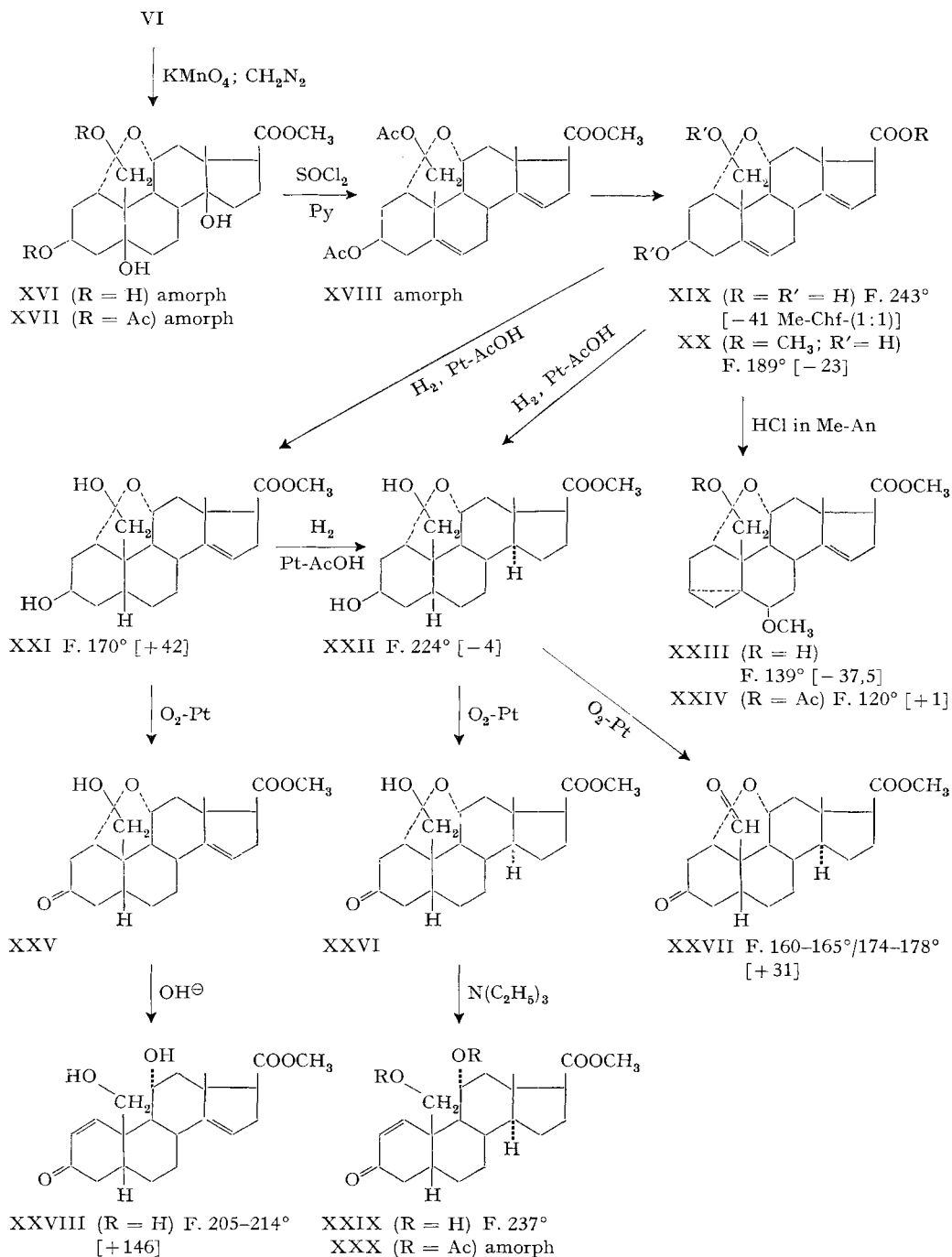
<sup>21</sup>) M. STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. *27*, 828 (1938); F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, Helv. *28*, 1472 (1945).

<sup>22</sup>) Der Tetrahydroxyester XVI liess sich mit N-Bromacetamid in *t*-Butanol oxydieren, doch konnte kein einheitliches Produkt gefasst werden.

<sup>23</sup>) Über den Abbau von Monoanhydro-ouabagenin mit Ozon usw. vgl. CH. TAMM & W. ZÜRCHER, Helv. *46*, 237 (1963).

<sup>24</sup>) Auch das Benzoylderivat kristallisierte bisher nicht.

<sup>25</sup>) Zur Verschiebung von  $\nu(\text{C}=\text{O})$  in  $14\beta$ -Hydroxy- $17\beta$ -carbomethoxy-Steroiden ins langwelligere Gebiet vgl. H. KÜNDIG-HEGEDÜS & O. SCHINDLER, Helv. *39*, 904 (1956); W. SCHLEGEL & CH. TAMM, Helv. *40*, 160 (1957).



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen in Chloroform für Na-Licht an.  
 Abkürzungen: An = Aceton, Me = Methanol, Chf = Chloroform, Ac = CH<sub>3</sub>CO-.

ungesättigte Dihydroxyester XX wurde krist. erhalten. Er gab mit Tetranitromethan in Chloroform eine intensive Gelbfärbung. Mit HCl in Methanol-Aceton liess er sich leicht in das 3,5-Cyclo-6 $\beta$ -methoxy-Derivat XXIII umlagern, das durch das Acetylderivat XXIV charakterisiert wurde. Das NMR.-Spektrum<sup>26)</sup> von XXIII in CDCl<sub>3</sub> bestätigte die 3,5-Cyclo-6 $\beta$ -methoxy-Gruppierung, indem Signale bei  $\tau = 9,07$  (18-CH<sub>3</sub>),  $\tau = 6,62$  (6 $\beta$ -OCH<sub>3</sub>),  $\tau = 6,20$  (17 $\beta$ -COOCH<sub>3</sub>) und bei  $\tau = 4,70$  (15-Vinyl-Proton) auftraten. Durch die  $\Delta^{14}$ -Doppelbindung sind die Signale der angulären CH<sub>3</sub>- und der Carbomethoxy-Gruppe nach etwas niederen Feldstärken verschoben. Mit dieser Reaktion wird für XX die 5-Stellung der einen Doppelbindung, sowie das Vorliegen eines 3-Hydroxyls bewiesen. Die 14-Stellung der zweiten Doppelbindung ergibt sich aus Analogiegründen und aus der Hydrierbarkeit. Die katalytische Hydrierung mit Pt in Eisessig des Diens XX liess sich stufenweise durchführen. Mit relativ wenig Katalysator und bei schwachem Rühren wurde nur 1 Mol. H<sub>2</sub> aufgenommen. Es entstand der einfach ungesättigte Ester XXI, der im UV. noch starke Endabsorption zeigte und mit Tetranitromethan in Chloroform immer noch eine intensive Gelbfärbung gab. Bei der selektiven Dehydrierung von C-3 mit O<sub>2</sub>-Pt in Aceton-Wasser wurde analog zu VIII ein Gemisch des gesättigten 3-Dehydroesters XXV und des ungesättigten Ketoesters XXVIII im Verhältnis von 1:1<sup>27)</sup> erhalten. Die basenkatalysierte Ringöffnung wurde durch kurze Einwirkung von NaOH vervollständigt, worauf XXVIII rein erhalten wurde. Das UV.-Spektrum wies ein Hauptmaximum bei 234 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 3,85$ ; Äthanol) auf und das IR.-Spektrum zeigte neben den HO-Banden bei 2,77  $\mu$  und 2,89  $\mu$  ein C=O-Dublett bei 5,81  $\mu$  (-COOCH<sub>3</sub>) und 6,01  $\mu$  ( $\Delta^1$ -3-Keton), sowie eine C=C-Schwingung bei 6,25  $\mu$ . Im NMR.-Spektrum<sup>26)</sup> (in CDCl<sub>3</sub>) waren neben den CH<sub>3</sub>-Gruppen bei  $\tau = 8,83$  und 6,27 vor allem die Signale der Vinylprotonen bei  $\tau = 3,05$  (2-H) und 2,83 (1-H) zu erkennen. Damit ist die Konstitution des Esters XXVIII gesichert. Es folgt aus ihr, dass bei der selektiven Hydrierung des doppelt ungesättigten Esters XIX die  $\Delta^5$ -Doppelbindung abgesättigt worden ist. Wurde bei der Hydrierung von XIX eine grössere Menge an Katalysator eingesetzt und energisch geschüttelt, so wurden sehr rasch 2 Mol. H<sub>2</sub> aufgenommen und der gesättigte Dihydroxyester XXII gebildet. XXII entstand auch durch energisches Nachhydrieren von XXI. Da  $\Delta^{14}$ -17 $\alpha$ -H-ätiensäureester bei der katalytischen Hydrierung in der Regel stereospezifisch das Isomere mit 14 $\alpha$ -ständigem Wasserstoff liefern, dürften auch in XXII die Ringe C und D *trans*-ständig verknüpft sein. Die ebenfalls stereospezifisch verlaufende Anlagerung des Wasserstoffs an die  $\Delta^5$ -Doppelbindung dürfte hingegen infolge der räumlichen Hinderung durch den  $\alpha$ -ständigen 1,11-Oxidring von der  $\beta$ -Seite her erfolgt sein. Raummodelle zeigen ferner, dass bei Vorliegen einer 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Ätherbrücke (vgl. Diskussion weiter unten) *cis*-ständig verknüpfte Ringe A und B ein weniger gespanntes System ergeben, als dies bei der 5 $\alpha$ -Konfiguration der Fall wäre.

<sup>26)</sup> Aufgenommen mit einem Varian-A-40-Spektrometer (40 MHz); die Verbindungen VI, XXX und Di-O-acetyl-strophanthidol mit dem VARIAN-A-60-Spektrometer (60 MHz); chemische Verschiebungen (Signale) in  $\tau$ -Werten nach G. V. D. TIERS, J. physical Chemistry 62, 1151 (1958), mit Hexamethyldisiloxan (HMDS) als internem Standard:  $\tau$  (in ppm) =  $9,95 \cdot 10^6$  ( $H_{HMDS} - H_{beob.}$ )/ $H_{HMDS}$ , oder mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard:  $\tau$  (in ppm) =  $10,00 \cdot 10^6$  ( $H_{TMS} - H_{beob.}$ )/ $H_{TMS}$ . Spin-Spin-Wechselwirkungen  $J$  im cps.

<sup>27)</sup> Berechnet aus der Extinktion des Absorptionsmaximums bei 234 m $\mu$  des Rohprodukts.



Für diese Annahme sprechen auch die kürzlich von KALVODA *et al.*<sup>8)</sup> mitgeteilten Beobachtungen über die Hydrierung eines Derivats des  $1\alpha,11\alpha$ -Oxido- $\Delta^5$ -pregnens, die ausschliesslich das A/B-*cis*-verknüpfte Produkt ergab<sup>28)</sup>.

Wurde nun der gesättigte Dihydroxyester XXII analog zu den Polyhydroxyverbindungen VIII und XXI mit  $O_2$ -Pt<sup>17)</sup> in wässrigem Aceton behandelt, so bildeten sich wider Erwarten zwei Dehydrierungsprodukte. Durch fraktionierte Kristallisation liess sich das eine in reiner Form abtrennen, während das andere nicht rein isoliert werden konnte. Beim letzteren muss es sich um den gesättigten Ketoester XXVI handeln, denn nach Einwirkung von Triäthylamin resultierte ein Ester, der nach dem UV.-Spektrum ( $\lambda_{max} = 238 \text{ m}\mu$ ;  $\log \epsilon = 3,96$ ) und dem IR.-Spektrum, das eine HO-Bande bei  $2,82 \mu$  und ein C=O-Dublett bei  $5,80 \mu$  ( $-\text{COOCH}_3$ ) und  $6,03 \mu$  ( $\alpha, \beta$ -ungesättigtes Keton) aufwies, eine  $\Delta^1$ -3-Ketongruppierung enthält. Infolgedessen kommt ihm die Strukturformel XXIX zu. Es hat die schon mehrfach beobachtete basenkatalysierte Öffnung des Oxidrings stattgefunden. Das in üblicher Weise bereitete Acetylderivat XXX kristallisierte bisher nicht. Sein NMR.-Spektrum<sup>26)</sup> (in  $\text{CDCl}_3$ ) (vgl. Fig. 3) sprach jedoch ebenfalls für die postulierte Struktur, indem neben den beiden  $\text{CH}_3$ -Signalen bei  $\tau = 9,25$  ( $18\text{-CH}_3$ ) und  $\tau = 6,34$  ( $17\text{-COOCH}_3$ ) namentlich solche bei  $\tau = 7,95$  und  $7,98$  auftraten, die 2 Acetylgruppen entsprechen, sowie den weiteren bei  $\tau = 7,70$  (4-H) und bei  $\tau = 5,57$ , das wir den 2 Protonen an C-19 zuordnen, und zwei Dubletts, das eine um  $\tau = 3,17$  ( $J = 10 \text{ cps}$ ) und das andere um  $\tau = 4,05$  ( $J = 11 \text{ cps}$ ) zentriert, die den Vinylprotonen an C-1 bzw. C-2 zuzuweisen sind. Beim zweiten, in reiner Form gewonnenen Dehydrierungsprodukt von XXII, liegt der Ketoaldehyd XXVII vor. Der Konstitutionsbeweis stützt sich auf die folgenden Beobachtungen: Die Anwesenheit von zwei gesättigten Carbonylfunktionen, insbesondere der  $\text{C}_{19}$ -Aldehydgruppe, ergab sich zunächst aus der Extinktion des Absorptionsmaximums bei  $283 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,06$ ) im UV. (vgl. Fig. 1) und aus dem IR.-Spektrum (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), das keine Hydroxybanden zeigte, hingegen die für Aldehydgruppen typische CH-Schwingung bei

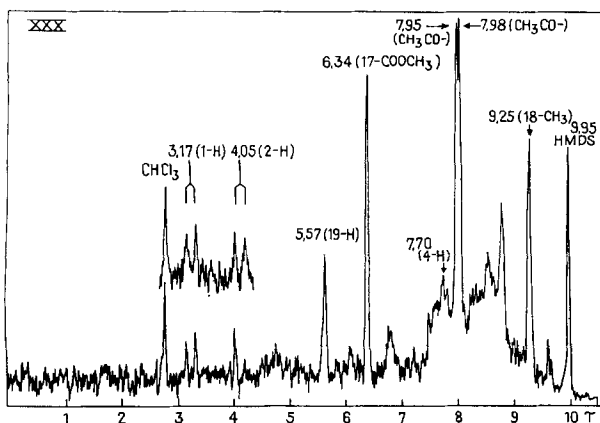


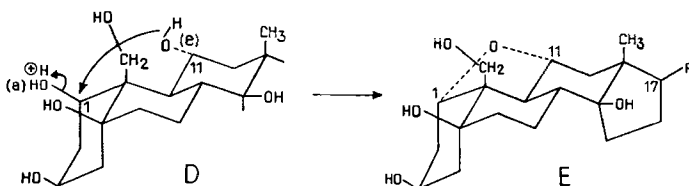
Fig. 3. NMR.-Spektrum des 3-Oxo- $11\alpha,19$ -diacetoxy- $\Delta^1$ - $5\beta,17\alpha$ H-ätiensäure-methylesters (XXX)

<sup>28)</sup> Die isomere Verbindung mit einem  $1\beta,11\alpha$ -Oxidring lieferte hingegen ausschliesslich das entsprechende  $5\alpha$ -Steroid.

3,73  $\mu$ , aufwies. Daneben trat im Gebiet von 5,81–5,85  $\mu$  die erwartete C=O-Bande auf. Die Anwesenheit der Aldehydgruppe wird ferner durch das NMR.-Spektrum gestützt, das ein entsprechendes Signal bei  $\tau = 0,20$  (1 H; Singlett) besass. Der Ketoaldehyd erwies sich als sehr unbeständig; in Lösung bildeten sich bereits bei 20° nach kurzer Zeit mehrere Zersetzungsprodukte, vermutlich durch Öffnung des Oxidrings und durch Autoxydation der Aldehydgruppe. Sie wurden nicht näher untersucht.

Der Nachweis einer angulären Aldehydgruppe in XXVII schliesst C-19 als zweiten Verknüpfungsort der Ätherbrücke aus. Damit scheidet die 1 $\beta$ ,19-Oxidgruppierung B endgültig für XXVII und infolgedessen auch für Monoanhydro-ouabagenin aus; *per exclusionem* ergibt sich der 1,11-Oxidring.

Betrachtungen an Raummodellen zeigen, dass bei *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B ein Ätherring mit 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Konfiguration ein spannungsfreies System ergibt, wobei für die Ringe A, B und C die Sesselform die günstigste Konformation darstellt. Dafür sprechen die Ringöffnungsreaktionen, die zu  $\Delta^1$ -3-Keto-11 $\alpha$ -Hydroxy-Derivaten führen, sowie die Leichtigkeit, mit der sich der Ringschluss bei Ouabagenin vollzieht. Er kann als eine nach dem S<sub>N</sub>2-Mechanismus verlaufende intramolekulare Substitution der protonierten axialen 1 $\beta$ -Hydroxyls durch die äquatoriale 11 $\alpha$ -Sauerstofffunktion aufgefasst werden (D  $\rightarrow$  E):



Der umgekehrte Vorgang ist erstens aus sterischen Gründen – es würde ein 1 $\beta$ ,11 $\beta$ -Oxidring entstehen – und zweitens, weil das äquatoriale 11 $\alpha$ -Hydroxyl eine schlechtere Abgangsgruppe als das axiale 1 $\beta$ -Hydroxyl ist, unwahrscheinlich. Mit der Formulierung von Monoanhydro-ouabagenin als 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-strophanthidol (V) ist auch das NMR.-Spektrum<sup>26)</sup> des Di-O-acetylderivats VI in bester Übereinstimmung (vgl. Fig. 4). Mit Sicherheit kann man das Signal bei  $\tau = 9,08$  (3 H) der 18-Methylgruppe, die Signale bei  $\tau = 7,95$  (3 H) und  $\tau = 7,92$  (3 H) den beiden Acetylgruppen (erstes vermutlich dem 19-Acetyl, letzteres dem 3-Acetyl), das bei  $\tau = 5,58$  (2 H) den beiden H-Atomen an C-19, das bei  $\tau = 4,13$  (1 H) dem 22-Vinylproton und das bei  $\tau = 5,14$  (2 H) den zwei H-Atomen an C-21 des Butenolidrings zuordnen. Das Signal bei  $\tau = 4,79$  (1 H) dürfte einer der tertiären HO-Gruppen zukommen. Die beiden Wasserstoffe an C-1 und C-11 liegen vermutlich dem komplexen Signalfaufen bei  $\tau \approx 5,77$  (1 H) und 6,05 (1 H) zugrunde. Dies wäre mit der von KALVODA *et al.*<sup>8)</sup> für 1,11-Oxide angegebenen Lage von  $\tau = 5,97$  gut verträglich. Zum Vergleich wurde noch das NMR.-Spektrum<sup>26)</sup> von Di-O-acetylstrophanthidol in CDCl<sub>3</sub> gemessen (vgl. Fig. 5). Die Signale bei  $\tau = 4,15$  (1 H an C-22),  $\tau = 5,12$  (2 H an C-21),  $\tau = 5,67$  (2 H an C-19) und  $\tau = 9,13$  (3 H an C-18) können eindeutig zugeordnet werden. Die den zwei Acetylgruppen entsprechenden Signale sind klar aufgetrennt, dasjenige bei  $\tau = 7,93$  (3 H) dürfte dem 3-Acetyl und das bei  $\tau = 7,95$  (3 H) dem 19-Acetyl zukommen. Das Signal bei  $\tau = 4,78$  rührt

vermutlich von einer der tertiären HO-Gruppen her. Wie zu erwarten, fehlen die beim Di-O-acetyl-1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -oxido-strophanthidol (VI) im Gebiet von  $\tau = 5,7$  bis 6,1 auftretenden Banden.

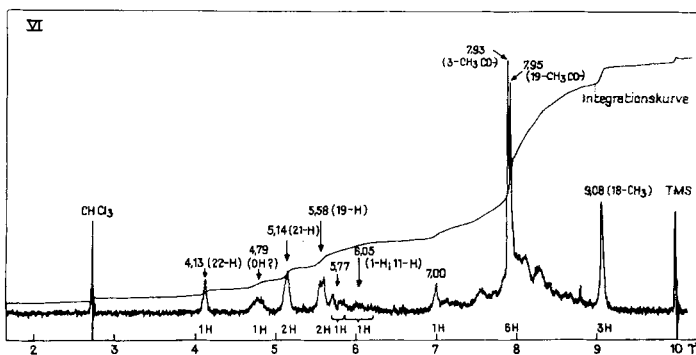


Fig. 4. NMR.-Spektrum von Di-O-acetyl-1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -oxido-strophanthidol (Di-O-acetyl-monoanhydro-ouabagenin) (VI)

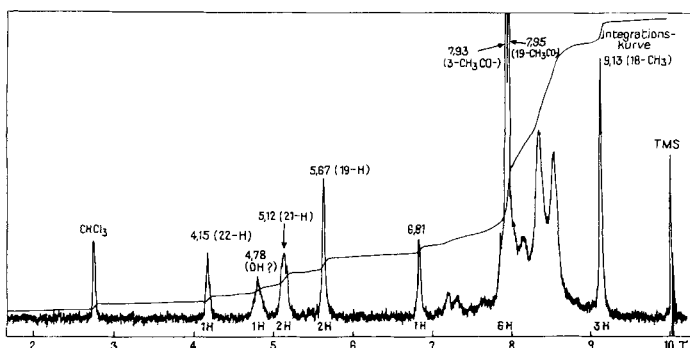
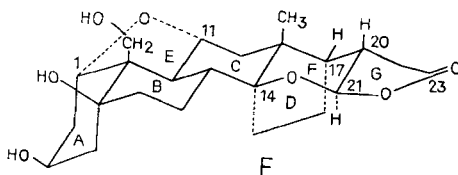


Fig. 5. NMR.-Spektrum von Di-O-acetyl-strophanthidol

Ein sterisch interessantes Gebilde stellt die Iso-Verbindung X des Monoanhydro-ouabagenins dar, indem 7 Ringe anelliert sind. Nach SCHINDLER & REICHSTEIN<sup>29)</sup> ist in den Isogeninen die 20 $\alpha$ ,21 $\beta$ -ständige Verknüpfung der Ringe F und G (20 $\beta$  H, 21 $\alpha$  H) mit Ring F als Sessel am stabilsten. Unter der wahrscheinlichen Voraussetzung, dass dies auch für X zutrifft, ergibt sich die folgende Raumformel F:



Das als Nebenprodukt anfallende Tetrahydro-ouabagenin (VII) zeigte im UV. bei 214,5  $\mu\mu$  ein sehr intensives Maximum ( $\log \epsilon = 4,42$ ), das durch Überlagerung

<sup>29)</sup> O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 39, 1876 (1956).

der Absorption des Butenolidrings mit einem weiteren Chromophoren, einer  $\Delta^{3,5}$ -Diengruppierung, zustande kommt. Bei der Mikrohydrierung nahm VII 4 Mol.  $H_2$  auf; d. h. neben dem Butenolidring besitzt VII noch drei olefinische Doppelbindungen. Auf Grund dieser Befunde und in Analogie zur Konstitution von Monoanhydro-ouabagenin (V) dürfte die Strukturformel VII für Tetraanhydro-ouabagenin gut begründet sein.

In diesem Zusammenhang schien es uns interessant festzustellen, wie sich Ouabagenin beim Erhitzen mit 1 N HCl in wässrigem Methanol (30 Min. Rückfluss) verhält, d. h. unter den Bedingungen, bei denen in Strophanthidin nach JACOBS<sup>30)</sup> bzw. FIESER<sup>31)</sup> die 5-Hydroxygruppe selektiv eliminiert wird. Aus Ouabagenin entstand ein Gemisch von Monoanhydro- und Tetraanhydro-ouabagenin (V bzw. VII) im Verhältnis von 2:3. Ausgangsmaterial war nicht mehr nachzuweisen. Das unbekannte 5-Anhydro-ouabagenin bildete sich nicht, wohl wegen des Fehlens einer Carbonylfunktion an C-19.

Wir führten noch einige orientierende Vorversuche über das Verhalten des Glykosids Ouabain (I) selbst gegenüber 0,05 N HCl in wässrigem Äthanol durch. Nach Kochen während 30 Min. oder nach Stehen bei 20° während 24 Std. war im Papierchromatogramm nur noch eine Spur Ouabain nachweisbar; statt dessen hatten sich 3–4 neue Produkte von geringerer Polarität gebildet (vgl. Tab. 1). Der erste Hauptfleck vom Rf-Wert 0,37 dürfte von Monoanhydro-ouabain herrühren, das jedoch noch nicht rein isoliert wurde. Der zweite intensive Fleck vom Rf-Wert 0,63 entsprach Monoanhydro-ouabagenin (V). Zwei weitere schwache Flecken waren rascher laufend; der schnellste dürfte Tetraanhydro-ouabagenin (VII) entsprechen. Ouabagenin (III) war unter den Reaktionsprodukten nicht vertreten. Nach diesen Ergebnissen ist bei Ouabain vorwiegend Glykosid-Spaltung, verbunden mit der Bildung des 1,11-Oxidrings, eingetreten. Man gewinnt den Eindruck, dass diese an sich sehr rasch verlaufende Ringschlussreaktion bei der Spaltung mit HCl-Aceton nach

Tabelle 2. *Toxizität von 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxidostrophanthidol, 1,19-Isopropyliden-ouabagenin, Ouabagenin, Ouabain und Strophanthidol*

Substanz	Geometrisches Mittel der letalen Dosis (Katze) in mg/kg
1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxidostrophanthidol (V)	1,510 <sup>32)</sup> 33)
1,19-Isopropyliden-ouabagenin (II)	>4,9 <sup>32)</sup> 33) 34)
Ouabagenin (III)	0,238 <sup>35)</sup>
Ouabain (I)	0,115 <sup>36)</sup>
Strophanthidol	0,285 <sup>37)</sup>

<sup>30)</sup> W. A. JACOBS & A. HOFFMANN, *J. biol. Chemistry* 74, 791 (1927).

<sup>31)</sup> L. F. FIESER & T. GOTO, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1697 (1960).

<sup>32)</sup> Die Prüfung verdanken wir Herrn Dr. W. SCHALCH, Medizinisch-biologische Forschungs laboratorien der SANDOZ AG. (Leitung Dr. A. CERLETTI).

<sup>33)</sup> Orientierender Mittelwert aus 4 Tieren.

<sup>34)</sup> Die letale Dosis wurde nicht erreicht.

<sup>35)</sup> K. K. CHEN, R. C. ANDERSON & H. M. WORTH, *J. Pharmacol. exper. Therap.* 93, 156 (1948).

<sup>36)</sup> K. K. CHEN & R. C. ANDERSON, *J. Amer. pharmaceut. Assoc.* 25, 579 (1936); K. K. CHEN, *Proc. 1st Internat. Pharmacol. Meet.*, Stockholm, 22.–25. August 1961.

<sup>37)</sup> K. K. CHEN & R. C. ANDERSON, *J. Pharmacol. exper. Therap.* 90, 271 (1947).

MANNICH & SIEWERT<sup>2)</sup> nur durch die noch raschere Bildung des 1,19-Acetonids verhindert wird.

Zum Schluss seien noch die Ergebnisse der Toxizitätsbestimmung, bestimmt an der Katze nach HATCHER-BRODIE<sup>32)</sup>, von 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-strophanthidol (V) und 1,19-Isopropyliden-ouabagenin (II) im Vergleich zu Ouabagenin (III), Ouabain (I) und Strophanthidol (vgl. Tab. 2) erwähnt. Durch die Einführung der Isopropylidengruppe verliert Ouabagenin seine Wirksamkeit; 1,19-Isopropyliden-ouabagenin ist praktisch unwirksam. Die Angliederung des 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxidrings in Strophanthidol bzw. der Ersatz der 1 $\beta$ - und 11 $\alpha$ -Hydroxyle durch die Sauerstoffbrücke in Ouabagenin, das bereits 2mal schwächer wirksam als Ouabain ist, verursacht eine weitere ca. 6fache Verminderung der Aktivität.

Der SANDOZ AG., Basel, danken wir für die grosszügige finanzielle Unterstützung unserer Arbeit bestens.

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze etwa  $\pm 2^\circ$ . Substanzproben zur Messung der Spektren und der Drehungen wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und 60–80° und zur Mikroanalyse bei 0,02 Torr bei der angegebenen Temperatur und Zeit getrocknet. Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode<sup>38)</sup> diente neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> der Aktivitätsstufe I und Silicagel (SiO<sub>2</sub>) mit Korngrösse von 0,15–0,30 mm. Papierchromatographie mit Papier WHATMAN Nr. 1 nach Literaturangaben<sup>6)</sup> und Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel als Adsorbens nach STAHL<sup>39)</sup>. Die UV.-Spektren wurden mit einem CARY-Modell 1101 Recording- oder einem BECKMAN-Modell DK-2-Spektrophotometer aufgenommen, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Modell 21 oder einem PERKIN-ELMER-INFRACORD Modell 137 Spektrophotometer aufgenommen.

1. *Monoanhydro-ouabagenin (1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-3 $\beta$ ,5,14,19-tetrahydroxy-carden-20,22-olid; 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-strophanthidol) (V) aus 1,19-Isopropyliden-ouabagenin (II).*

6,0 g II vom Smp. 282–288° wurden mit 600 ml 96-proz. Äthanol und 3,5 ml konz. HCl (= 0,05 N HCl) 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol-Äther kristallisiert. Es resultierten 1,90 g krist. *Monoanhydro-ouabagenin (V)* vom Smp. 262–275°. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther Nadeln vom Smp. 274–275° (Zers.) bzw. 306–316° (Zers.) (KOFLER-Block);  $[\alpha]_D^{25} = +46^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,467$  in Methanol). Eine Lösung in Methanol-Chloroform gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. UV.-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{max} = 217 m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,17$ ), IR.-Spektrum in KBr Banden bei ca. 2,93  $\mu$  (OH), 5,54  $\mu$  und 5,76  $\mu$  (C=O, Butenolidring), 6,20  $\mu$  (C=C, Butenolidring). Trocknung zur Analyse: 5 Std. bei 100° und 0,02 Torr.

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub> (420,5) Ber. C 65,7 H 7,7 O 26,6% Gef. C 65,8 H 7,4 O 26,7%

Die Mutterlaugenrückstände (2,3 g) wurden an 69 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten 230 ml Lösungsmittel pro Fraktion.

Fraktion 1 (eluiert mit Chloroform-Methanol-(99:1)) gab 12 mg amorphes Material.

Fraktion 2 (591 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol-(99:1)) gab aus Methanol-Äther 168 mg des langsam kristallisierenden *Tetraanhydro-ouabagenins (VII)* vom Smp. 121–130°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther und Methanol-Äther Prismen vom Smp. 238–240°;  $[\alpha]_D^{25} = +18^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,830$  in Methanol). Eine Lösung in Chloroform gibt mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 214,5 m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,42$ ), Schulter bei 255–265  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 2,7$ ) in Äthanol. Mikrohydrierung mit Pt in Eisessig: 4,939 mg Subst. verbrauchten 1,274 ml H<sub>2</sub> (0°/760 Torr). Ber. für 4 H<sub>2</sub>: 1,208 ml. Trocknung zur Analyse 15 Std. bei 80° und 0,02 Torr.

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (366,4) Ber. C 75,4 H 7,2 O 17,5% Gef. C 75,1 H 7,3 O 15,6; 18,6%

<sup>38)</sup> Vgl. T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Disc. Farad. Soc. Nr. 7, 305 (1949).

<sup>39)</sup> E. STAHL, Chemiker-Ztg. 82, 323 (1958); Arch. Pharmaz. 292/64, 411 (1959); E. STAHL, Angew. Chem. 73, 646 (1961); vgl. auch E. DEMOLE, J. Chromatography 1, 24 (1958).

Die Fraktionen 3–14 (eluiert mit Chloroform-Methanol-(99:1), (98:2) und (97:3) gaben 903 mg amorphes Material.

Die Fraktionen 15–25 (656 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol-(95:5), (90:10) und (80:20). gaben aus Methanol-Äther noch 396 mg krist. *Monoanhydro-ouabagenin* (V) vom Smp. 286–301°)

2. *Monoanhydro-ouabagenin* (V) aus *Ouabagenin* (III). 104 mg III vom Smp. 240–250° (papierchromatographisch rein) wurden mit 5 ml 96-proz. Äthanol und 0,03 ml konz. HCl 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Der nach Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand gab aus Methanol-Äther 44 mg krist. *Monoanhydro-ouabagenin* (V) vom Smp. 270–276° (Zers.). Nach Misch-Smp. und Papierchromatographie identisch mit Präparat erhalten aus 1,19-Isopropyliden-ouabagenin (II).

3. *Di-O-acetyl-monoanhydro-ouabagenin* (VI) aus V. 1,79 g V vom Smp. 289–296° wurden mit 17 ml Pyridin und 17 ml Acetanhydrid 48 Std. bei 22° stehengelassen. Nach Zugabe von Chloroform wurde mit 2N HCl, 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab aus Methanol-Äther 1,71 g Kristalle vom Smp. 226–230°. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther oder Aceton-Äther Nadeln vom Smp. 232–233°;  $[\alpha]_D^{22} = +44^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,097$  in Chloroform). Rf = 0,14 im System Formamid/Benzol-Chloroform-(7:5). Eine Lösung in Chloroform gibt mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. NMR.-Spektrum vgl. Fig. 2, a) Trocknung zur Analyse: 5 Std. bei 100° und 0,02 Torr.

C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>9</sub>	Ber. C 64,3	H 7,2	O 28,5	Acetyl 17,1%
(504,6)	Gef. „ 64,4	„ 7,3	„ 28,3	„ 15,6%

*Oxydationsversuch mit CrO<sub>3</sub>*: Eine Lösung von 80 mg VI in 2,6 ml Eisessig wurde mit 0,26 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung 3 Std. bei 22° stehengelassen. Hierauf war noch freies CrO<sub>3</sub> nachweisbar. Es wurde mit einigen Tropfen Methanol versetzt und über Nacht stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum und üblichem Aufarbeiten resultierten 86 mg Rohprodukt, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther 59 mg Nadeln vom Smp. 217–226° gab. Nach Misch-Smp. und Papierchromatogramm identisch mit Ausgangsmaterial VI.

4. *Dihydro-monoanhydro-ouabagenin* (VIII) aus V. Eine Lösung von 600 mg V vom Smp. 306–316° in 30 ml Eisessig wurde mit 165 mg PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O bei 22° hydriert. Die H<sub>2</sub>-Aufnahme (156 ml H<sub>2</sub>) kam nach 60 Min. zum Stillstand. Die KEDDE-Reaktion fiel negativ aus. Nach Abfiltrieren des Pt und Eindampfen des Filtrats im Vakuum wurde der Rückstand in Chloroform-Äthanol-(3:1) aufgenommen, mit 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (598 mg) gab aus Methanol-Äther 535 mg Kristalle vom Smp. 223–231°. Nach Umkristallisieren Prismen vom Doppel-smp. 230–234°/253–259°;  $[\alpha]_D^{24} = +31,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,303$  in Methanol). Rf = 0,59 im System Wasser/Butanol (9 Std.). Entwicklung mit SbCl<sub>3</sub> in Chloroform. Im UV. transparent. Im IR. (KBr) Banden bei ca. 2,9 μ (OH) und 5,63 μ (C=O, γ-Lacton). Trocknung zur Analyse: 5 Std. bei 100° und 0,02 Torr.

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>7</sub> (422,5)	Ber. C 65,4	H 8,1	O 26,5%	Gef. C 65,2	H 8,3	O 26,5%
--	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

5. *Di-O-acetyl-dihydro-monoanhydro-ouabagenin* (IX) aus *Di-O-acetyl-monoanhydro-ouabagenin* (VI). Eine Lösung von 100 mg VI vom Smp. 226–230° in 5 ml Eisessig wurde mit 30 mg PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O bei 22° hydriert. Die H<sub>2</sub>-Aufnahme (14,8 ml) kam nach 22 Min. zum Stillstand. Die weitere wie oben durchgeführte Aufarbeitung (101 mg Rohprodukt) gab aus Methanol-Äther 86 mg flache Nadeln vom Smp. 222–223°;  $[\alpha]_D^{22} = +37^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,501$  in Chloroform). Im IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Banden bei 2,81 μ (OH); 5,65 μ (C=O, γ-Lacton), 5,77 μ (C=O, Acetyl) und 8,10 und 8,21 μ (C–O–C, Acetat). Trocknung zur Analyse: 5 Std. bei 100° und 0,02 Torr.

C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>9</sub> (506,6)	Ber. C 64,0	H 7,6	O 28,4%	Gef. C 64,1	H 7,4	O 28,1%
--	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

6. *Di-O-acetyl-dihydro-monoanhydro-ouabagenin* (IX) aus *Dihydro-monoanhydro-ouabagenin* (VIII). 50 mg VIII vom Smp. 248–252° wurden mit 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 18 Std. bei 35° stehengelassen. Übliches Aufarbeiten mit Chloroform ergab 60 mg Rohprodukt. Aus Methanol-Äther 48 mg Nadeln vom Smp. 219–222°;  $[\alpha]_D^{25} = +39^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,459$  in Chloroform). Nach Misch-Smp. und Papierchromatogramm identisch mit obigem Präparat.

7. *Iso-monoanhydro-ouabagenin* (1α,11α-Oxido-3β,5,19-trihydroxy-14,21-oxido, 20β,21α-cardanolid) (XI) aus VI. Eine Lösung von 106 mg VI vom Smp. 229–232° in 10 ml Methanol wurde

mit einer Lösung von 70 mg  $K_2CO_3$  in 2 ml Wasser versetzt und 2 Tage bei 25° stehengelassen. Hierauf wurde das Methanol im Vakuum entfernt, die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt, das Chloroform mit 4-proz.  $NaHCO_3$ -Lösung, 2N  $Na_2CO_3$  und Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Es resultierten 57 mg neutrale Anteile, die aus Methanol-Äther 40 mg Kristalle gaben. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther Nadeln vom Smp. 267–270°;  $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,210$  in Methanol-Chloroform-(1:1)). Im IR.-Spektrum Banden bei 2,95  $\mu$  (OH); 5,69  $\mu$  mit Schulter bei 5,64  $\mu$  (C=O,  $\gamma$ -Lacton) und 8,83  $\mu$ .

$C_{23}H_{32}O_7$  (420,5) Ber. C 65,7 H 7,7 O 26,6% Gef. C 65,5 H 7,9 O 26,4%

Die  $NaHCO_3$ -Lösung gab nach Ansäuern und Ausschütteln mit Chloroform-Äthanol-(2:1) 33 mg saure Anteile, die zur Relactonisierung 1 Std. mit 5 ml 1N HCl in wässrigem Methanol stehengelassen wurden. Nach Einengen wurde mit Chloroform-Äthanol-(2:1) ausgeschüttelt und die Lösung mit 4-proz.  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $Na_2SO_4$  und Eindampfen resultierten noch 28 mg neutrale Anteile, die aus Methanol 20 mg Kristalle vom Smp. 252–257° lieferten.

Das Isogenin XI kann in analoger Weise auch aus freiem Monoanhydro-ouabagenin (V) durch Behandeln mit KOH in Methanol bereitet werden; doch sind die Ausbeuten nach obiger Vorschrift besser.

8. *Behandlung von Dihydro-monoanhydro-ouabagenin (VIII) mit  $O_2$ -Pt, dann mit Acetanhydrid-Pyridin.* Eine Lösung von 585 mg VIII vom Smp. 230–234° in 100 ml Aceton und 80 ml bidest. Wasser wurde mit Pt, frisch aus 240 mg  $PtO_2, H_2O$  durch Hydrierung bereitet, 19 Std. in  $O_2$ -Atmosphäre geschüttelt. Hierauf wurde durch eine Schicht Celite Nr. 535 filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt (646 mg) zeigte im Dünnschichtchromatogramm (System Chloroform + 2% Methanol) mindestens 4 Flecke. Es wurde mit 8,5 ml Pyridin und 6,5 ml Acetanhydrid 16 Std. bei 35° stehengelassen. Übliches Aufarbeiten mit Chloroform ergab 686 mg braun gefärbtes Rohprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm (System Chloroform + 12% Methanol) die 3 Flecke A, B und C zeigte. Es wurde an 30 g Silicagel chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten 60 ml Lösungsmittel pro Fraktion.

Die Fraktionen 1–8 (eluiert mit Chloroform und Chloroform-Methanol-(99:1)) gaben nur Spuren amorphes Material.

Die Fraktionen 9 und 10 (eluiert mit Chloroform-Methanol-(98:2)) gaben 38 mg amorphes Material, das nach Dünnschichtchromatogramm den reinen *Fleck A* (Rf-Wert: 0,9) zeigte. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 265 m\mu$ ;  $\log \epsilon = ca. 3,0$  (Äthanol). Im IR.-Spektrum ( $CH_2Cl_2$ ) Banden bei 2,76  $\mu$  (OH); 5,86  $\mu$  (C=O, Sechsring Keton + Acetyl). Die Substanz wurde nicht aufgeklärt.

Die Fraktionen 11 und 12 (eluiert mit Chloroform-Methanol-(98:2)) gaben 53 mg amorphes Gemisch. Nicht weiter untersucht.

Fraktion 13 (48 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol-(98:2)) enthielt nach dem Dünnschichtchromatogramm den reinen *Fleck B* (Rf-Wert: 0,56) und gab aus Methanol-Äther 35 mg *Di-O-acetyl-dihydro-monoanhydro-ouabagenin* (IX) in Nadeln vom Smp. 219–228°. Nach Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm, UV.-Spektrum (transparent) und IR.-Spektrum: identisch mit obigem Präparat.

Die Fraktionen 14–21 (eluiert mit Chloroform-Methanol-(98:2)) gaben 139 mg amorphes Gemisch, das noch *Fleck B* enthielt. Nicht weiter untersucht.

Die Fraktionen 22–30 (eluiert mit Chloroform-Methanol-(97:3)) enthielten nach dem Dünnschichtchromatogramm den reinen *Fleck C* (Rf-Wert: 0,28). UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 232 m\mu$ ;  $\log \epsilon = 3,95$  und  $\lambda_{max} = 316 m\mu$ ;  $\log \epsilon = 1,60$  (Äthanol). Im IR.-Spektrum ( $CH_2Cl_2$ ) Banden bei 2,78  $\mu$  und 2,88  $\mu$  (OH); 5,65  $\mu$  (C=O,  $\gamma$ -Lacton); 5,77  $\mu$  (C=O, Acetyl); 5,96  $\mu$  (C=O,  $\Delta^1$ -3-Keton); 6,21  $\mu$  (C=C,  $\Delta^1$ -3-Keton) und 8,13  $\mu$  (C–O–C, Acetat). Es liegt das *3-Oxo-5,14-dihydroxy-11 $\alpha$ ,19-diacetoxy- $\Delta^1$ -cardenolid* (XIII) vor.

9. *Behandlung von Dihydro-monoanhydro-ouabagenin (VIII) mit  $O_2$ -Pt in Aceton-Wasser.* Eine Lösung von 26 mg VIII in 8 ml Aceton und 6 ml bidest. Wasser wurde mit Pt, frisch aus 15 mg  $PtO_2, H_2O$  durch Hydrierung bereitet, 24 Std. in  $O_2$ -Atmosphäre geschüttelt. Hierauf wurde durch eine Schicht von Celite Nr. 535 filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt zeigte

im Dünnschichtchromatogramm 2 Flecke und im IR. (KBr) Banden bei  $2,91 \mu$  (OH);  $5,68 \mu$  (C=O,  $\gamma$ -Lacton);  $5,84 \mu$  (C=O, Sechsringketon);  $5,99 \mu$  (C=O,  $\Delta^1$ -3-Keton) und  $6,21 \mu$  (C=C,  $\Delta^1$ -3-Keton, schwach). UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 236 m\mu$ ;  $\log \epsilon = 3,69$  und Schulter bei  $295-320 m\mu$ :  $\log \epsilon = 1,74$  (Äthanol). Aus dem  $\epsilon$ -Wert des Maximums von  $236 m\mu$  ergibt sich, dass das Rohprodukt aus etwa 45% gesättigtem  $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-3-keton X und etwa 55%  $11\alpha$ -Hydroxy- $\Delta^1$ -3-keton XII besteht.

10. *3-Oxo-11 $\alpha$ ,19-diacetoxy-14-hydroxy- $\Delta^{1,4}$ -cardadienolid (XIV) aus XIII*. 230 mg amorphes XIII (Fleck C) wurden mit 10 ml Eisessig 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wurde eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und durch eine Schicht Celite Nr. 535 filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt (239 mg) gab aus Aceton-Äther 178 mg Kristalle vom Smp.  $202-216^\circ$ . Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther Prismen vom Smp.  $201-215^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{21} = +22^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,765$  in Chloroform). UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 243 m\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,18$  und  $330 m\mu$ ;  $\log \epsilon = 1,67$  (Äthanol). Im IR.-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) Banden bei  $2,73 \mu$  (OH);  $5,65 \mu$  (C=O,  $\gamma$ -Lacton);  $5,76 \mu$  (C=O, Acetyl);  $6,01 \mu$  (C=O,  $\Delta^{1,4}$ -3-Keton);  $6,15 \mu$  und  $6,23 \mu$  (C=C,  $\Delta^{1,4}$ -3-Keton) und  $8,08 \mu$  (C-O-C, Acetat). Trocknung zur Analyse: 5 Std. bei  $100^\circ$  bei 0,02 Torr.

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_8$  (486,5) Ber. C 66,7 H 7,0 O 26,3% Gef. C 66,5 H 7,0 O 26,4%

*Behandlung mit Pyridin*: 20 mg XIV wurden mit 2 ml Pyridin 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit 2N HCl und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (18 mg) gab aus Aceton-Äther 11 mg Prismen vom Smp.  $209-219^\circ$ . Nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit Ausgangsmaterial XIV.

11. *Aromatisierung von XIV zum 3,11 $\alpha$ ,14-Trihydroxy- $\Delta^{1,3,5:10}$ -cardatrienolid XV*. Eine Lösung von 40 mg XIV vom Smp.  $201-215^\circ$  in 2,5 ml Methanol wurde mit 2,5 ml 2N wässriger KOH 1 Std. bei  $22^\circ$  in  $\text{N}_2$ -Atmosphäre stehengelassen. Nach Zugabe von 2,75 ml 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wurde durch die Lösung Wasserdampf geleitet und der gebildete Formaldehyd in 5 ml vorgelegte gesättigte (0,8-proz.) wässrige Dimedonlösung übergetrieben. Aus dieser Lösung schied sich bei  $0^\circ$  nach einiger Zeit 7 mg *Formaldimedon* in Nadeln vom Smp.  $192-194^\circ$  ab. Nach Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm (Rf-Wert in Chloroform: 0,6) identisch mit authent. Material. – Die vom Formaldehyd und Methanol befreite saure wässrige Phase gab nach Einengen im Vakuum 14 mg Kristalle vom Smp.  $250-275^\circ$ . Nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther *Phenol-lacton XV* in Prismen vom Smp.  $273-283^\circ$ . Reaktion mit BARTON-Reagens<sup>21</sup>) positiv. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 211 m\mu$ ;  $\log \epsilon = 3,91$  und  $\lambda_{max} = 279 m\mu$ ;  $\log \epsilon = 3,25$  (Äthanol). Im IR. (KBr) Banden bei  $2,97 \mu$  (OH);  $6,18 \mu$ ,  $6,33 \mu$  und  $6,67 \mu$  (= CH-aromat. Ring). Rf-Wert im Dünnschichtchromatogramm (System: Chloroform + 8% Methanol): 0,6.

12. *KMnO<sub>4</sub>-Abbau von Di-O-acetyl-monoanhydro-ouabagenin (VI)*. Eine Lösung von 2,17 g VI in 100 ml Aceton wurde mit 2,12 g fein gepulvertem  $\text{KMnO}_4$  bei  $25^\circ$  gerührt. Nach 1 Std. war die Acetonlösung farblos geworden. Nach einer weiteren Stunde wurde das Aceton im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 90 ml 0,5N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  aufgeschlämmt und sechsmal mit Chloroform extrahiert. Die Auszüge wurden dreimal mit 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , einmal mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Es resultierten 685 mg neutrale Anteile. – Die  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösungen und das Waschwasser wurden vereinigt und nach Ansäuern dreimal mit Chloroform-Alkohol-(2:1) ausgeschüttelt. Nach Waschen mit wenig Wasser und Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde auf ein kleines Volumen eingengt, mit ätherischem Diazomethan versetzt und nach kurzem Stehen eingedampft. Es resultierten 1,20 g roher  $1\alpha,11\alpha$ -Oxido- $3\beta,19$ -diacetoxy- $5,14$ -dihydroxy- $5\beta,14\beta,17\alpha$ H-ätiansäure-methylester (XVII), der auch nach chromatographischer Reinigung nicht kristallisierte.

13. *Verseifung und Remethylierung von XVII zum 1 $\alpha,11\alpha$ -Oxido- $3\beta,5,14,19$ -tetrahydroxy- $5\beta,14\beta,17\alpha$ H-ätiansäure-methylester (XVI)*. Eine Lösung von 127 mg rohem XVII in 7 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 130 mg  $\text{KHCO}_3$  in 3 ml Wasser 14 Std. bei  $22^\circ$  stehengelassen. Nach Entfernen des Methanols im Vakuum, Ansäuern und Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol-(2:1) und weiterer Behandlung mit Diazomethan, wie oben beschrieben, resultierten 93 mg amorpher Tetrahydroxyester XVI. Im IR.-Spektrum war in der Carbonylregion nur eine Bande bei  $5,84 \mu$  (–COOCH<sub>3</sub>, assoz.) sichtbar. Die Acetatbanden fehlten.



*Acetylierung und Benzoylierung von XVI*: Die in üblicher Weise bereiteten Derivate XVII und XVIII kristallisierten auch nach chromatographischer Reinigung bisher nicht.

14. *1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-3,19-Dihydroxy- $\Delta^{5,14}$ -17 $\alpha$ H-ätiadien-säure (XIX) aus XVII, und deren Methylester XX*. Eine Lösung von 150 mg amorphem XVII in 1,5 ml Pyridin wurde bei  $-15^\circ$  mit 0,15 ml  $\text{SOCl}_2$  versetzt und 30 Min. stehengelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft und wie üblich mit Chloroform aufgearbeitet. Es resultierten 141 mg gelb gefärbtes Öl, das auch nach Destillation im Kugelrohr (Badtemp.  $< 200^\circ$ ; 0,001 Torr) nicht kristallisierte. Das UV.-Spektrum zeigte lediglich Endabsorption und das IR.-Spektrum eine einzige starke Bande bei  $5,77 \mu$ . Es liegt XVIII vor. – Hierauf wurde eine Lösung von 117 mg von rohem XVIII in 5 ml Methanol mit 7 ml 2N KOH versetzt und 42 Std. bei  $25^\circ$  stehengelassen. Nach Entfernen des Methanols im Vakuum wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, diese Lösung mit 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gründlich ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Es resultierten 7 mg neutrale Anteile; verworfen. Die  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösungen wurden angesäuert, mit Chloroform ausgeschüttelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Es resultierten 83 mg saure Anteile, die aus Methanol-Äther 43 mg Kristalle vom Smp.  $236\text{--}239^\circ$  ergaben. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther kleine Drusen vom Smp.  $243\text{--}246^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -38^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 1,350$  in Chloroform-Methanol-(1:1)).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (346,4)	Ber. C 69,3	H 7,6	O 23,1%				
				Gef. C 66,8; 66,6	H 7,4; 7,6	O 23,8%	
$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5, \text{H}_2\text{O}$	Ber. ,, 65,9	,, 7,7	,, 26,3%				

*Methylierung*: Die übliche Methylierung der obigen Säure XIX mit ätherischem Diazomethan ergab den Methylester XX; aus Methanol-Äther lanzenförmige Nadeln vom Smp.  $189\text{--}191^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -23^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,440$  in Chloroform). Mit Tetranitromethan in Chloroform starke Gelbfärbung.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (360,4)	Ber. C 70,0	H 7,8	O 22,2%	Gef. C 69,9	H 7,9	O 22,3%
--	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

15. *1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-6 $\beta$ -methoxy-19-hydroxy-3,5-cyclo- $\Delta^{14}$ -17 $\alpha$ H-ätiensäure-methylester (XXIII) aus XX*. Eine Lösung von 850 mg XX in Aceton-Methanol (2:1) und einem Tropfen konz. HCl wurde auf dem Wasserbad kurz aufgekocht und anschliessend 1 Std. bei  $22^\circ$  stehengelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, mit ätherischem Diazomethan versetzt und nach kurzem Stehen wieder eingedampft. Das Rohprodukt wurde an 25 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform-(9:1) und -(3:1) eluierten Fraktionen (510 mg) lieferten aus Aceton-Äther-Petroläther 356 mg Kristalle vom Smp.  $70\text{--}113^\circ$ . Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther rhombenförmige Plättchen vom Smp.  $139\text{--}142^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -37,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,630$  in Chloroform). Mit Tetranitromethan in Chloroform schwache Gelbfärbung.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (374,5)	Ber. C 70,6	H 8,1	O 21,4%	Gef. C 70,8	H 8,2	O 21,1%
--	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

*Acetylierung von XXIII zu XXIV*: 62 mg krist. XXIII wurden mit 1 ml Pyridin und 0,6 ml Acetanhydrid 30 Std. bei  $25^\circ$  stehengelassen. Nach Eindampfen und üblichem Aufarbeiten mit Chloroform resultierten 47 mg Rohprodukt, das an 1,5 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Chloroform-(95:5) eluierten Fraktionen (26 mg) gaben aus Äther-Petroläther 15 mg Kristalle vom Smp.  $118\text{--}122^\circ$ . Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther Nadeln vom Smp.  $120\text{--}123^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{22} = +1,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,500$  in Chloroform).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (416,5)	Ber. C 69,2	H 7,7%		Gef. C 69,4	H 8,0%
--	-------------	--------	--	-------------	--------

16. *1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-3 $\beta$ ,19-dihydroxy-5 $\beta$ - $\Delta^{14}$ -17 $\alpha$ H-ätien-säure-methylester (XXI) und 1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-3 $\beta$ ,19-dihydroxy-5 $\beta$ ,17 $\alpha$ H-ätiansäure-methylester (XXII) aus XX*. – a) *Partielle Hydrierung*. Eine Lösung von 1,51 g XX in 30 ml Eisessig wurde mit vorhydriertem Pt (aus 103 mg  $\text{PtO}_2, \text{H}_2\text{O}$ ) unter mässiger magnetischer Rührung hydriert. Die  $\text{H}_2$ -Aufnahme war sehr langsam. Nach Aufnahme von 0,6 Mol  $\text{H}_2$  pro Mol XX (24 Std.) wurde unterbrochen, vom Pt abfiltriert, im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde an 55 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die mit Chloroform eluierten Fraktionen (1,169 g) gaben aus Aceton-Äther 673 mg Kristalle. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther 327 mg reines

XXI in Nadeln vom Smp. 170–172°;  $[\alpha]_D^{22} = +42^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 1,060$  in Chloroform); mit Tetranitromethan in Chloroform Gelbfärbung.

$C_{21}H_{30}O_5$  (362,5) Ber. C 69,6 H 8,3 O 22,1% Gef. C 69,7 H 8,2 O 22,5%

Die weiteren Fraktionen des Chromatogramms und die Mutterlaugenrückstände wurden vereinigt und nochmals hydriert. Die resultierenden Kristalle waren ausschliesslich XX.

b) *Vollständige Hydrierung*. Eine Lösung von 88 mg XXI in 7 ml Eisessig wurde mit vorhydriertem Pt (aus 51 mg  $PtO_2, H_2O$ ) unter energischem Rühren hydriert. Nach Aufnahme von 2,4 Mol  $H_2$  pro Mol XX war die Hydrierung beendet. Die wie oben durchgeführte Aufarbeitung lieferte aus Aceton-Äther 71,5 mg Kristalle vom Smp. 213–217°. Nach zweimal Umkristallisieren aus Aceton-Äther reines XXII in rechteckigen Plättchen vom Smp. 224–227°;  $[\alpha]_D^{22} = -4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,26$  in Chloroform). Mit Tetranitromethan in Chloroform keine Gelbfärbung.

$C_{21}H_{32}O_5$  (364,5) Ber. C 69,2 H 8,8 O 22,0% Gef. C 68,9 H 8,7 O 22,0%

17. *3-Oxo-11 $\alpha$ ,19-dihydroxy-5 $\beta$ - $\Delta^{1,14}$ -17 $\alpha$ H-ätiadien-säure-methylester (XXVIII) aus XXI*. Eine Lösung von 50 mg XXI in 6 ml wurde mit einer Suspension von Pt (durch Hydrierung von 165 mg  $PtO_2, H_2O$ ) in 6 ml bidest. Wasser und 4 ml Aceton 48 Std. bei 25° in  $O_2$ -Atmosphäre geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen im Vakuum resultierten 58 mg Rohprodukt ( $\lambda_{max} = 238 m\mu$ ;  $\log \epsilon = 3,69$  in Äthanol). Es wurde in 10 ml Methanol gelöst und mit 10 ml 2N NaOH 10 Min. bei 25° in  $N_2$ -Atmosphäre stengelassen. Hierauf wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Waschen der Chloroformlösungen mit Wasser und Trocknen über  $Na_2SO_4$  resultierten 34 mg neutrales Rohprodukt, das aus Aceton-Äther 15 mg Kristalle vom Smp. 197–200° gab. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther feine Nadeln vom Smp. 205–214°;  $[\alpha]_D^{22} = +146^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,700$  in Chloroform). UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 234 m\mu$ ;  $\log \epsilon = 3,85$  (Äthanol). Im IR. Banden bei 2,77 und 2,89  $\mu$  (OH); 5,81  $\mu$  (C=O, -17-COOCH<sub>3</sub>); 6,01  $\mu$  (C=O,  $\Delta^1$ -3-Keton) und 6,25  $\mu$  (C=C,  $\Delta^1$ -3-Keton).

$C_{21}H_{28}O_5$  (360,4) Ber. C 70,0 H 7,8% Gef. C 70,4 H 7,7%

18. *1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Oxido-3,19-dioxo-5 $\beta$ ,17 $\alpha$ H-ätiensäure-methylester (Ketoaldehyd) (XXVII) aus XXI*. Eine Lösung von 275 mg XXII in 30 ml Aceton wurde zu einer Suspension von Pt (durch Hydrierung von 400 mg  $PtO_2, H_2O$  hergestellt) in 30 ml bidest. Wasser und 20 ml Aceton gegeben und 38 Std. bei 22° in einer  $O_2$ -Atmosphäre geschüttelt. Hierauf wurde vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab aus Aceton-Äther 171 mg Kristalle vom Smp. 160–175° (= Rohgemisch von XXVI und XXVII). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther 107 mg hexagonale Plättchen vom Smp. 174–178° (Sintern ab 160°) und aus Methanol-Äther Drusen vom Smp. 160–165°;  $[\alpha]_D^{22} = +31^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,15$  in Chloroform). UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 283$ –285  $m\mu$ ;  $\log \epsilon = 2,01$  (Äthanol). Im IR.-Spektrum keine OH-Banden, hingegen Banden bei 3,73  $\mu$  (C-H, Aldehyd); 5,81–5,85  $\mu$  (-COOCH<sub>3</sub>, 3-Keto, 19-Aldehyd). Beim Stehen in Lösung verändert sich XXVII sehr rasch, vermutlich durch Autoxydation.

$C_{21}H_{28}O_5$  (360,4) Ber. C 70,0 H 7,8 O 22,2% Gef. C 69,9 H 7,7 O 22,5%

19. *3-Oxo-11 $\alpha$ ,19-diacetoxy-5 $\beta$ - $\Delta^1$ -17 $\alpha$ H-ätiensäure-methylester (XXIX) aus Rohgemisch von XXVI und XXVII*. Eine Lösung von 101 mg obigem Rohkristallisat vom Smp. 160–175° (bestehend aus XXVI und XXVII) in 9 ml Methanol wurde mit 1 ml Triäthylamin 1 Std. bei 25° stengelassen, dann 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Eindampfen und Trocknen im Vakuum resultierten 100 mg Kristalle vom Smp. 202–214° (Zers.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton 25 mg reiner Ester XXIX in feinen Nadeln vom Smp. 237–242° (Zers.). UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 238 m\mu$ ;  $\log \epsilon = 3,96$  (Äthanol). Im IR. Banden bei 2,82  $\mu$  (OH); 5,80  $\mu$  (C=O, +17-COOCH<sub>3</sub>) und 6,03  $\mu$  ( $\Delta^1$ -3-Keton).

$C_{21}H_{30}O_5$  (362,5) Ber. C 69,6 H 8,3 O 22,1% Gef. C 69,2 H 9,8 O 21,2%

20. *Acetylierung von XXIX zum 3-Oxo-11 $\alpha$ ,19-diacetoxy- $\Delta^1$ -5 $\beta$ ,17 $\alpha$ H-ätiensäure-methylester (XXX)*. 35 mg XXIX wurden mit 1 ml Pyridin und 0,8 ml Acetanhydrid 48 Std. bei 25° stengelassen. Übliches Aufarbeiten mit Chloroform ergab 40 mg Rohprodukt, das auch nach Chromatographie an  $Al_2O_3$  bisher nicht kristallisierte. Die Hauptfraktionen (15 mg, eluiert mit Benzol-Chloroform-(9:1)) zeigten im UV. ein Maximum bei 231  $m\mu$ ;  $\log \epsilon = 3,94$  (Äthanol), und im IR. keine HO-Banden, hingegen solche bei 5,77–5,79  $\mu$  (C=O, Acetyl+17-COOCH<sub>3</sub>); 5,98  $\mu$  (C=O,  $\Delta^1$ -3-Keton); 6,22  $\mu$  (C=C;  $\Delta^1$ -3-Keton) und bei 8,10  $\mu$  (C–O–C, Acetat). NMR.-Spektrum vgl. Fig. 1.

## SUMMARY

On treatment with 0,05N HCl in aqueous ethanol both 1,19-isopropyliden-ouabagenin (II) and ouabagenin (III) yield two new dehydration products, namely monoanhydro-ouabagenin and tetraanhydro-ouabagenin, in the ratio of 1:10. Monoanhydro-ouabagenin is proven to possess the structure of  $1\alpha,11\alpha$ -oxido-strophanthidol (V); accordingly the structure VII is assigned to the tetraanhydro derivative. The  $1\alpha,11\alpha$ -epoxide group is a characteristic feature for both being novel for the cardenolide series.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel  
Department of Chemistry, Harvard University  
Cambridge, Mass., USA

**22.  $11\alpha,19,21$ -Triacetoxy- $14$ -hydroxy- $\Delta^{1,4}$ - $14\beta$ -pregnadiendion-(3,20)  
aus  $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-strophanthidol (Monoanhydro-ouabagenin)**

von **Ch. Tamm** und **W. Zürcher**

(3. XII. 62)

In der vorhergehenden Mitteilung ist gezeigt worden, dass Ouabagenin (I) bei der Behandlung mit verd. Salzsäure unter definierten Bedingungen in ein Monoanhydroderivat übergeht, das die Konstitution des  $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-strophanthidols (II) besitzt<sup>1)</sup>. Bei der Führung des Strukturbeweises von II war ersichtlich geworden, dass sich Steroide mit einer  $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-3,5-diol-Gruppierung leicht zu 11-oxygenierten Derivaten mit einer  $\Delta^{1,4}$ -3-Ketongruppe umformen lassen, zum Beispiel zu Verbindungen vom Prednison-Typ. Von dieser Möglichkeit Gebrauch machend, beschreiben wir im folgenden die Herstellung des im Titel genannten Hormonanalogs XI.

Di-O-acetyl- $1\alpha,11\alpha$ -oxidostrophanthidol (III)<sup>1)</sup> wurde wie üblich mit  $O_3$  behandelt, das Ozonid mit Zn-Eisessig reduziert und das Reaktionsprodukt mit  $KHCO_3$  hydrolysiert<sup>2)</sup>. Das Rohprodukt bestand nach dem Dünnschichtchromatogramm aus 5 Komponenten. Durch direkte Kristallisation liess sich daraus das acetylfreie Ketol IV abtrennen. Die Mutterlaugen, welche die partiell acetylierten Derivate von IV enthielten, ergaben nach Acetylierung einheitliches Triacetat V. Auch das reine V war mit  $KHCO_3$  nicht vollständig hydrolysierbar. In der Annahme, dass von den drei acetylierbaren Hydroxylen des freien Ketols IV dasjenige in 21-Stellung am raschesten reagiert, wurde IV mit 1,5 Mol Acetanhydrid in Pyridin-Dioxan bei 0° behandelt<sup>3)</sup>. Es entstand ein Gemisch der Mono-, Di- und Triacetate VI bzw. VII bzw. V, das sich durch Chromatographie an Kieselgel, allerdings erst nach Anwendung der Modifikation von DUNCAN<sup>4)</sup>, völlig auftrennen liess. Neben

<sup>1)</sup> G. VOLPP & CH. TAMM, Helv. 46, 219 (1963); vgl. auch Tetrahedron Letters No. 27, 31 (1960).

<sup>2)</sup> K. MEYER & T. REICHSTEIN, Helv. 30, 1508 (1947).

<sup>3)</sup> A. LARDON, Helv. 32, 1517 (1949).

<sup>4)</sup> G. R. DUNCAN, J. Chromatography 8, 37 (1962). Wir danken Herrn DUNCAN für die Mitteilung seines Verfahrens vor dessen Veröffentlichung.