

54. Untersuchungen über Steroide XLI. Umwandlungsprodukte des 17 α -Strophanthidins^{1a, b, c)}

von Aldo Manzetti²⁾ und Maximilian Ehrenstein³⁾

Division of Steroid Research,
The JOHN HERR MUSSER Department of Research Medicine,
University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

(13. XII. 68)

Summary. Pseudostrophanthidin (**2**) can be easily prepared by treating strophanthidin (**1**) with concentrated hydrochloric acid in the cold [1]. **2** has served as the initial product for the preparation of a number of analogues and homologues of steroid hormones [2] [3]. 17 α -Pseudostrophanthidin (**4**) is considered a suitable starting material for an extension of these investigations.

It was logical to attempt the preparation of **4** from 17 α -strophanthidin (**3**) under conditions identical with those used in the conversion of **1** into **2**. However, these experiments did not lead to **4** but, instead, by way of the unstable 14 ξ -chloro-14-deoxy-17 α -strophanthidin (**5**) to 14-anhydro-17 α -strophanthidin (**6**). This result is essentially in agreement with findings reported in the literature [5]. To support the structure assigned to **6**, this compound was also prepared by a different, unambiguous, route. Treatment of **3** with thionyl chloride in pyridine gave mainly 3 β ,5 β -O,O-sulfinyl-14-anhydro-17 α -strophanthidin (**8**), which was converted into **6** by mild hydrolysis. In turn **6**, as obtained *via* the unstable chloro compound **5**, gave on treatment with thionyl chloride in pyridine a product identical with **8**. – **6** was characterized as the 3-acetate **7**.

As extension of these experiments, 17 α -strophanthidol (**10**) [6] was treated with concentrated hydrochloric acid in the cold under conditions similar to those used in the conversion of **3** into **6** by way of **5**. This led to the isolation of 14-anhydro-17 α -strophanthidol (**11**), which could also be obtained by the reduction of **6** with aluminium amalgam.

As is known [1] [8], strophanthidinic acid (**13**) can be converted into strophanthidinic acid 19,8-lactone (**14**) by treatment with concentrated hydrochloric acid in the cold. In view of the negative results obtained in the attempt to transform **3** into **4** under these conditions, the question arose as to whether the conversion of 17 α -strophanthidinic acid (**15**) into 17 α -strophanthidinic acid 19,8-lactone (**16**) by the same procedure is also impossible. **15** was prepared by treating **3** with hydrogen peroxide and was characterized as the methyl ester **17** and the methyl ester of the 3-benzoate (**18**). **15** and **17** have been mentioned in the literature [5], but the physical constants reported differ from those obtained in this laboratory. It was demonstrated that after treating **15** with concentrated hydrochloric acid in the cold, no **16** could be isolated but, instead, an unstable chloro compound **19** which was converted into 14-anhydro-17 α -strophanthidinic acid (**20**). **20** was characterized as the methyl ester **21** and the 3-acetate **22**.

^{1a)} Die vorliegende Untersuchung wurde gänzlich unterstützt durch Zuwendungen (U.S. Public Health Service Research Grants CA 00757-10 und CA 00757-11) seitens des NATIONAL CANCER INSTITUTE OF THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH.

^{1b)} Einige Vorversuche zu dieser Arbeit wurden in unserem Laboratorium durch Herrn Dr. HIROYUKI AGETA ausgeführt (1963; USPHS Grant CA 00757-10), besonders hinsichtlich der Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf 17 α -Strophanthidin. Die dabei erhaltenen Resultate stehen weitgehend im Einklang mit den hier beschriebenen experimentellen Befunden.

^{1c)} Infolge des unerwarteten Hinscheidens von Prof. M. EHRENSTEIN sind Anfragen betr. dieser Abhandlung und Separata zu richten an Dr. A. MANZETTI, Austrasse 40, CH-4000 Basel.

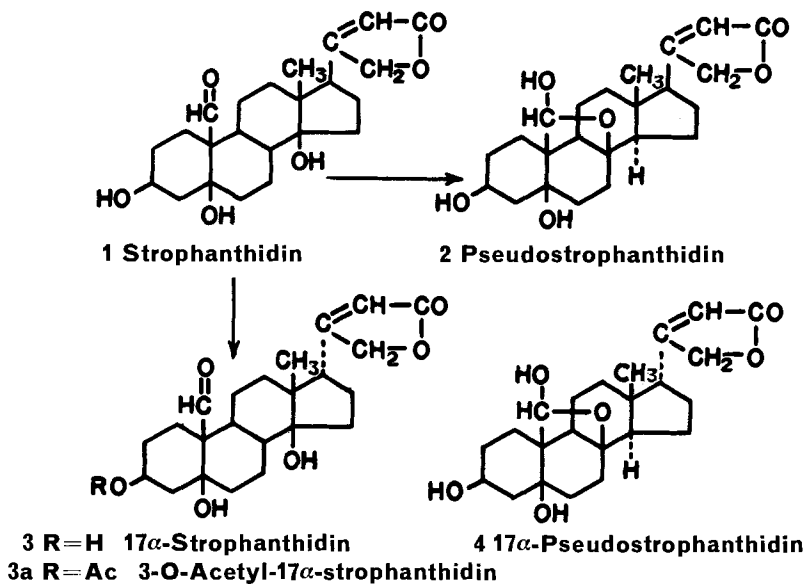
²⁾ Herr Dr. A. MANZETTI war nach seiner Promotion an der Universität Basel von 1964 bis 1966 als «Postdoctoral Fellow» an der University of Pennsylvania tätig.

³⁾ Bei der Interpretation der experimentellen Befunde erfreute ich mich der wertvollen Mitarbeit von Herrn Dr. WOLFGANG MERKEL. (M. EHRENSTEIN)

The question arose as to whether the conversion of **3** into **4** can be achieved by a variation of the described experimental conditions. Hence, **3** was treated in the cold with tenfold the original amount of concentrated hydrochloric acid over a period of time fifteen times that originally employed. Under these conditions, neither **4** nor **5** (or **6**) could be isolated. Instead, another chloro product (**23**) resulted in good yield, which was characterized as the acetate **24**. The structure of **23**, which is possibly that of a 19-nor compound, still has to be elucidated.

Subsequently, the aim of preparing 17 α -pseudostrophanthidin (**4**) and its conversion into related steroids was achieved in a different fashion. The details will be published shortly.

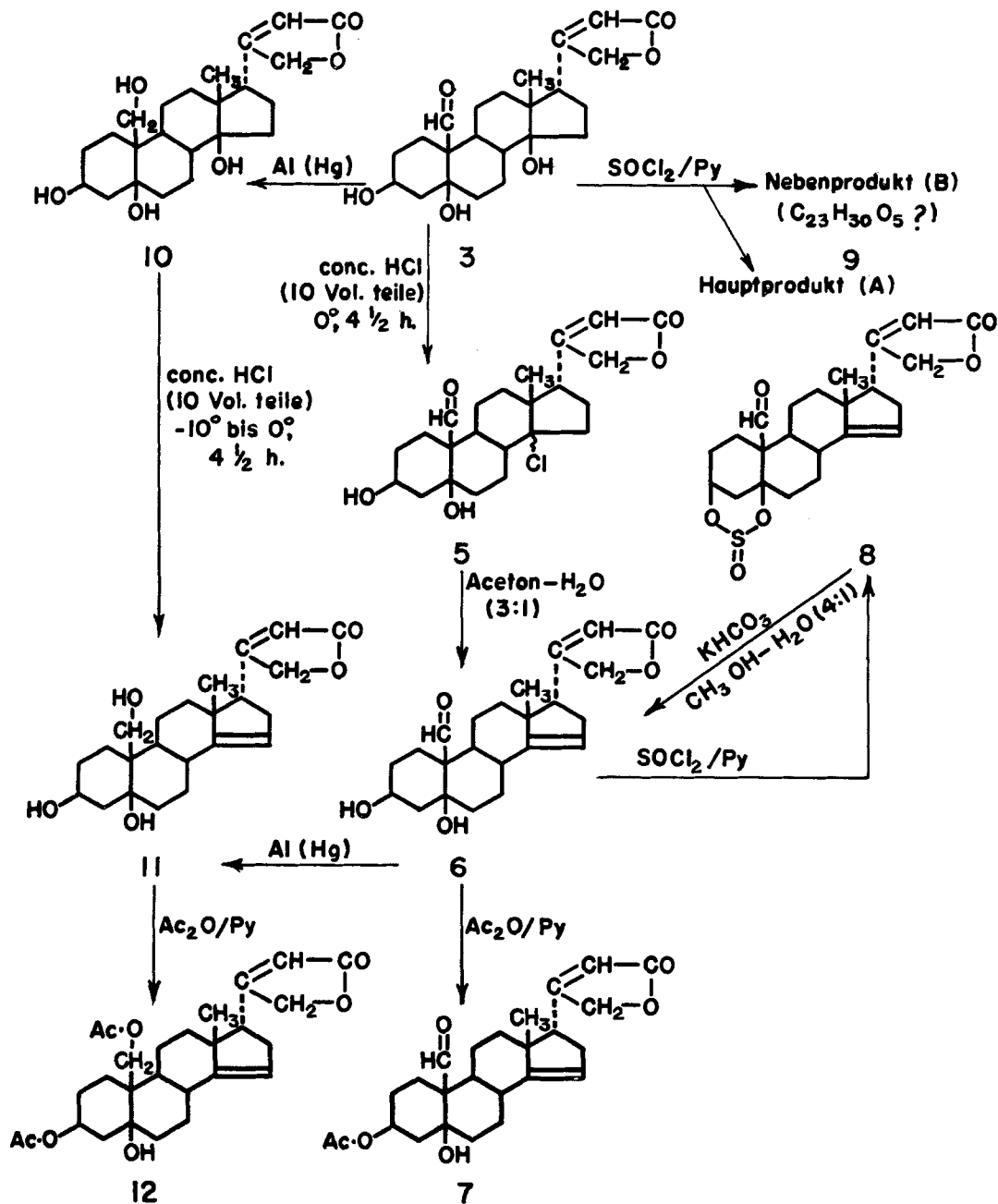
In einigen Arbeiten aus diesem Laboratorium wurde die Umwandlung des leicht zugänglichen [1] Pseudostrophanthidins (**2**) in eine Reihe von Analogen des Progesterons [2] und Cortexons [3] sowie in verwandte Verbindungen [4] berichtet. Im Verlauf der Synthese des 19-Hydroxy-8,19-epoxy-progesterons wurde dabei unerwartet eine Epimerisierung der 17 β - zur 17 α -Methylketon-Gruppe beobachtet [2]. Es erschien daher angezeigt, ganz allgemein die Untersuchung von Hormonanalogen in Angriff zu nehmen, welche sich von 17 α -Pseudostrophanthidin (**4**) als Ausgangsmaterial ableiten.



Es war naheliegend, analog den Versuchen in der 17 β -Reihe [1], die Darstellung des 17 α -Pseudostrophanthidins (**4**) durch Behandlung des 17 α -Strophanthidins (**3**) mit konzentrierter Salzsäure zu bewirken. BLOCH & ELDERFIELD berichteten jedoch bereits [5], dass dieser Versuch nicht zum 17 α -Pseudostrophanthidin, sondern über eine unbeständige, bei 175° schmelzende Chlorverbindung zu einem Anhydroderivat des 17 α -Strophanthidins führt. Trotzdem hielten wir es für angebracht, zunächst diese Beobachtungen [5] nachzuprüfen. Wir fanden diese teilweise bestätigt und haben zusätzlich eine Reihe von anderen Versuchen durchgeführt, welche in der vorliegenden Arbeit beschrieben werden.

Das 17 α -Strophanthidin (**3**), welches durch Epimerisierung des Strophanthidins (**1**) leicht zugänglich ist [6], ergab, im Gegensatz zu den Beobachtungen in der 17 β -Serie [1],

bei 4¹/₂stündiger Behandlung unter Eiskühlung mit zehn Volumenteilen konzentrierter Salzsäure kein 17 α -Pseudostrophanthidin (4). Aus dem Reaktionsgemisch schied sich dagegen allmählich in guter Ausbeute eine nach der Reinigung bei 157–159°

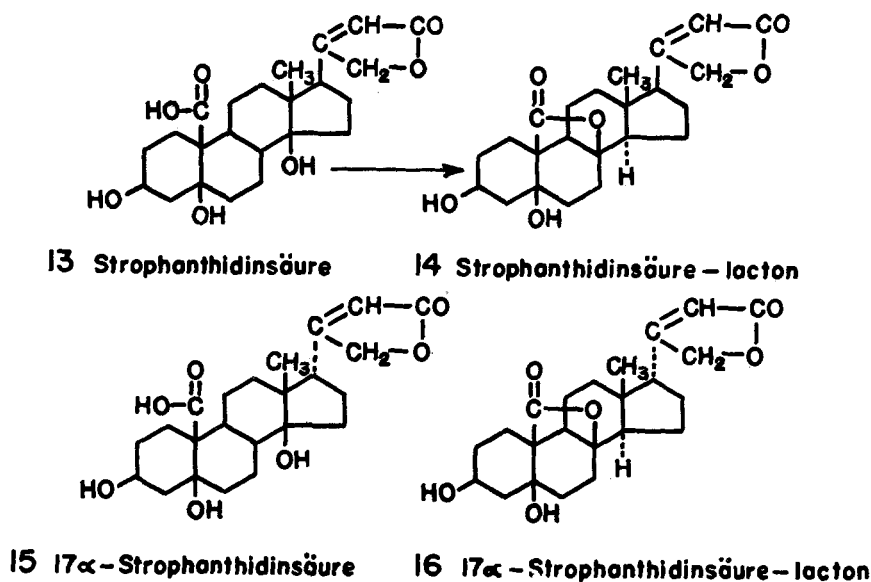


schmelzende Verbindung aus, welcher auf Grund der Analyse, ihres chemischen Verhaltens und der spektroskopischen Daten die Struktur von 14 ξ -Chlor-14-desoxy-17 α -strophanthidin (**5**) zuerteilt wurde. BLOCH & ELDERFIELD [5] hatten möglicherweise dasselbe Produkt in Händen, wenngleich in unreinem Zustand. Durch Kochen einer Lösung von **5** in wässrigem Aceton wurde in ebenfalls guter Ausbeute ein chlorfreies Produkt (Smp. 210–212°; $[\alpha]_D = +114,5^\circ$) erhalten, bei dem es sich um 14-Anhydro-17 α -strophanthidin (**6**) handeln muss. Es ist wahrscheinlich identisch mit der bereits von BLOCH & ELDERFIELD [5] beschriebenen Verbindung (Smp. 205°; $[\alpha]_D = +119^\circ$).

Um die Struktur dieser Verbindung **6**, insbesondere die Anwesenheit der Δ^{14} -Doppelbindung, eindeutig zu beweisen, wurde sie auch auf einem anderen Wege dargestellt. Die Behandlung des 17 α -Strophanthidins (**3**) mit Thionylchlorid analog einem Versuch von MAKARICHEV & ABUBAKIROV [7] in der 17 β -Reihe ergab im wesentlichen zwei neutrale Reaktionsprodukte, **A** und **B**. Das Hauptprodukt (**A**) unterscheidet sich von dem Ausgangsmaterial **3** durch die Anwesenheit einer Sulfinylgruppe sowie einer zusätzlichen Doppelbindung. Die Sulfinylgruppe muss sich aus Analogiegründen mit dem Ergebnis in der 17 β -Reihe in der 3,5-Stellung befinden, während für die Lage der Doppelbindung auf Grund des NMR.-Spektrums (s. exp. Teil) nur die 14,15-Stellung in Frage kommt. Demnach handelt es sich bei **A** um das 3 β ,5 β -O,O-Sulfinyl-14-anhydro-17 α -strophanthidin (**8**).

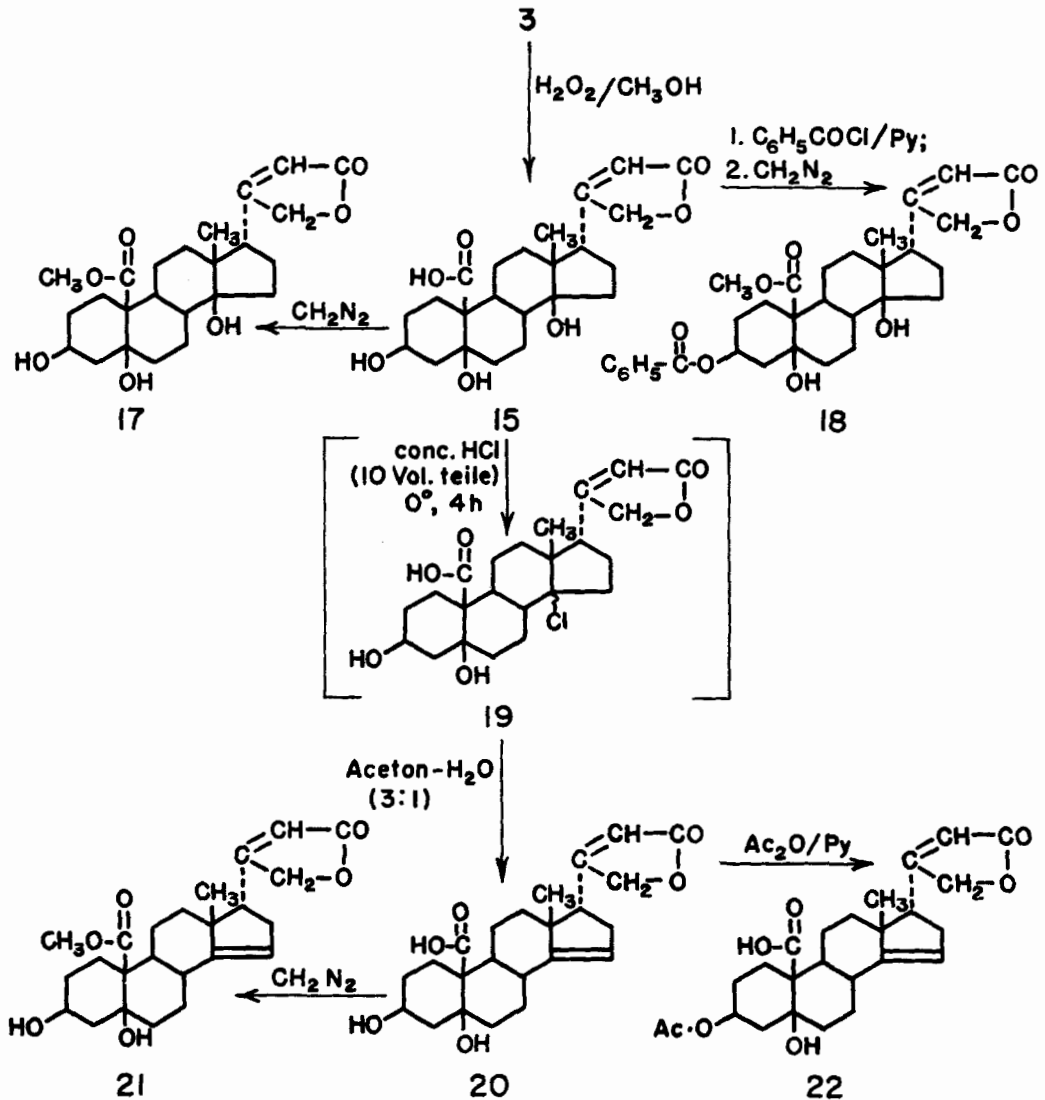
Bei dem Nebenprodukt (**B**) lag eine Verbindung **9** vor, welche die gleiche Zusammensetzung (C₂₃H₃₀O₅) besass wie das aus der 14-Chlorverbindung **5** erhaltene 14-Anhydro-17 α -strophanthidin (**6**) und diesem in verschiedener Hinsicht ähnlich war. Die Identität mit **6** ist jedoch wegen der Verschiedenheit der IR.-Spektren wahrscheinlich auszuschliessen. Die Strukturermittlung der Verbindung **9** muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Die auf die beschriebene Weise erhaltene Sulfinyldioxy-Verbindung **8** ergab bei milder Verseifung ein Produkt, welches mit dem über die 14-Chlorverbindung **5** gewonnenen 14-Anhydro-17 α -strophanthidin (**6**) identisch ist. Andererseits ergab die



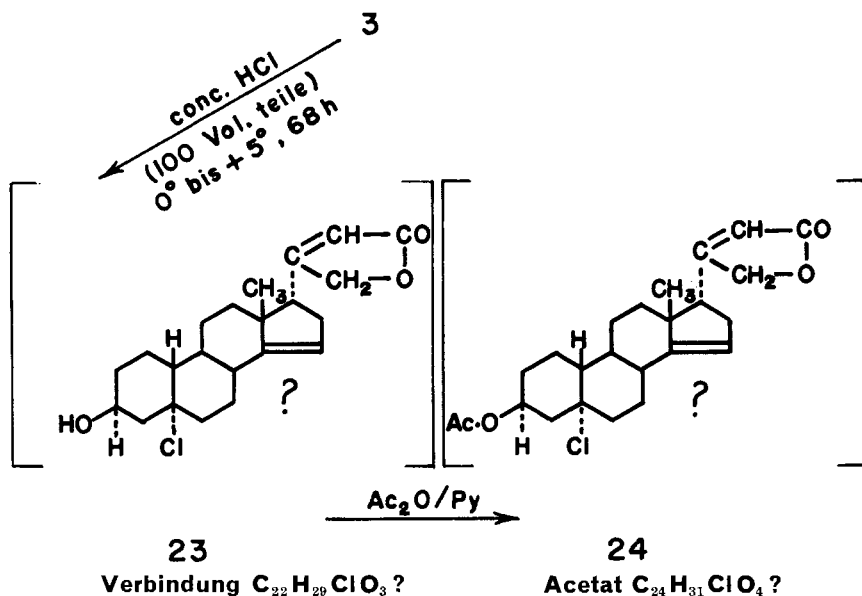
Behandlung des über die 14-Chlorverbindung **5** erhaltenen 14-Anhydro-17 α -strophanthidins mit Thionylchlorid ein Produkt, welches identisch ist mit der aus 17 α -Strophanthidin (**3**) direkt erhaltenen Verbindung **8**. Das 14-Anhydro-17 α -strophanthidin (**6**) wurde durch Bereitung der 3-O-Acetylverbindung **7** weiterhin charakterisiert. - Durch diese Korrelationen sind die Strukturen der beschriebenen Verbindungen hinreichend gesichert.

Die Reduktion von 14-Anhydro-17 α -strophanthidin (**6**) mit Aluminiumamalgam ergab das 14-Anhydro-17 α -strophanthidol (**11**), dessen Acetylierung ein einheitliches amorphes Produkt lieferte, bei welchem es sich augenscheinlich um die entsprechende 3,19-Di-O-Acetylverbindung (**12**) handelt. Eine durch Behandlung von 17 α -Strophan-



thidol (**10**) mit konzentrierter Salzsäure in der Kälte erhaltene Verbindung erwies sich als identisch mit dem erwähnten 14-Anhydro-17 α -strophanthidol (**11**).

Da sich – wie oben erwähnt – 17 α -Strophanthidin (**3**) nicht durch Behandlung mit konzentrierter Salzsäure in 17 α -Pseudo-strophanthidin (**4**) umwandeln liess, war es naheliegend zu untersuchen, ob unter den gleichen Versuchsbedingungen die Umwandlung der 17 α -Strophanthidinsäure (**15**) in das 17 α -Strophanthidinsäure-19,8-lacton (**16**) ebenfalls unmöglich ist. Bekannt ist nämlich, dass sich Strophanthidinsäure (**13**) durch Behandlung mit konzentrierter Salzsäure leicht in das Strophanthidinsäure-19,8-lacton (**14**) überführen lässt [1] [8]. Die Darstellung von 17 α -Strophanthidinsäure durch Oxydation von 17 α -Strophanthidin mittels Kaliumpermanganat ist bereits in der Literatur beschrieben, desgleichen der zugehörige Methylester [5]. Wir bedienten uns bei der Bereitung von **15** aus **3** der in der 17 β -Reihe angewandten Oxydation mittels Wasserstoffperoxid [9]. Die von uns erhaltenen Produkte (Säure **15**: Smp. 196–198° bzw. 206–207°, $[\alpha]_D = +41,2^\circ$; Methylester **17**: Smp. 237–239°) und die in der Literatur [5] beschriebenen (Säure: Smp. 247°, $[\alpha]_D = +39,2^\circ$; Methylester: Smp. 263–265°) weisen allerdings wesentliche Abweichungen in den Schmelzpunkten auf, wofür eine Erklärung noch aussteht. Die von uns bereitete 17 α -Strophanthidinsäure (**15**) wurde auch durch die Darstellung des 3-O-Benzoyl-17 α -strophanthidinsäure-methylester (**18**) charakterisiert. – Bei der Behandlung von **15** mit zehn Volumenteilen konzentrierter Salzsäure in der Kälte schied sich ziemlich rasch ein kristallines chlorhaltiges Produkt aus, wobei es sich wohl – analog der Verbindung **5** – um die 14 ξ -Chlor-14-desoxy-17 α -strophanthidinsäure (**19**) handelt. Das erhaltene Rohprodukt **19**, welches auch durch wiederholtes Umkristallisieren nicht rein erhalten wurde, lieferte aber in glatter Weise beim Erwärmen in wässrigem Aceton die 14-Anhydro-17 α -strophanthidinsäure (**20**); letztere wurde durch ihren Methylester **21** sowie das 3-O-Acetylderivat **22** charakterisiert. Somit liess sich auch



die 17 α -Strophanthidinsäure unter den obigen Bedingungen nicht in ihr 19,8-Lacton (**16**) überführen.

Um zu prüfen, ob die Umwandlung des 17 α -Strophanthidins (**3**) in das gesuchte 17 α -Pseudostrophanthidin (**4**) etwa durch eine Variation der oben erwähnten Versuchsbedingungen möglich ist, wurde die Reaktion nunmehr, ebenfalls in der Kälte, jedoch in grösserer Verdünnung (100 Volumenteile konzentrierte Salzsäure = 10fache Menge) und über einen längeren Zeitraum (68 Stunden, d. h. 15mal so lang), durchgeführt. Dabei wurde wiederum nicht **4** erhalten, sondern statt dessen in guter Ausbeute eine kristalline, aber nicht mit **5** identische Chlorverbindung **23** vom Smp. 192–194°, welche ein ebenfalls kristallines Acetat **24** lieferte. Beide Verbindungen gaben einen positiven LEGAL-Test, der für den Butenolidring in den Cardenoliden charakteristisch ist; jedoch schliesst die Interpretation der IR.- und NMR.-Spektren (sowohl der Chlorverbindung als auch ihres Acetats) die Anwesenheit einer Aldehydfunktion aus. Auch eine Hemiacetal- oder Lacton-Gruppierung, ähnlich wie im Pseudostrophanthidin (**2**) bzw. Strophanthidinsäure-19,8-lacton (**14**), ist unwahrscheinlich, da hierfür die Elementaranalysen der Verbindungen **23** und **24** zu wenig Sauerstoff ergaben. Nimmt man aber an, dass die beiden Verbindungen **23** und **24** die Struktur einer «19-Norverbindung» haben, so lassen sich aus ihren Analyseergebnissen (C, H, Cl-Bestimmung) die Summenformeln C₂₂H₂₉O₃Cl für die freie Chlorverbindung **23** bzw. C₂₄H₃₁O₄Cl für ihr Acetat **24** berechnen. Demnach dürften in der Strukturformel der freien Chlorverbindung **23** ausser dem Butenolidring noch eine acetylierbare OH-Gruppe (das IR.-Spektrum des Acetats zeigt keine Bande für eine O–H Streckschwingung), weiterhin eine C, C-Doppelbindung sowie ein Chloratom vorhanden sein. Es handelt sich somit möglicherweise um «19-Norverbindungen» der Strukturen **23** und **24**; auch die NMR.-Spektren (s. exp. Teil) lassen eine solche Deutung zu. Die Bildung einer «19-Norverbindung» der Struktur **23** aus 17 α -Strophanthidin (**3**) wäre unter der Annahme zu erklären, dass zunächst die OH-Gruppen an den Kohlenstoffatomen **5** und **14** durch Wasserabspaltung und Bildung von Doppelbindungen ($\Delta^{4:14}$ bzw. $\Delta^{5:14}$) beseitigt werden. Ausserdem findet Oxydation (Luftsauerstoff) [10] zur C-19-Säure statt, welche leicht Decarboxylierung erleidet und somit in eine 19-Norverbindung übergeht. Anschliessend findet eine Anlagerung von HCl an die Δ^4 - bzw. Δ^5 (oder $\Delta^{5(10)}$)-Doppelbindung statt. – Die genaue Strukturermittlung der interessanten Verbindung **23** muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

In einer anders angelegten Versuchsserie ist es inzwischen W. MERKEL in unserem Laboratorium gelungen, das 17 α -Pseudostrophanthidin (**4**) sowie eine Reihe von sich davon ableitenden Verbindungen darzustellen. Die Ergebnisse werden demnächst in einer gesonderten Mitteilung veröffentlicht werden.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Die *Schmelzpunkte* wurden mit dem FISHER-JOHNS-Schmelzpunktapparat bestimmt (FISHER SCIENTIFIC COMPANY, Pittsburgh, Pa.) und sind unkorrigiert. Die wahren Smp. liegen etwa 4° niedriger. – Die *UV.-Absorptionsspektren* wurden in 95-proz. Äthanol mit dem ZEISS-Germany-Spectrophotometer PMQ II aufgenommen. – Die *IR.-Spektren* wurden in KBr-Tabletten mit dem PERKIN-ELMER-421-Spectrophotometer aufgenommen. Wir sind hierfür Fräulein MARIA STOJKIEWYCZ, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital of the University of Pennsylvania, zu Dank verpflichtet. – Die *NMR.-Spektren* wurden in CDCl₃ (Tetramethylsilan als innerer Standard) mit dem VARIAN ASSOCIATES Model A-60 NMR.-Spectro-

meter ausgeführt, und zwar in der Section of Analytical and Physical Chemistry (Leitung: Mr. RICHARD WARREN), SMITH, KLINE & FRENCH LABORATORIES in Philadelphia. Abkürzungen: *s* = Singlett; *m* = Multiplett. Signale in δ (ppm) oder bei schlechter Auflösung in cps. – Zur Bestimmung der *optischen Drehung* wurde die Probe, falls nicht anders erwähnt, jeweils in einem 2-ml-Messkölbchen in Chloroform gelöst; die Messung erfolgte in einem 2-dm-Halbmikro-Rohr. – Die Ausführung der *Mikroanalysen* erfolgte durch Herrn ERNST THOMMEN, Bettingen bei Basel, oder im Mikrolaboratorium (Leiter: W. MANSER), Laboratorium für Organische Chemie, Eidg. Techn. Hochschule, Zürich. – Abkürzung: Dchr. = Dünnschichtchromatogramm.

Epimerisierung von Strophanthidin (1) zu 17 α -Strophanthidin (3). – Die Darstellung erfolgte im wesentlichen wie von GUPTA & EHRENSTEIN beschrieben [6]. – Reagenzien: Strophanthidin, über CaCl_2 getrocknet; Na-Tosylat, über P_2O_5 getrocknet; Na-Acetat, 5 Min. unterhalb des Smp. erhitzt; Dimethylformamid, frisch dest., Sdp. 152–153°. – 10 g Strophanthidin lieferten nach durchgeführter Reaktion insgesamt 4,1 g gelbliche Nadeln, Smp. zwischen 242 und 250° (aus Methanol). Chromatographische Reinigung (Al_2O_3 , Akt. II) ergab Prismen, Smp. 251 bis 253° (aus Methanol). LEGAL-Test: positiv. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +32,4^\circ$; $M_{\text{D}}^{24} = +131^\circ$ (Chlorof.-Methanol, 1:3). UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 218 nm, $\epsilon = 16000$. IR.-Spektrum völlig identisch mit dem zuvor beschriebenen [6].

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (404,5) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef.⁴⁾ C 67,96 H 7,76%

3-O-Acetyl-17 α -strophanthidin (3a). Das wie üblich aus 419 mg 17 α -Strophanthidin (3) erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie (Al_2O_3 , Akt. II) gereinigt und ergab 220 mg Material, Smp. 174–176°, welches sich durch Misch-Smp. und Dchr. mit dem früher beschriebenen Produkt [6] als identisch erwies. LEGAL-Test: positiv. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +42,1^\circ \pm 1,7^\circ$; $M_{\text{D}}^{24} = +188^\circ \pm 7,5^\circ$. NMR.: δ (ppm) 1,02 (3 H, C-18); 2,08 (3 H, C-3 COCH_3); 4,76 (2 H, *m*, C-21); 5,25 (1 H, *m*, 3 α -H); 5,86 (1 H, *m*, C-22 Vinyl H); 10,00 (1 H, *s*, C-19).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (446,5) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef.⁴⁾ 66,68 H 8,06%

14 β -Chlor-14-desoxy-17 α -strophanthidin (5) durch Behandlung von 17 α -Strophanthidin (3) mit konz. Salzsäure. – 20 ml konz. HCl wurden bei 0° mit 2,00 g 17 α -Strophanthidin, Smp. 249–251°, versetzt. Im Verlauf von einer Minute ergab sich eine gelbliche Lösung, welche sodann im Eisbad belassen wurde. Nach 30 Min. war die Färbung oliv-braun, und Prüfung durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel D-5, CAMAG; Fließmittelsystem: Chloroform-Isopropanol, 9:1; Entwickler: *p*-Toluolsulfonsäure) ergab die Anwesenheit eines Gemisches, in welchem das Ausgangsmaterial sowie zwei Substanzen mit grösserem Rf-Wert deutlich erkennbar waren. Nach 45 Min. setzte die Ausscheidung von Kristallen ein und die nunmehr grünliche Mischung wurde teigig. Sie wurde von Zeit zu Zeit umgerührt und nach insgesamt 4 $\frac{1}{2}$ Std. filtriert. Die Kristalle (a) wurden rasch mit 5 ml eiskalter konz. HCl und 20 ml Eiswasser gewaschen und sodann im Exsiccator über NaOH getrocknet. Das Filtrat, in welchem sich ein amorpher Niederschlag gebildet hatte, wurde schnell mehrfach mit Äthylacetat ausgezogen und die vereinigten Extrakte nacheinander mit Wasser, 10-proz. KHCO_3 und Wasser gewaschen. Der Extrakt wurde nach dem Trocknen über Na_2SO_4 vom Lösungsmittel befreit. Die Kristalle (a) sowie der Extrakt-rückstand (b) wurden schliesslich noch eine Std. im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute: (a) 1,676 g, Nadeln, Smp. 137–140°; (b) 0,375 g. Das kristalline Material a zeigte im Dchr. die Anwesenheit eines Hauptproduktes und nur weniger Nebenprodukte, welche einen etwas grösseren Rf-Wert besaßen. Der Extrakt b erwies sich im Dchr. als ein aus einer Reihe von Komponenten bestehendes Gemisch. Nach einigen orientierenden Versuchen wurde das kristalline Produkt a unter besonders vorsichtigen Bedingungen umkristallisiert, und zwar durch Lösen bei Zimmertemperatur in einer hinreichenden Menge von reinstem Aceton (zuvor mit KMnO_4 und K_2CO_3 behandelt) und Konzentrieren dieser Lösung im Stickstoffstrom, wobei erst gegen Ende 5 Min. lang aufgeköcht wurde. Es ergaben sich nach zweimaligem Umkristallisieren feine weisse Nadeln, Smp. 157 bis 159°, welche sich im Dchr. als einheitlich erwiesen. Tetranitromethanprobe: negativ; LEGAL-Test: positiv. Eine Lösung von 0,5 mg dieser Substanz in 0,5 ml Aceton ergab beim Versetzen mit 5 Tropfen wässrigem 1-proz. AgNO_3 bei Zimmertemperatur langsam einen Niederschlag von AgCl; die Reaktion verlief rascher beim Erwärmen. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -5,75^\circ \pm 1,7^\circ$; $M_{\text{D}}^{24} = -24,3^\circ \pm 7^\circ$ (12,0 mg in 2 ml Chloroform-Methanol, 9:1; $\alpha = -0,07^\circ$). UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 215 nm, $\epsilon = 16000$. IR.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3470, 3400 (O-H Streckschw.); 3110 (schwach, C-H Streckschw. von $>\text{C}=\text{C}<\text{H}$); 2970

(Schulter), 2935, 2910, 2875 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 2820 (schwach), 2735 (C–H Streckschw. von H–C=O); 1800, 1725 ($>\text{C}=\text{O}$ Streckschw. in Butenolidring); 1710 (Schulter) ($>\text{C}=\text{O}$ Streckschw. von H–C=O); 1618 ($>\text{C}=\text{C}<$ Streckschw.); 1450, 1422 (C–H Deformationschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1036 (Schulter), 1028 (C–O Streckschw.); 709 (C–Cl Streckschw.) cm^{-1} . NMR.: δ (ppm) 1,22 (3 H, C-18); 4,2 (1 H, *m*, 3 α -H); 4,78 (2 H, *m*, C-21); 5,9 (1 H, *m*, C-22 Vinyl-H); 9,95 (1 H, *s*, C-19).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClO}_5$ (422,93) Ber. C 65,31 H 7,39 Cl 8,38% Gef.⁴⁾ C 65,28 H 6,95 Cl 8,24%

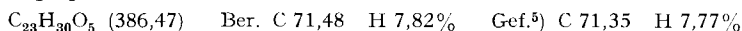
14-Anhydro-17 α -strophanthidin (6). – A. Aus 17 α -Strophanthidin (3) über die 14-Chlorverbindung 5. Eine Lösung von 1,5 g 17 α -Strophanthidin, Smp. 247–250°, in 15 ml eiskalter konz. HCl wurde 4 Std. bei einer Temperatur von 0° gehalten und sodann wie oben beschrieben aufgearbeitet. Es ergaben sich: (a) 1,124 g der rohen Chlorverbindung 5, farblose Nadeln, Smp. 137–140°, sowie (b) 0,358 g Äthylacetat-Extrakt, gelber Schaum. Das Produkt a erwies sich im Dchr. als praktisch einheitlich. Eine Lösung von a in 100 ml Aceton-Wasser (3:1) wurde 1½ Std. unter Rückfluss gekocht und sodann im Vakuum etwas eingengt. Nach einstündigem Stehen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert. Es ergaben sich 900 mg Nadeln, Smp. 195–200°. Das Filtrat wurde nach Abdampfen des restlichen Acetons mehrfach mit Äthylacetat ausgezogen, wodurch sich nach Entfernung des Lösungsmittels 121 mg eines weissen Schäumens ergaben. Durch Umkristallisieren der erwähnten Nadeln aus Methanol ergaben sich Prismen: 540 mg, Smp. 206–210°, sowie 192 mg, Smp. 208–211°. Aus dem weissen Schaum wurden zusätzlich 23 mg, Smp. 210–215°, isoliert. Gesamtausbeute: 755 mg. Diese kristallinen Fraktionen ergaben im Dchr. nur je einen Fleck mit untereinander identischen Rf-Werten. Der Rf-Wert dieser Δ^{14} -Verbindung 6 ist etwas grösser als derjenige der entsprechenden Chlorverbindung 5. Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert; Tetranitromethanprobe: Gelbfärbung; LEGAL-Test: positiv. Smp. 210–212°. $[\alpha]_D^{23} = +114,5^\circ \pm 2^\circ$; $M_D^{23} = +443^\circ \pm 8^\circ$ (10,2 mg; $\alpha = +1,17^\circ$). UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 210 nm, $\epsilon = 18600$. IR.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3520, 3460 (O–H Streckschw.); 3050 (C–H Streckschw. von $>\text{C}=\text{C}<^{\text{H}}$ in Δ^{14} , 15); 2950 (Schulter), 2922, 2870 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 2750 (schwach, C–H Streckschw. von H–C=O); 1770, 1742 ($>\text{C}=\text{O}$ Streckschw. in Butenolidring); 1708 ($>\text{C}=\text{O}$ Streckschw. von H–C=O); 1620 ($>\text{C}=\text{C}<$ Streckschw.); 1445, 1428 (schwach), 1408, 1372 (C–H Deformationschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1028 (C–O Streckschw.) cm^{-1} . NMR.: δ (ppm) 1,18 (3 H, C-18); 4,2 (1 H, *m*, 3 α -H); 4,75 (2 H, *m*, C-21); 5,28 (1 H, *m*, C-15 Vinyl-H); 5,88 (1 H, *m*, C-22 Vinyl-H); 10,06 (1 H, *s*, C-19).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef.⁴⁾ C 71,22 H 8,02%

B. Durch Hydrolyse von 3 β ,5 β -O,Sulfinyl-14-anhydro-17 α -strophanthidin (8). Das Ausgangsmaterial (8) (Darst. s. weiter unten; 212 mg, Smp. 118–121°) in 24 ml Methanol wurde zu einer Lösung von 195 mg KHCO_3 in 6 ml Wasser gegeben. Die Mischung wurde 2 Std. gelinde unter Rückfluss gekocht und anschliessend bei Zimmertemperatur durch Zugabe von 5-proz. HCl angesäuert (bis Kongopapier schwach blau). Sodann wurde im Vakuum bei Zimmertemp. auf ein Drittel des Volumens eingedampft, wobei eine starke weisse Trübung eintrat. Durch Erwärmen wurde die Lösung wieder klar. Beim Abkühlen schieden sich dann Kristalle aus (a), welche mit Wasser gewaschen und über CaCl_2 getrocknet wurden: 94,5 mg; Smp. 136–140°. Das Filtrat wurde mit NaCl gesättigt und je zweimal mit 25 ml Chloroform und 25 ml Chloroform-Methanol (9:1) ausgezogen. Die Extrakte wurde zweimal mit 2 ml ges. NaCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 75 mg farbloses Glas (b). Sowohl a wie b erwies sich im Dchr. als Gemische, welche einen Hauptfleck zeigten, dessen Rf-Wert mit demjenigen der unter A beschriebenen Δ^{14} -Verbindung 6 übereinstimmte. Das Ausgangsmaterial (8) war abwesend. Die Reinigung von a durch Umkristallisieren erwies sich als unökonomisch. Die weitere Trennung erfolgte daher durch präparative Dünnschichtchromatographie. Platten: 20 \times 20 cm; Schicht 0,8 mm. Kieselgel, CAMAG DF-5, über Nacht bei 100° getrocknet. Das kristalline Produkt a wurde auf 5 Platten verteilt (Material in 1,5 ml Chloroform-Methanol (3:1) gelöst und 0,3 ml pro Platte aufgetragen). 20 mg des Chloroformauszuges b wurden auf eine 6. Platte aufgetragen. Gesamteinsatz: 114,5 mg. Die Platten wurden viermal im System Chloroform-Isopropanol (92,5:7,5) 50–60 Min. entwickelt und

⁴⁾ Analyse ausgeführt an der ETH Zürich.

dazwischen die gleiche Zeit an der Luft trocknen gelassen. Es waren sodann im UV.-Licht jeweils eine Hauptzone (dunkelblau) und drei Nebenzonen (hellblau) erkennbar, welche beim Aufarbeiten insgesamt 53,8 mg, 7,9 mg, 2,3 mg und 6,3 mg an Rückständen lieferten. Das Hauptmaterial (53,8 mg) ergab aus Methanol farblose Prismen: 31,7 mg, Smp. 204–206°, und 5,0 mg, Smp. 186 bis 189°. Beide Fraktionen, welche sich im Dchr. als einheitlich erwiesen (Rf-Wert identisch mit demjenigen der unter A beschriebenen 14-Anhydroverbindung **6**), wurden vereinigt und nochmals aus Methanol umkristallisiert, wodurch wiederum Prismen erhalten wurden: 15,8 mg, Smp. 208 bis 210°, und 10,0 mg, Smp. 207–209; Misch-Smp. mit dem unter A beschriebenen Vergleichspräparat (Smp. 210–212°): 209–212°. Das IR.-Spektrum war praktisch identisch mit demjenigen des Vergleichspräparates.



3 β ,5 β -O,O-Sulfinyl-14-anhydro-17 α -strophanthidin (8). – A. Aus 17 α -Strophanthidin (**3**). – *Reagenzien*: Chloroform: Durch eine Säule von Al₂O₃, Akt. II, filtriert und destilliert. Pyridin: Über NaOH destilliert. Thionylchlorid: Nacheinander über Pyridin und gekochtem Leinsamenöl destilliert; farblose Flüssigkeit, Sdp. 72°.

Nach einigen Vorversuchen ergab sich die folgende *Darstellungsmethode*: Eine Lösung von 1,5 g 17 α -Strophanthidin (**3**), Smp. 249–251°, in 20 ml Chloroform-Methanol (3:1), wurde im Hochvakuum (Wasserbad, 90°) zur Trockne gebracht und der so erhaltene spröde Schaum in einer Mischung von 100 ml Chloroform und 10 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 7,5 ml SOCl₂ bei tiefer Temperatur (Trockeneis) wurde das Reaktionsgemisch zunächst ½ Std. im Kältebad belassen und danach bei Zimmertemp. (etwa 20°) im Dunkeln aufbewahrt. Der Fortschritt der Reaktion wurde in gewissen Zeitabständen im Dchr. geprüft. Nach zweitägigem Stehen wurde die

Tabelle 1. *Chromatographie von 1,79 g Rohmaterial (aus 3)*
Menge des Elutionsmittels: Fr. 1–12, je 170 ml; Fr. 12–21, je 150 ml

Fr.-Nr.	Elutionsmittel	Eindampfrückstand Menge in mg	Habitus
1	Chloroform-Benzol (10:90)	19,6	} farbloser Schaum
2	Chloroform-Benzol (10:90)	34,4	
3	Chloroform-Benzol (10:90)	197,3	
4	Chloroform-Benzol (15:85)	271,2	
5	Chloroform-Benzol (20:80)	195,0	
6	Chloroform-Benzol (20:80)	104,0	
7	Chloroform-Benzol (20:80)	27,3	} farbloses Glas
8	Chloroform-Benzol (20:80)	15,4	
9	Chloroform-Benzol (20:80)	17,6	
10	Chloroform-Benzol (40:60)	19,0	} gelbes Glas (zersetzlich)
11	Chloroform-Benzol (60:40)	43,0	
12	Chloroform-Benzol (80:20)	25,5	
13	Chloroform	23,6	
14	Chloroform	18,8	
15	Chloroform	5,1	} gelblicher Schaum
16	Chloroform-Methanol (99:1)	99,9	
17	Chloroform-Methanol (99:1)	210,8	
18	Chloroform-Methanol (99:1)	15,9	
19	Chloroform-Methanol (99:1)	5,3	
20	Chloroform-Methanol (95:5)	21,1	
21	Chloroform-Methanol (90:10)	20,4	
Total		1390,2	

⁵) Analyse ausgeführt von E. THOMMEN.

goldbraune Lösung mit 30 g Eis versetzt und nach Abtrennung der Chloroformphase die wässrige Phase dreimal mit je 75 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformextrakte wurden nacheinander mit je 20 ml Wasser, 1-proz. Ammoniak und Wasser gewaschen und schliesslich vereinigt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Verdampfen des Lösungsmittels ergaben sich 1,79 g eines leicht gelblichen Schaumes. Prüfung im Dchr. erwies in Übereinstimmung mit den Vorversuchen die Anwesenheit der *Hauptverbindung A* (8) sowie in geringerer Menge eines wesentlich polareren *zweiten Produktes B* (9). Ausserdem waren spurenweise zusätzliche Nebenprodukte nachweisbar. Das gesamte Rohmaterial wurde in 20 ml Chloroform-Benzol (1:9) gelöst und über 52 g Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert (Tab.1).

Sämtliche Fraktionen wurden im Dchr. geprüft. Es erwies sich, dass in den Fr. 2-8 vorwiegend die Hauptverbindung *A* (8) anwesend war, und zwar in den Fr. 4-6 praktisch ohne Verunreinigungen. Die Fr. 16-19 wiesen auf die Anwesenheit des Produktes *B* (9) hin, obgleich begleitet von Verunreinigungen. Die übrigen Fraktionen stellten Gemische dar, auf deren Trennung verzichtet wurde.

Hauptprodukt A (8). Kristallisation der Fraktionen 2-6 aus Methanol ergab farblose Nadeln: a) 135,3 mg, Smp. 113-116°; b) 393,2 mg, Smp. 118-120°; c) 158,0 mg, Smp. 119-120°. Das in den Mutterlaugen enthaltene Material wurde erneut über Al_2O_3 chromatographiert und lieferte zusätzlich: d) 35,5 mg, Smp. 118-120°; e) 19,0 mg, Smp. 115-116°. Gesamtausbeute: 741 mg. Die Fraktionen b, c und d erwiesen sich im Dchr. als besonders rein und identisch mit einer Analysesubstanz, Smp. 120-123° (C, H und S-Best.), welche in einem Vorversuch erhalten worden war. Tetranitromethanprobe sowie LEGAL-Test: positiv. In einem Wiederholungsversuch wurde das erhaltene kristalline Hauptprodukt *A* vom Smp. 117-119° einer weiteren Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie unterworfen. Auf diese Weise ergaben sich nach dem Kristallisieren aus Methanol farblose Nadeln vom Smp. 125-127°. Diese Substanz erwies sich im Dchr. als völlig einheitlich und wurde für weitere analytische Bestimmungen verwendet (Opt. Drehung, UV-, IR- und NMR-Spektren). Die analytischen Daten lassen auf die Anwesenheit einer Molekel Kristallmethanol schliessen. Demgemäss beziehen sich die Werte von M_D und ϵ auf $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}$, CH_3OH (464,56). $[\alpha]_D^{23} = +80,6^\circ \pm 2^\circ$; $M_D^{23} = +374,0^\circ \pm 11^\circ$ (8,2 mg; $\alpha = +0,66^\circ$). UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 211 nm, $\epsilon = 15700$. IR.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3600-3300 (breit, O-H Streckschw.; von Kristallmethanol?); 3105 (C-H Streckschw. von >C=C<^{H} in $\Delta^{20,22}$); 3045 (C-H Streckschw. von >C=C<^{H} in $\Delta^{14,15}$); 2965, 2935, 2880, 2850 (C-H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 2750 (C-H Streckschw. von $\text{H}-\text{C}=\text{O}$); 1780, 1745 (>C=O Streckschw. in Butenolidring); 1706 (>C=O Streckschw. von $\text{H}-\text{C}=\text{O}$); 1624 (>C=C< Streckschw.); 1446, 1378, 1367 (C-H Deformationsschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1172 (>S=O Streckschw. in schwefligs. Ester); 1032, 1018 (C-O Streckschw.); 890, 752, 695 (S-O Streckschw.) cm^{-1} . (Bem.: Die in der Bandengruppe für die C-H Deformationsschwingungen relativ starke Bande bei 1446 cm^{-1} kann teilweise durch die CH_3 -O-Gruppierung im Kristallmethanol verursacht sein⁶). NMR.: δ (ppm) 1,18 (3 H, C-18); 3,48 (3 H, s, Kristallmethanol $-\text{O}-\text{CH}_3$); 4,75 (2 H, m, C-21); 280-295 cps (1 H, m, 3α -H); 5,28 (1 H, m, C-15 Vinyl-H); 5,86 (1 H, m, C-22 Vinyl-H); 10,01 (1 H, s, C-19).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}$ (432,52)	Bcr.	C 63,87	H 6,53	S 7,41%
$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}, \text{CH}_3\text{OH}$ (464,56)	„	„ 62,05	„ 6,94	„ 6,90%
	Gef. ⁶)	„ 62,41	„ 6,98	„ 6,88%

Nebenprodukt B (9): Die Fraktionen 16-19 (332 mg) des obigen Chromatogramms (Tab.1) wurden in 40 ml Chloroform gelöst und erneut chromatographiert, und zwar über 20 g Florisil (Korngrösse 60/100; FLORIDIN COMPANY, Tallahassee, Florida). Das Eluieren erfolgte mit Kombinationen von Chloroform-Aceton (97:3, 94:6, 91:9, 85:15, 50:50). Die mit Chloroform-Aceton (94:6) erhaltenen Eluate ergaben farblose glasige oder schaumige Rückstände (insgesamt: 262,5 mg). Kristallisation aus Methanol lieferte verschiedene Fraktionen von Prismen: a) 97,8 mg, Smp. 175-178°; b) 19,4 mg, Smp. 184-186°; c) 31,6 mg, Smp. 160-162°; d) 13,4 mg, Smp. 164-165° (insgesamt: 162,2 mg). LEGAL-Test und Tetranitromethanprobe: positiv. Im Dchr. zeigten diese Fraktionen unter der UV.-Lampe einen Hauptfleck (gelb) begleitet von einigen Nebenflecken (gelb bzw. blau). Der Rf-Wert des Hauptflecks war nahezu identisch mit demjenigen des aus der 14-Chlorverbindung gewonnenen 14-Anhydro-17 α -strophanthidins (6). Die Beseitigung der Begleit-

⁶) Nach BELLAMY [11]; dort wird (S.25) 1456 cm^{-1} angegeben.

substanzen durch weiteres Umkristallisieren aus Methanol erwies sich als erfolglos. Ein Teil des Materials wurde daher der präparativen Dünnschichtchromatographie unterworfen. Dadurch gelang es, die Begleitsubstanzen abzutrennen. Auf diese Weise wurde schliesslich aus Methanol das reine Produkt **B** (**9**) als Prismen vom Smp. 205–208° erhalten. Tetranitromethanprobe und LEGAL-Test: positiv. Im Dchr. gab dieses Produkt nur *einen* Fleck, dessen Rf-Wert praktisch identisch war mit demjenigen des erwähnten 14-Anhydro-17 α -strophanthidins vom Smp. 209–212°. Der Misch-Smp. dieser beiden Substanzen lag bei 208–212°, war also nicht erniedrigt. Die analytischen Daten beziehen sich auf die reine Verbindung **B**: Smp. 205–208°. IR.: ν_{\max}^{KBr} 3440, 3360 (O–H Streckschw.); 3045 (C–H Streckschw. von >C=C<H in ? $\Delta^{14, 15}$); 2980, 2920, 2850 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 2750 (C–H Streckschw. von $\text{H}-\text{C}=\text{O}$); 1795, 1730 ($\text{>C}=\text{O}$ Streckschw. in Butenolidring); 1707 ($\text{>C}=\text{O}$ Streckschw. in $\text{H}-\text{C}=\text{O}$); 1612 ($\text{>C}=\text{C}<$ Streckschw.); 1445, 1428, 1400, 1372 (C–H Deformationsschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1026 (C–O Streckschw.) cm^{-1} . – [Verschiedenheiten von dem IR.-Spektrum, erhalten mit dem aus der 14-Chlorverbindung gewonnenen 14-Anhydro-17 α -strophanthidin (**6**): Die Bande bei 2980 cm^{-1} ist zusätzlich vorhanden. Die dem Butenolidring zugeordneten Banden liegen bei 1795, 1730 anstelle von 1770, 1742 cm^{-1} . Die Bande bei 1428 cm^{-1} ist stärker ausgeprägt. Im Gebiet der Gerüstschwingungen sind auffallend starke Banden bei 1156 und 896 cm^{-1} vorhanden. Die Bande bei 1026 cm^{-1} ist stärker ausgeprägt als die Vergleichsbande bei 1028 cm^{-1} .]

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef.⁵) C 71,72 H 7,87%

B. Aus 14-Anhydro-17 α -strophanthidin (6). Betr. Reagenzien s. unter A. – Eine Lösung von 100 mg über die 14-Chlorverbindung gewonnenes 14-Anhydro-17 α -strophanthidin vom Smp. 206–210° in 3 ml Chloroform-Methanol (3:1) wurde im Hochvakuum zu einem spröden Schaum eingedampft. Die durch Aufnehmen in 7 ml Chloroform erhaltene Lösung wurde bei -50° mit 0,7 ml Pyridin und 0,5 ml Thionylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde eine Stunde bei -50° belassen und anschliessend bei Zimmertemp. (etwa 20°) aufbewahrt. Der Fortschritt der Reaktion wurde in gewissen Zeitabständen im Dchr. geprüft. Nach zweitägigem Stehen wurde die nunmehr gelbbraune Reaktionsmischung mit 5 g Eis und 5 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 25 ml Chloroform ausgezogen. Die Extrakte wurden nacheinander mit 3 ml Wasser, 5 ml 1-proz. Ammoniak und 3 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Verdampfen des Chloroforms ergaben sich 133 mg eines bräunlichen Schaums. Das Dchr. wies auf die Anwesenheit von 3,5-O, O-Sulfinyl-14-anhydro-17 α -strophanthidin (**8**) als Hauptprodukt hin. Zur Reinigung wurde das Material in 10 ml Chloroform-Benzol (1:9) gelöst und über 6,5 g Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Durch Eluieren mit Chloroform-Benzol (2:8 und 3:7) ergaben sich insgesamt 52,5 mg von Fraktionen, welche im wesentlichen aus 3,5-O, O-Sulfinyl-14-anhydro-17 α -strophanthidin bestanden. Kristallisation aus Methanol ergab Nadeln vom Smp. 116–117°. Misch-Smp. mit einer Probe der unter A. beschriebenen Sulfinylverbindung vom Smp. 117–118°: 116–118°. – Das erwähnte Chromatogramm ergab durch Eluieren mit Chloroform-Methanol (98:2) Material (19 mg), welches durch Umkristallisieren aus Methanol Prismen vom Smp. 164–165° lieferte. Nach dem Dchr. handelte es sich um ein unreines Produkt, welches wahrscheinlich grösstenteils aus dem Ausgangsmaterial **6** bestand. Es wurde nicht näher identifiziert.

3-O-Acetyl-14-anhydro-17 α -strophanthidin (7). – Insgesamt 105 mg über die 14-Chlorverbindung **5** dargestelltes 14-Anhydro-17 α -strophanthidin (**6**) (Smp. zwischen 190 und 210°) wurden in einer Mischung von 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid gelöst. Nach 22-stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurden 5 g Eis zugegeben, worauf sich innerhalb 20 Min. feine gelbliche Plättchen ausschieden, welche filtriert, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet wurden. Ausbeute: 106 mg; Smp. 208–215°. Das Filtrat ergab durch Extrahieren 10 mg eines leicht braun gefärbten Glases. Durch Umkristallisieren des kristallinen Materials aus Methanol wurden 91,3 mg farblose Plättchen erhalten, Smp. 222–224°. Nochmaliges Umkristallisieren ergab 74,7 mg Plättchen, Smp. 225–227°. Dieses Produkt zeigte im Dchr. die Anwesenheit von Spuren von Verunreinigungen. Es wurde in 2 ml Chloroform-Benzol (1:1) gelöst und über 3,1 g Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Durch Eluieren mit insgesamt 30 ml Chloroform-Benzol (1:1) wurden 88,5 mg eines farblosen Schaums gewonnen, welcher sich im Dchr. als einheitlich erwies. Kristallisieren aus Methanol ergab 74,4 mg reinsten Materials vom Smp. 225–227°. Tetranitromethanprobe: Gelbfärbung. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +125,0^\circ \pm 1,9^\circ$; $M_{\text{D}}^{25} = +535,6^\circ \pm 8^\circ$ (10,2 mg; $\alpha = +1,27^\circ$). Das IR.-Spek-

trum war praktisch identisch mit demjenigen der im nachfolgenden Versuch beschriebenen Substanz. NMR.: δ (ppm) 1,17 (3 H, C-18); 2,08 (3 H, C-3 COCH₃); 4,74 (2 H, *m*, C-21); 5,26 (2 H, *m*, C-15 Vinyl-H und 3 α -H); 5,85 (1 H, *m*, C-22 Vinyl-H); 10,06 (1 H, *s*, C-19).

C₂₅H₃₂O₆ (428,51) Ber. C 70,07 H 7,53% Gef.⁵ C 69,66 H 7,50%

In analoger Weise diente das durch Hydrolyse der 3,5-Sulfinyldioxy-Verbindung **8** gewonnene 14-Anhydro-17 α -strophanthidin (**6**) (79,8 mg) als Ausgangsmaterial für die Acetylierung. Es ergaben sich 89,5 mg rohe kristalline Acetylverbindung **7**, Smp. 162–165°, welche durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde. Nachfolgendes Umkristallisieren aus Methanol lieferte schliesslich 43,0 mg reinsten Materials: feine Schuppen, Smp. 225–226°. Der Rf-Wert im Dchr. war identisch mit demjenigen der im vorausgehenden Versuch beschriebenen Analysensubstanz. $[\alpha]_D^{25} = +124,7^\circ \pm 1,8^\circ$; $M_D^{25} = +534,3^\circ \pm 8^\circ$ (11,3 mg; $\alpha = +1,41^\circ$). IR.: ν_{\max}^{KBr} 3540 (O–H Streckschw.); 3090 (C–H Streckschw. von >C=C<H in $\Delta^{20,22}$); 3050 (C–H Streckschw. von >C=C<H in $\Delta^{14,15}$); 2950, 2920, 2865, 2842 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 2740 (schwach, C–H Streckschw. von H–C=O); 1783, 1725 (>C=O Streckschw. in Butenolidring); 1710 (>C=O Streckschw. von H–C=O); 1620 (>C=C< Streckschw.); 1443, 1418, 1370, 1360 (C–H Deformationsschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1218 (C–O Streckschw. von Acetat); 1018 (C–OH Streckschw.); 890, 868, 842, 810, 790 (C–H Deformationsschw. von $\Delta^{20,22}$ und $\Delta^{14,15}$?) cm^{-1} .

C₂₅H₃₂O₆ (428,51) Ber. C 70,07 H 7,53% Gef.⁵ C 70,25 H 7,63%

14-Anhydro-17 α -strophanthidol (11). – A. *Durch Reduktion von 14-Anhydro-17 α -strophanthidin (6) mit Aluminiumamalgam.* Eine Lösung von 190 mg 14-Anhydro-17 α -strophanthidin, Smp. 208–211°, in 10 ml 95-proz. Alkohol wurde zu Al(Hg) gegeben, welches in üblicher Weise [12] aus 200 mg Aluminiumfolie bereitet war. Nach 20-stdg. Stehen bei Zimmertemp. war alles Al(Hg) umgesetzt. Die ausgeschiedene graue gelartige Masse wurde abfiltriert und danach zweimal mit je 20 ml 95-proz. Alkohol unter Rückfluss gekocht. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum zur Trockne gebracht und ergaben 198 mg eines farblosen Schaums. Dieses Produkt erwies sich im Dchr. als nahezu einheitlich und besass einen deutlich geringeren Rf-Wert als das Ausgangsmaterial. Ein Teil dieses Produktes (103 mg; der Rest diente zu einem Acetylierungsversuch; siehe weiter unten) wurde durch Chromatographie über 6 g Florisil weiter gereinigt. Durch Eluieren mit Chloroform-Aceton (92:8, 88:12 und 84:16) (insgesamt 120 ml) wurden 97 mg eines Glases gewonnen, welches beim Kristallisieren aus Aceton-Hexan Prismen lieferte: a) 28,6 mg, Smp. 206–208°; b) 10,0 mg, Smp. 201–203°; c) 7,6 mg, Smp. 207–208°. Diese Fraktionen erwiesen sich im Dchr. als identisch mit einer in einem Vorversuch gewonnenen Analysenprobe. Tetranitromethantest: schwache Gelbfärbung. $[\alpha]_D^{25} = +119,7^\circ \pm 2,4^\circ$; $M_D^{25} = +465,0^\circ \pm 9^\circ$ (8,4 mg; $\alpha = +1,01^\circ$). Das IR.-Spektrum war praktisch identisch mit demjenigen der im nachfolgenden Versuch B beschriebenen Verbindung.

C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef.⁵ C 71,18 H 8,35%

B. *Durch Behandlung von 17 α -Strophanthidol (10) mit konz. Salzsäure.* Eine Lösung von 388 mg 17 α -Strophanthidol [6], Smp. 245–246°, in wenig Chloroform-Methanol (1:1) wurde zu einem farblosen Schaum eingedampft. Der Rückstand löste sich leicht in 4 ml eiskalter konz. Salzsäure. Die Lösung wurde insgesamt 4½ Std. zwischen -10° und 0° gehalten, wobei sie eine gelb-braune Färbung annahm. Im Gegensatz zu dem analogen Versuch mit 17 α -Strophanthidin (**3**) (s. oben) bildete sich jedoch kein Niederschlag. Die Mischung wurde sodann mit 50 ml Eiswasser versetzt, wobei sich ein Gel ausschied, welches sich nicht gut filtrieren liess. Die Mischung wurde daher nach der Sättigung mit NaCl viermal mit je 50 ml Chloroform-Methanol (4:1) extrahiert. Die Extrakte wurden mit 5 ml 10-proz. KHCO₃-Lösung und zweimal mit je 5 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und nach dem Trocknen über Na₂SO₄ zur Trockne eingedampft. Es ergaben sich 376 mg eines farblosen Schaums. Das Dchr. zeigte, dass neben dem Ausgangsmaterial zwei neue Substanzen geringerer Polarität vorhanden waren, welche sich im Rf-Wert nicht erheblich unterschieden. Von diesen hatte die am wenigsten polare denselben Rf-Wert wie das unter A beschriebene 14-Anhydro-17 α -strophanthidol (**11**). Zur präparativen Trennung der anwesenden Produkte (s. Tab. 2) diente die chromatographische Methode von DUNCAN [13]. Die aus 230 g Kieselgel und Chloroform-Isopropanol (96:4) bereitete Säule wurde mit Azobenzol auf Homogenität geprüft. Der obige

Rückstand (376 mg), zusammen mit 1 mg Azobenzol, wurde in wenig Chloroform-Isopropanol (96:4) gelöst und auf die Säule aufgetragen.

Das Dchr. zeigte, dass die Fraktionen 31–80 aus einem Gemisch mehrerer Komponenten bestanden. Die Fraktionen 81–110 deuteten auf die Anwesenheit von nur einer Substanz hin, deren Rf-Wert identisch war mit demjenigen der im vorhergehenden Versuch A beschriebenen analysenreinen Verbindung **11**. Die Fraktionen 111–230 stellten wiederum Gemische dar. Die Fraktionen 231–245 gaben im Dchr. nur einen Fleck, dessen Rf-Wert mit demjenigen des Ausgangsmaterials **10** identisch war.

Tabelle 2. *Chromatographie von 376 mg Rohmaterial (aus 10)*

Fr. 1–195: 12 ml Fließmittel pro Fraktion; Geschw.: 12 ml¹/₂ Std. Fr. 196–245: 25 ml Fließmittel pro Fraktion; Geschw.: 25 ml¹/₂ Std.; in diesen Fraktionen, d. h. ab Fr. 196, war dem Fließmittel, Chlf.-Isp. (75:25) in steigendem Masse Methanol zugesetzt. Ab Fr. 31 war die KEDDE-Reaktion positiv.

Fr.-Nr.	Fließmittel	Eindampfrückstand		
		Menge in mg	Habitus	
1– 20	Chloroform-Isopropanol (96:4)	9,0	Farbstoff und Öl	
21– 30	Chloroform-Isopropanol (96:4)	14,6		
31– 40	Chloroform-Isopropanol (96:4)	10,0		
41– 50	Chloroform-Isopropanol (96:4)	11,2		
51– 60	Chloroform-Isopropanol (95:5)	6,6		
61– 70	Chloroform-Isopropanol (95:5)	4,2		
71– 80	Chloroform-Isopropanol (95:5)	2,5		
81– 85	Chloroform-Isopropanol (95:5)	2,5		
86– 89	Chloroform-Isopropanol (95:5)	24,7		Glas
90– 93	Chloroform-Isopropanol (95:5)	72,0		Glas
94– 97	Chloroform-Isopropanol (95:5)	60,8	Glas	
98–101	Chloroform-Isopropanol (95:5)	30,3	Glas	
102–105	Chloroform-Isopropanol (95:5)	12,0	Glas	
106–110	Chloroform-Isopropanol (95:5)	4,9		
111–120	Chloroform-Isopropanol (95:5)	~10,0		
121–130	Chloroform-Isopropanol (94:6)	2,5		
131–165	Chloroform-Isopropanol (94:6)	} 9,6		
166–190	Chloroform-Isopropanol (75:25)			
191–215	Siehe vorausgehende Bemerkungen	9,0		
216–230	Siehe vorausgehende Bemerkungen	3,3		
231–235	Siehe vorausgehende Bemerkungen	24,6	farbloser Schaum	
236–237	Siehe vorausgehende Bemerkungen	69,0	farbloser Schaum	
238–240	Siehe vorausgehende Bemerkungen	42,1	Öl	
241–245	Siehe vorausgehende Bemerkungen	4,1		
Total		439,5		

Aus den Fraktionen 86–101 wurden durch Kristallisieren und mehrfaches Umkristallisieren aus Aceton-Hexan die folgenden Produkte erhalten: a) 48,1 mg Nadeln, Smp. 205–206°; b) 78,7 mg lange Prismen, Smp. 208–210°; c) 30,0 mg Prismen, Smp. 207–208°. Gesamtausbeute: 156,8 mg. Die kristallinen Fraktionen hatten im Dchr. den gleichen Rf-Wert wie die im vorhergehenden Versuch A beschriebene Analysesubstanz **11** und gaben mit dieser keine Smp.-Erniedrigung. Die folgenden analytischen Daten beziehen sich auf das Produkt b. $[\alpha]_D^{25} = +119,4^\circ \pm 1,9^\circ$; $M_D^{25} = +463,8^\circ \pm 7^\circ$ (10,2 mg; $\alpha = +1,22^\circ$). Das IR.-Spektrum war praktisch identisch mit demjenigen der im vorhergehenden Versuch A beschriebenen Verbindung. IR.: ν_{\max}^{KBr} 3510, 3410, 3360, 3225 (O–H Streckschw.); 3100 (C–H Streckschw. von $A^{20,22}$); 3050 (C–H Streckschw. von $A^{14,15}$); 2920,

2960 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1772, 1746 ($>\text{C}=\text{O}$ Streckschw. in Butenolidring); 1715 (zusätzliche Ketonfunktion?); 1620 ($>\text{C}=\text{C}<$ Streckschw.); 1445, 1425, 1375 (C–H Deformationsschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1042, 1025, 1012 (C–O Streckschw.) cm^{-1} . (Anmerkung: Die Anwesenheit der Bande bei 1715 cm^{-1} ist unerwartet im Hinblick auf die dieser Verbindung zugeordnete Struktur. Es ist ferner auffallend, dass sich die IR.-Spektren dieser Verbindung (**11**) und des 14-Anhydro-17 α -strophanthidins (**6**) weitgehend ähneln.)

Kristallisation der Fraktionen 231–237 aus Methanol lieferte 13,7 mg Prismen vom Smp. $245\text{--}247^\circ$, welche mit dem Ausgangsmaterial (**10**) keine Smp.-Erniedrigung zeigten. Ferner ergaben sich im Dchr. die gleichen Rf-Werte.

Diskussion der Ergebnisse des Versuches B: Das erwartete 14-Anhydro-17 α -strophanthidol (**11**) konnte isoliert werden. Das Dchr. (s. oben) des Rohprodukts dieser Reaktion wies auf die Anwesenheit von zwei neuen Produkten hin, welche sich im Rf-Wert nicht wesentlich voneinander unterschieden. Bei dem einen handelte es sich um **11**. Das andere, etwas polarere Produkt war vermutlich die entsprechende 14-Chlorverbindung, welche nach der Säulenchromatographie nicht mehr vorhanden war und sehr wahrscheinlich durch Abspaltung von HCl in **11** umgewandelt war.

*Versuch zur Darstellung von 3,19-Di-O-Acetyl-14-anhydro-17 α -strophanthidol (**12**).* Das im vorausgehenden Versuch unter A beschriebene, nahezu einheitliche Rohprodukt von 14-Anhydro-17 α -strophanthidol (**11**) (95 mg) wurde in 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid gelöst. Die Mischung wurde 89 Std. im Dunkeln bei Zimmertemp. aufbewahrt und dann nach Zugabe von 5 g Eis, 10 ml Wasser und 1 ml konz. HCl mit Äthylacetat extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels ergaben sich 105 mg eines leicht gelb gefärbten Glases, welches sich im Dchr. als ziemlich einheitlich erwies. Kristallisationsversuche aus den üblichen Lösungsmitteln waren erfolglos. Anschliessend wurde über 6 g Florisil chromatographiert, wodurch 15 Fraktionen (insgesamt 89,2 mg glasiger Rückstand) erhalten wurden, die alle im Dchr. nur *einen* Fleck mit dem gleichen Rf-Wert zeigten. Kristallisationsversuche aus den üblichen Lösungsmitteln verliefen wiederum negativ. Anschliessende Anwendung der präparativen Dünnschichtchromatographie lieferte ebenfalls kein kristallines Produkt.

17 α -Strophanthidinsäure (15**) aus 17 α -Strophanthidin (**3**) durch Oxydation mit Wasserstoffperoxid.** – 2,5 g 17 α -Strophanthidin vom Smp. $243\text{--}246^\circ$ wurden in 100 ml siedendem Methanol gelöst und die Lösung anschliessend bei Zimmertemperatur mit 20 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid und 5 Tropfen gesätt. wässriger Ferroammoniumsulfat-Lösung versetzt. Die rotbraune klare Mischung wurde dann 4 Tage im Dunkeln bei Zimmertemperatur aufbewahrt und anschliessend im Vakuum (40° Badtemperatur) auf ein Volumen von 25 ml eingedampft. Nach Versetzen mit 30 ml Wasser und Sättigen mit NaCl wurde dreimal mit je 150 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden nach dem Waschen mit 100 ml gesätt. NaCl-Lösung sechsmal mit je 25 ml einer 2N Sodalösung ausgezogen. Die Carbonatextrakte wurden sofort durch Zugabe von Salzsäure (1:1) angesäuert (pH 3) und danach viermal mit je 120 ml Äthylacetat extrahiert. Diese Extrakte wurden zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Aceton-Wasser kristallisiert: 1,71 g Nadeln; Doppel-Smp. $167\text{--}170^\circ$ und $212\text{--}215^\circ$. Im Dchr. [System: Chlf(75)-Me(25)-W(10)-AcOH(0,5); Entwickler: *p*-Toluolsulfonsäure] ergaben sich ein Hauptfleck und wenige Nebenflecke, welche kleinere Rf-Werte besaßen. Zur weiteren Reinigung wurde das kristalline Produkt (1,71 g) in 170 ml $10/_{00}$ Eisessig enthaltendem Chloroform-Methanol (95:5) gelöst und über 120 g Kieselgel chromatographiert. Das Elutionsmittel (pro Fraktion: 170 ml) enthielt jeweils $10/_{00}$ Eisessig. Chloroform-Methanol (95:5 und 96:4) eluierte wenig Material. Die Verdampfungsrückstände von vier mit Chloroform-Methanol (93:7) erhaltenen Fraktionen waren kristallin und ergaben durch systematisches Umkristallisieren eine Reihe von kristallinen Fraktionen (Gesamtausbeute: 1,041 g), welche sich im Dchr. sämtlich als einheitlich erwiesen und gleiche Rf-Werte besaßen. Smp. (aus Aceton; Prismen) $196\text{--}198^\circ$, bzw. (aus Aceton-Wasser; Nadeln) $206\text{--}207^\circ$. LEGAL-Test: positiv. Die analytischen Daten beziehen sich auf die aus Aceton erhaltene Verbindung. $[\alpha]_D^{25} = +41,2^\circ \pm 1,8^\circ$; $M_D^{25} = +173,2^\circ \pm 7^\circ$ (11,0 mg in 2 ml Methanol; $\alpha = +0,45^\circ$). UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} 220 \text{ nm}$, $\epsilon = 14.500$. IR.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300 (O–H Streckschw.); 3090 (schwach, C–H Streckschw. von $>\text{C}=\text{C}<$ in $A^{20,22}$); 2930, 2880 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 2700–2500 (breit, O–H Streckschw. von $-\text{COOH}$); 1780, 1738 ($>\text{C}=\text{O}$ Streckschw. von Butenolidring); 1682 (C=O Streckschw. von Carboxylgruppe); 1619 ($>\text{C}=\text{C}<$ Streckschw. in $A^{20,22}$); 1445, 1378 schwach (C–H

Deformationsschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1260 (C–O Streckschw. in Carboxylgruppe); 1038, 1024 C–O Streckschw. von C–OH) cm^{-1} .

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_7$ (420,49) Ber. C 65,69 H 7,67% Gef.⁴) C 65,36 H 7,68%
(Gewichtsverlust beim Trocknen: 3,62%)

17 α -Strophanthidinsäure-methylester (17). Eine Lösung von 100 mg 17 α -Strophanthidinsäure (15), Smp. 193–195°, in 10 ml Methanol wurde mit ätherischer Diazomethanlösung (hergest. aus N-Methyl-N'-nitro-N-nitroso-guanidin) bis zur beständigen Gelbfärbung versetzt und nach halbstündigem Stehen bei Zimmertemp. zur Trockne verdampft. Der Rückstand (farbloser Schaum; 108 mg) lieferte aus Aceton-Hexan 95 mg Nadeln, welche unscharf schmolzen und sich im Dchr. als nicht ganz einheitlich erwiesen. Das gesamte Material (108 mg) wurde daher in 5 ml Chloroform-Aceton (95:5) gelöst und über 6 g Florisil chromatographiert. Auf Grund der Prüfung der einzelnen Fraktionen im Dchr. erwies sich das mit Chloroform-Aceton (92:8) (6 Fraktionen; je 15 ml) eluierte Material (59,6 mg) als einheitlich. Kristallisation aus Aceton-Hexan ergab 46,4 mg Drusen von Nadeln, Smp. 236–238°, welche im Dchr. nur *einen* Fleck zeigten. Durch nochmaliges Umkristallisieren wurde die Analysesubstanz (verfilzte Nadeln, Smp. 237–239°) erhalten. LEGAL-Test: positiv. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +24,5^\circ \pm 1,9^\circ$; $M_{\text{D}}^{24} = +106,5^\circ \pm 8^\circ$ (10,4 mg; $\alpha = +0,26^\circ$). IR.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3600 (Schulter), 3460 (Sch.), 3355 (O–H Streckschw.); 3110 (schwach, C–H Streckschw. von >C=C<H in $\Delta^{20,22}$); 2940 (Sch.), 2920, 2860 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1810, 1738 (Sch.) (>C=O Streckschw. von Butenolidring); 1708 (C=O Streckschw. von Ester); 1618 (>C=C< Streckschw.); 1446, 1420, 1384 (C–H Deformationsschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1217, 1188 (C–O–C Streckschw. von Ester); 1034, 1020 (C–O Streckschw. von C–OH) cm^{-1} . NMR.: δ (ppm) 1,02 (3 H, C-18); 3,73 (3 H, s, C-19 –O–CH₃); 4,1 (1 H, m, 3 α -H); 4,78 (2 H, m, C-21); 5,88 (1 H, m, C-22 Vinyl-H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (434,51) Ber. C 66,34 H 7,89% Gef.⁵) C 66,31 H 7,96%

3-O-Benzoyloxy-17 α -strophanthidinsäure-methylester (18). Zu einer klaren Lösung von 250 mg 17 α -Strophanthidinsäure (15), Smp. 212–213° (aus MeOH/W), in 2 ml abs. Pyridin wurden 2 ml reinstes Benzoylchlorid gegeben, wobei sich die Mischung weinrot färbte und ein Niederschlag (Nadeln) ausfiel, welcher sich nach Zugabe von weiteren 5 ml Pyridin nicht wieder löste. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemp. wurde das Reaktionsgemisch $1\frac{1}{2}$ Std. auf dem Dampfbad erhitzt, wodurch der Niederschlag in Lösung ging. Danach wurde mit 50 ml Eiswasser und 20 ml Salzsäure (1:1) versetzt (krist. Niederschlag: Benzoesäure) und anschliessend dreimal mit Äthylacetat (150, 100 und 100 ml) ausgezogen. Der Äthylacetatextrakt wurde 5mal mit je 6 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung (Hydrogencarbonatextrakt) und 5mal mit je 6 ml 1N Na_2CO_3 -Lösung (Sodaextrakt) gewaschen. Der Hydrogencarbonatextrakt enthielt nur Benzoesäure. Der Sodaextrakt enthielt neben geringen Mengen von Steroidmaterial im wesentlichen ebenfalls Benzoesäure (Dchr.). Der Äthylacetatauszug wurde nach Waschen mit gesätt. NaCl-Lösung und Trocknen über Na_2SO_4 zur Trockne verdampft. Es ergaben sich 351 mg eines braunen harzigen Rückstandes. Prüfung im Dchr. (System: Untere Phase von Chlf.-MeOH-AcOH-W, 85-15-0,5-10; Entwickler: *p*-Toluolsulfonsäure) zeigte neben dem Hauptprodukt (Rf-Wert grösser als derjenige des Ausgangsmaterials) die Anwesenheit verschiedener Nebenprodukte. Zwecks Reinigung wurde über Florisil chromatographiert, jedoch verliefen Kristallisationsversuche der einzelnen Fraktionen negativ. Durch Eluieren mit Chloroform-Methanol (96:4, 95:5 und 94:6) wurden 123 mg Material erhalten, welches sich im Dchr. als praktisch einheitlich erwies, jedoch nicht kristallisierte (3-O-Benzoyl-17 α -strophanthidinsäure). Eine Lösung von 99 mg dieses Produktes in 5 ml Methanol wurde mit einem Überschuss von ätherischem Diazomethan versetzt. Nach $1\frac{1}{2}$ -stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde zur Trockne verdampft und der erhaltene Rückstand (92 mg) aus Methanol-Äther kristallisiert, wodurch 64 mg kristallines Material erhalten wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurde zunächst ein Produkt erhalten, welches den Doppel-Smp. 160–165° und 247 bis 250° zeigte. Weiteres Umkristallisieren aus Methanol lieferte rautenförmige Plättchen vom Smp. 159–161°. LEGAL-Test: positiv. IR.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3615, 3390 (O–H Streckschw.); 3060 (C–H Streckschw. in Benzolkern); 2940, 2870 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1775, 1720, 1700 (>C=O Streckschw. von Butenolidring, C-19 Methylester und C-3 Benzoesäureester); 1615 (>C=C< Streckschw. in Butenolidring); 1596, 1580 (>C=C< Streckschw. in Benzolkern); 1445, 1430 (C–H Deformationsschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); überlappt mit Absorptionsbanden des

Phenylkerns); 1370 (C–H Deformationsschw. von $-\text{CH}_3$); 1278, 1216, 1165, 1108 (C–O–C Streckschw. von C-19 Methylester und C-3 Benzoesäureester); 708, 686 (C–H «out-of-plane»-Deformationsschw. des monosubstituierten Phenylkerns) cm^{-1} .

$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_8$ (538,61) Ber. C 69,12 H 7,11% Gef.⁵⁾ C 69,29 H 6,90%
(6 Std. bei 40° im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet)

14-Anhydro-17 α -strophanthidinsäure (20) aus 17 α -Strophanthidinsäure (15) über 14 ξ -Chlor-14-desoxy-17 α -strophanthidinsäure (19). – Eine Lösung von 500 mg 17 α -Strophanthidinsäure, Smp. 167–168°/214–215° (aus Aceton/W), in 5 ml eiskalter konz. HCl wurde bei 0° stehengelassen. Bereits nach $\frac{1}{2}$ Std. hatte sich das Reaktionsgemisch in einen Kristallbrei verwandelt, welcher nach insgesamt 4-stdg. Stehen filtriert sowie mit 5 ml kalter konz. HCl und 30 ml kaltem Wasser gewaschen wurde. Ausbeute nach Trocknen im Exsiccator über P_2O_5 und NaOH: 442 mg; Smp. 218–220°. Tetranitromethanprobe: negativ; LEGAL-Test: positiv. Die Lösung der Verbindung in Aceton gab mit wässr. AgNO_3 einen weissen Niederschlag. Nach den Erfahrungen bei einem Vorversuch handelte es sich im wesentlichen um 14 ξ -Chlor-14-desoxy-17 α -strophanthidinsäure (19), welche im Dchr. einen wesentlich grösseren Rf-Wert zeigte als das Ausgangsmaterial. Das Reaktionsprodukt 19 war jedoch von geringen Mengen eines Nebenproduktes begleitet, welches einen nur wenig grösseren Rf-Wert als das Hauptprodukt besass. Der Rf-Wert dieses Nebenproduktes war mit demjenigen der 14-Anhydro-17 α -strophanthidinsäure (20) (s. weiter unten) identisch. Die Vorversuche hatten ferner gezeigt, dass sich dieses Nebenprodukt durch Umkristallisieren nicht leicht entfernen lässt. Somit wurde auf die Reindarstellung der 14-Chlorverbindung 19 verzichtet.

Zwecks Überführung in die 14-Anhydroverbindung 20 wurde eine Lösung von 440 mg der obigen, noch unreinen 14-Chlorverbindung 19, Smp. 218–220°, in 30 ml Aceton nach Zugabe von 10 ml Wasser 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde das Aceton soweit wie möglich im N_2 -Strom abdestilliert, wobei ein farbloser kristalliner Niederschlag ausfiel, welcher abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Ausbeute nach dem Trocknen über P_2O_5 im Hochvakuum: 377 mg; farblose Plättchen, Smp. 205–208°. (Durch Extrahieren des Filtrates wurden 29 mg eines gelblich gefärbten Glases gewonnen, welches verworfen wurde.) Durch Umkristallisieren aus Aceton ergaben sich farblose Plättchen vom konstanten Smp. 212–214°. Tetranitromethanprobe: schwach positiv; LEGAL-Test: positiv. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +132,2^\circ \pm 1,9^\circ$; $M_{\text{D}}^{25} = +532,0^\circ \pm 7^\circ$ (10,2 mg in 2 ml Methanol; $\alpha = +1,35^\circ$). UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 214 nm, $\epsilon = 16400$. IR.: 3500, 3350, 3230 (O–H Streckschw.); 3055 (C–H Streckschw. von >C=C<H in $\Delta^{14,15}$); 2930, 2890, 2860 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 2760 (breit) (O–H Streckschw. von $-\text{COOH}$); 1774, 1715 (breit) (>C=O Streckschw. von Butenolidring und $-\text{COOH}$); 1612 (>C=C< Streckschw. in $\Delta^{20,22}$, $\Delta^{14,15}$); 1445, 1418, 1378 (C–H Deformationsschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1257 (C–O Streckschw. in $-\text{COOH}$); 1030 (C–O Streckschw. in C–OH) cm^{-1} .

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef.⁴⁾ C 68,22 H 7,23%

14-Anhydro-17 α -strophanthidinsäure-methylester (21). Eine Lösung von 150 mg 14-Anhydro-17 α -strophanthidinsäure (20), Smp. 209–212° bzw. 214–216°, in 5 ml Methanol wurde bis zur beständigen Gelbfärbung mit ätherischem Diazomethan versetzt und danach 15 Min. bei Zimmertemp. belassen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 20 ml Chloroform aufgenommen und die Lösung mit wenig Wasser und halbesätt. wässr. NaCl gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Verdampfen des Chloroforms ergaben sich 154 mg eines farblosen Schaums, welcher beim Behandeln mit Methanol 114 mg lange Nadeln vom Smp. 238–241° lieferte, welche sich im Dchr. als völlig einheitlich erwiesen. Durch erneutes Umkristallisieren wurden 90 mg der Analysensubstanz, Smp. 238–240°, erhalten; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +97,4^\circ \pm 1,6^\circ$; $M_{\text{D}}^{24} = +405,6^\circ \pm 7^\circ$ (12,6 mg; $\alpha = +1,23^\circ$). UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 214 nm, $\epsilon = 15700$. IR.: 3480, 3390 (O–H Streckschw.); 3115 (schwach, C–H Streckschw. von >C=C<H in $\Delta^{20,22}$); 3050 (C–H Streckschw. von >C=C<H in $\Delta^{14,15}$); 2960, 2940, 2925, 2910, 2885, 2865 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1810, 1730 (>C=O Streckschw. von Butenolidring); 1708 (C=O Streckschw. von C-19-Ester); 1623 (>C=C< Streckschw.); 1448, 1430, 1380 (C–H Deformationsschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1215, 1185 (C–O–C Streckschw. von Ester); 1012 (C–O Streckschw. von C–OH) cm^{-1} .

NMR.: δ (ppm) 1,17 (3 H, C-18); 3,75 (3 H, s, C-19 –O–CH₃); 4,1 (1 H, m, 3 α -H); 4,73 (2 H, m, C-21); 5,23 (1 H, m, C-15 Vinyl-H); 5,86 (1 H, m, C-22 Vinyl-H).

C₂₄H₃₂O₆ (416,50) Ber. C 69,21 H 7,74% Gef.⁵⁾ C 69,02 H 7,77%

3-O-Acetyl-14-anhydro-17 α -strophanthidinsäure (**22**). Eine Lösung von 135 mg 14-Anhydro-17 α -strophanthidinsäure (**20**), Smp. 211–214°, in einem Gemisch von 1,3 ml Pyridin und 1,3 ml Acetanhydrid wurde 19 Std. bei Zimmertemp. im Dunkeln aufbewahrt. Anschliessende Zugabe von 10 g Eis und $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehen bewirkte die Ausscheidung eines farblosen harzigen Niederschlags. Nach Zusatz von 1,3 ml konz. HCl wurde viermal mit je 35 ml Chloroform extrahiert und die Extrakte mit 10 ml 5-proz. KHCO₃-Lösg. und 5 ml gesätt. NaCl-Lösg. gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Verdampfen des Lösungsmittels ergab sich ein Rückstand, welcher aus Aceton-Hexan insgesamt 118 mg prismatische Kristalle, Smp. 214–217° bzw. 211–214°, lieferte. Da sich diese im Dchr. als nicht ganz einheitlich erwiesen, wurde das gesamte Reaktionsprodukt über 10 g Kieselgel chromatographiert (Säule mit 0,5⁰/₁₀₀ Eisessig enthaltendem Chloroform bereitet; die Durchlaufmittel enthielten jeweils 0,5⁰/₁₀₀ Eisessig). Durch Eluieren mit 80 ml Chloroform-Methanol (99:1) wurden 135,2 mg Material erhalten, welches aus Aceton-Hexan insgesamt 88,8 mg prismatische Kristalle, Smp. 215–217° bzw. 213–214°, lieferte. Dieses Material zeigte im Dchr. noch immer Spuren von etwas polaren Verunreinigungen, welche sich durch präparative Dünnschichtchromatographie entfernen liessen. Auf diese Weise wurden schliesslich 72 mg prismatische Kristalle von 3-O-Acetyl-14-anhydro-17 α -strophanthidinsäure vom Smp. 225–227° erhalten. $[\alpha]_D^{24} = +107,5 \pm 2,1^\circ$; $M_D^{24} = +477,8 \pm 9^\circ$ (9,3 mg; $\alpha = +1,00^\circ$). IR.: 3500–2500 (sehr breit, O–H Streckschw. von >C-OH und -COOH); 3040 (schwach, Streckschw. von >C=C-H in $\Delta^{14,15}$); 2960, 2925, 2900, 2850 (C–H Streckschw. von $\text{-CH}_2\text{-}$ und -CH_3); 1775 (Schulter), 1745 (Schulter), 1715, 1695 (Schulter) (C=O Streckschw. von Butenolid, Acetat und -COOH); 1625 (>C=C< Streckschw.); 1442 (mit Schultern nach niedrigeren Frequenzen), 1368 (C–H Deformationsschw. von $\text{-CH}_2\text{-}$ und -CH_3); 1250 (C–O Streckschw. in Acetat und -COOH) cm⁻¹.

C₂₅H₃₂O₇ (444,51) Ber. C 67,55 H 7,26% Gef.⁵⁾ C 67,24 H 7,20%

Chlorverbindung ungesicherter Struktur (23)⁷⁾ durch längere Behandlung von 17 α -Strophanthidin (3) mit viel konz. Salzsäure. – 17 α -Strophanthidin (**3**) (2,00 g; Smp. 244–246°) wurde in 200 ml eiskalter konz. HCl gelöst. Die anfangs hellbraune, später olivgrüne Lösung wurde 68 Std. zwischen 0° und +5° gehalten, wobei sich ein leicht gelblicher kristalliner Niederschlag ausschied, welcher filtriert und mit kalter konz. HCl sowie mit Wasser gewaschen wurde. Ausbeute nach dem Trocknen über NaOH und P₂O₅: 1,422 g. Das Filtrat wurde mit Eiswasser auf 500 ml verdünnt und dann dreimal mit 100 ml Äthylacetat ausgezogen. Der Extrakt lieferte nach dem Waschen mit 2N Soda und ges. NaCl-Lösung sowie anschliessendem Verdampfen des Lösungsmittels 0,462 g eines gelben Schaums. Der letztere erwies sich im Dchr. als ein aus mehreren Komponenten bestehendes Gemisch und wurde nicht weiter untersucht. Das erwähnte kristalline Material bestand nach dem Dchr. im wesentlichen aus *einem* Produkt. Es wurde in 150 ml Chloroform-Benzol (75:25) gelöst und über 70 g Florisil chromatographiert. Sämtliche Eluate (insges. 23 Fraktionen; je 150 ml Elutionsmittel) wurden im Dchr. geprüft. Die Fraktionen 1–5 stellten Gemische dar. Die durch Eluieren mit Chloroform-Benzol (80:20, 85:15, 90:10 und 95:5) sowie Chloroform erhaltenen Fraktionen 6–18 (Rückstände insges. 930 mg) ergaben sämtlich einen Hauptfleck mit dem gleichen Rf-Wert, begleitet von sehr geringen Verunreinigungen. Aus Methanol wurden Nadeln erhalten: a) 312 mg, Smp. 187–189°; b) 216 mg, Smp. 186–188°; c) 26 mg, Smp. 189–190°; d) 174 mg, Smp. 185–188° (Gesamtausbeute: 728 mg). Die vereinigten Fraktionen a

⁷⁾ In einem Vorversuch wurde die Chlorverbindung **23** in üblicher Weise [12] in äthanolischer Lösung mit Aluminiumamalgam behandelt. Beim Aufarbeiten ergaben sich farblose Nadeln vom Smp. 213–214°; $[\alpha]_D^{26} = +106,3 \pm 2,5^\circ$; gef.⁵⁾ C 76,26; H 8,79%. Das Produkt gab in Acetonlösung mit wässr. AgNO₃ langsam einen Niederschlag von AgCl. Das IR.-Spektrum war praktisch identisch mit demjenigen von **23**. In einem Dchr. besaßen das Reaktionsprodukt und **23** nahezu die gleichen Rf-Werte; nach Behandeln mit *p*-Toluolsulfonsäure zeigten jedoch im UV.-Licht **23** eine gelbe und das Reaktionsprodukt eine blaue Fluoreszenz. Möglicherweise stellte das erhaltene Produkt ein Gemisch dar, welches noch etwas **23** enthält und im wesentlichen eine Verbindung, welche durch hydrogenolytische Abspaltung des Chloratoms (C₂₂H₃₀O₃: Ber. C 77,15; H 8,83%) entstanden war.

und b ergaben nach erneutem Umkristallisieren 315 mg eines Produktes vom Smp. 191–193°, welches sich im Dchr. als völlig einheitlich erwies. Aus der Mutterlauge, vereinigt mit Fraktion d, liessen sich zusätzlich 260 mg reinsten Materials vom Smp. 190–191° gewinnen. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Methanol ergaben sich Nadeln vom Smp. 192–194°. Tetranitromethanprobe: negativ; LEGAL-Test: positiv. $[\alpha]_D^{23} = +78,9^\circ \pm 1,8^\circ$; $M_D^{23} = +298^\circ \pm 7^\circ$ (10,9 mg; $\alpha = +0,86^\circ$). UV.: $\lambda_{\max}^{C_2H_5OH} 208$ nm, $\epsilon = 17600$. IR.: ν_{\max}^{KBr} kein Aldehyd (siehe auch NMR.); 3400 (O–H Streckschw.); 3110 (C–H Streckschw. von >C=C<H in $\Delta^{20; 22}$); 3050 (C–H Streckschw. von >C=C<H in $\Delta^{14, 16}$); 2935, 2845 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1800, 1775 (Schulter), 1720 (>C=O Streckschw.); 1618 (>C=C< Streckschw.); 1440, 1382 (C–H Deformationsschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1050, 1035, 1015 (C–O– Streckschw.); 700 (C–Cl Streckschw.) cm^{-1} . NMR.: δ (ppm) 1,18 (3 H, C-18); 230–290 cps (1 H, *m*, 3 α -H bei 5 α -Konf.); 4,74 (2 H, *m*, C-21); 5,26 (1 H, *m*, C-15 Vinyl-H); 5,87 (1 H, *m*, C-22 Vinyl-H); kein Aldehydproton. Der nachstehende Analysenbericht bezieht sich auf drei separate Proben (Smp.: 188–190°; 191–193°; 192–194°).

$C_{22}H_{29}ClO_3$	Ber.	C 70,10	H 7,76	Cl 9,41%
(376,93)	Gef. ⁵⁾	„ 70,20; 69,35	„ 7,77; 7,74	„ 10,23%
	„ 4)	„ 69,13	„ 7,49	„ 9,75%

Acetat 24 (?) der Chlorverbindung ungesicherten Struktur. Eine Lösung der Chlorverbindung (**23**?) (70 mg; Smp. 187–190°) in einer Mischung von 0,7 ml Acetanhydrid und 0,7 ml Pyridin wurde 22 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach Zugabe von etwas Eis und 15 Min. Stehen wurde mit Wasser auf 20 ml verdünnt. Sodann wurden 0,8 ml konz. HCl zugefügt, viermal mit 20 ml Chloroform-Isopropanol (9:1) ausgezogen und der Extrakt mit 5-proz. HCl, 2*N* Soda und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Verdampfen des Lösungsmittels ergaben sich 79,9 mg eines farblosen Glases, welches sich im Dchr. als einheitlich erwies. Durch Kristallisieren aus Methanol wurden 40,7 mg des Acetats **24** (?) als Plättchen vom Smp. 150–151° erhalten. LEGAL-Test: positiv. $[\alpha]_D^{25} = +91,9^\circ \pm 2,6^\circ$; $M_D^{25} = +385^\circ \pm 11^\circ$ (7,7 mg; $\alpha = +0,71^\circ$). IR.: ν_{\max}^{KBr} kein freies OH; kein Aldehyd (siehe auch NMR.); 3050 (C–H Streckschw. von >C=C<H in $\Delta^{14, 15}$); 2940, 2920, 2860 (C–H Streckschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1788, 1745, 1720 (>C=O Streckschw. in Butenolidring und Acetat); 1622 (>C=C< Streckschw.); 1445, 1437 (C–H Deformationsschw. von $-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 1380, 1370 (C–H Deformationsschw. von $-\text{CH}_3$); 1255 (C–O– Streckschw. in Acetat); 1042, 1030, 1012 (C–O– Streckschw.); 695 (C–Cl Streckschw.) cm^{-1} . NMR.: δ (ppm) 1,19 (3 H, C-18); 2,02 (3 H, C-3 COCH_3); 4,73 (2 H, *m*, C-21); 5,25 (1 H, *m*, C-15 Vinyl-H); 270–340 cps (1 H, *m*, 3 α -H bei 5 α -Konf.); 5,85 (1 H, *m*, C-22 Vinyl-H); kein Aldehydproton. Der nachstehende Analysenbericht bezieht sich auf drei separate Proben (a, Smp. 151–152°; b, Smp. 150–151°; c, Smp. 149–150°).

$C_{24}H_{31}ClO_4$	Ber.	C 68,80	H 7,46	Cl 8,46%
(418,97)	Gef. ⁵⁾	„ 68,66 ^a ; 68,51 ^b	„ 7,42 ^a ; 7,27 ^b	„ 7,85% ^c

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. KUBOTA & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry 29, 342 (1964).
- [2] T. KUBOTA & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry 29, 351 (1964).
- [3] T. KUBOTA & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry 29, 345 (1964).
- [4] T. KUBOTA & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry 29, 357 (1964).
- [5] E. BLOCH & R. C. ELDERFIELD, J. org. Chemistry 4, 289 (1939).
- [6] V. N. GUPTA & M. EHRENSTEIN, Canad. J. Chemistry 46, 2607 (1968).
- [7] G. K. MAKARICHEV & N. K. ABUBAKIROV, Ž. obšč. Chim. 32, 2372 (1962).
- [8] W. A. JACOBS & A. M. COLLINS, J. biol. Chemistry 65, 491 (1925).
- [9] G. W. BARBER & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry 26, 1230 (1961); vgl. S. 1239, Fussn. 41.
- [10] J. BINKERT, E. ANGLIKER & A. VON WARTBURG, Helv. 45, 2122 (1962).
- [11] L. J. BELLAMY, «The Infra-red Spectra of Complex Molecules», John Wiley & Sons, Inc., New York 1964.
- [12] M. EHRENSTEIN & A. R. JOHNSON, J. org. Chemistry 11, 823 (1946).
- [13] G. R. DUNCAN, J. Chromatogr. 8, 37 (1962).