

- [7] a) *C. Djerassi*, «Optical Rotatory Dispersion, Applications to Organic Chemistry», McGraw-Hill Book Co. Inc., New York, Toronto, London 1960. b) *P. Crabbé*, «Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry», Holden-Day, San Francisco, London, Amsterdam 1965. c) *H. Rippberger*, Optische Rotationsdispersion und Circulardichroismus sowie ihre Anwendung in der organischen Chemie, *Z. f. Chemie* 6, 161–171 (1966).
- [8] a) *F. Kaiser, E. Haack & H. Spingler*, *Liebig. Ann. Chem.* 603, 75 (1957). b) *M. L. Lewbart, W. Wehrli, H. Kaufmann & T. Reichstein*, *Helv.* 46, 517 (1963). c) *G. R. Duncan, Ek. Weiss & T. Reichstein*, *Helv.* 48, 649 (1965).
- [9] *M. Spiteller-Friedmann & G. Spiteller*, Massenspektren von Steroiden, *Fortschr. chem. Forsch.* 12, (3) 439–537, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1969.
- [10] a) *R. Tschesche, P. Welzel & H.-W. Fehlhaber*, *Tetrahedron* 21, 1797 (1965). b) *U. Eppenberger, W. Vetter & T. Reichstein*, *Helv.* 49, 1505 (1966).
- [11] *H. K. Sauer, Ek. Weiss & T. Reichstein*, *Helv.* 48, 857 (1965); vgl. *Struktur in Helv.* 49, 1632 (1966).
- [12] *G. R. Duncan*, *J. Chromatogr.* 8, 37 (1962).

244. Weitere Cardenolide aus *Ch'an Su*

Über Krötengifte 37. Mitteilung¹⁾

von **Niklaus Höriger, Dobrila Živanov, Horst H. A. Linde und Kuno Meyer**

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

(28. IX. 70)

Summary. From the toad venom *Ch'an Su* digitoxigenin (I), periplogenin (IX), and sarmentogenin (XI) were isolated as well as the two new 14,15 β -epoxy-cardenolides III and VI which – regarding their steroid nucleus – are corresponding to cinobufotalin and marinobufagin, respectively.

In unserer letzten Arbeit dieser Reihe [1] berichteten wir u. a. über die Isolierung von 3 β -Suberoyl-14,15 β -epoxy-5 β ,14 β -card-20(22)enolid und 3-O-Suberoyl-digitoxigenin. Es gelang uns nun, auch das Genin des letzteren und drei weitere²⁾ Cardenolide aus *Ch'an Su* zu isolieren. Bei der weiteren chromatographischen Auftrennung der Mutterlaugenrückstände von Bufalin [3] bzw. von Cinobufotalin [4] und von Bufotalin [5] konnten Digitoxigenin (I) [6] bzw. die 14,15 β -Epoxycardenolide III und VI gewonnen werden. Periplogenin (IX) [7] und Sarmentogenin (XI) [8] wurden aus dem Neutralteil, der nach DC. zur Hauptsache Desacetylcinobufagin [9], Telocinobufagin [10], Gamabufotalin [11] und Hellebrigenin [12] enthielt, abgetrennt. Neben VI konnte im Dünnschichtchromatogramm Marinobufagin [13] [14] nachgewiesen werden. Auf seine Isolierung wurde verzichtet, da bereits *Kamano et al.* [15] Marinobufagin in *Ch'an Su* aufgefunden hatten. Die Strukturen von I, III, VI, IX und XI ergeben sich aus den in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Daten. Dass III und VI eine C(5)-HO-Gruppe besitzen, wurde durch Dehydrierung zur entsprechenden 3-Ketoverbindung und anschliessende Wasserabspaltung zu V bzw. VIII bewiesen. Die Daten von V und VIII sind ebenfalls in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst.

¹⁾ 36. Mitteilung siehe [1].

²⁾ Erste Isolierung von Cardenoliden aus *Ch'an Su* siehe [2].

Tabelle 1. *Smp.*, *Molekular-Ionen*, *Summenformeln*, *IR.*- und *UV.*-Daten

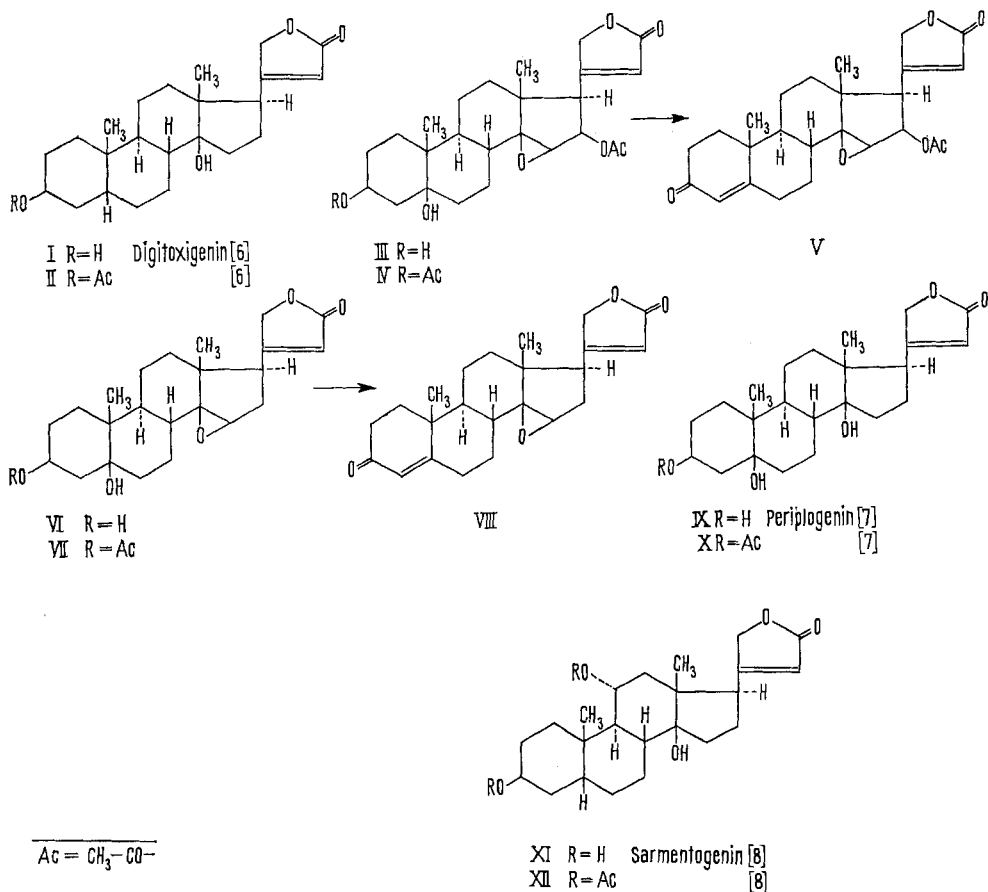
	<i>Smp.</i> gefunden	<i>M</i> ⁺	Summen- formel	Charakteristische IR.-Banden ^{a)} aufgenommen in $\text{C}^{\text{Hf}} \text{cm}^{-1}$	UV.-Daten $\lambda_{\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}}$ ϵ
I	Digitoxigenin	374	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$	1792 1746 1626	217 15830
II	3-O-Acetyldigitoxigenin			1792 1742 1626	
III	3 β , 5-Dihydroxy-14, 15 β -epoxy-16 β - acetoxy-5 β , 14 β -card-20 (22)-enolid			1785 S 1742 1622	213 15910
IV	3 β , 16 β -Diacetoxy-5-hydroxy-14, 15 β - epoxy-5 β , 14 β -card-20 (22)-enolid	488	$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_8$	1789 S 1745 1626	
V	3-Oxo-14, 15 β -epoxy-16 β -acetoxy- 5 β , 14 β -card-4, 20 (22)-dienolid	426	$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6$	1792 1748 1667 1621	219 15385 232 S 14790
VI	3 β , 5-Dihydroxy-14, 15 β -epoxy- 5 β , 14 β -card-20 (22)-enolid	388	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$	1789 1748 1626	214 15420
VII	3 β -Acetoxy-5-hydroxy-14, 15 β - epoxy-5 β , 14 β -card-20 (22)-enolid			1792 1751 1629	
VIII	3-Oxo-14, 15 β -epoxy-5 β , 14 β -card- 4, 20 (22)-dienolid	368	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$	1792 1751 1669 1626	237 13320
IX	Periplogenin	390	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$	1789 1748 1623	217 13840
X	3-O-Acetylperiplogenin			1789 1748 1623	
XI	Sarmentogenin	390	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$	1792 S 1742 1626 (in KBr)	218 13990
XII	3-O, 11-O-Diacetylsarmentogenin			1785 1748 / 1733 <i>dB</i> 1623	

^{a)} S = Schulter, *dB* = Doppelbande.

Tabelle 2. *Protonenresonanzsignale*^{a)} bei 60 MHz aufgenommen in CDCl₃ (XI in (CD₃)₂SO): Werte in ppm ± 0,025 (Tetramethylsilan = 0 ppm)

Substanz	C(21)-2H	C(22)-H	C(16)-αH	C(16)-β-Acetoxygruppe	C(15)-αH	C(11)-βH	C(11)-α-Acetoxygruppe	C(4)-H	C(3)-β-Acetoxygruppe	C(3)-αH	C(19)-3H	C(18)-3H
I	4,89 «DvD» (3+1,5)	5,86 T (1,5)							4,12 bS BH 7		0,96 S [0,965]	0,88 S [0,885]
II	4,89 «DvD» (3+1,5)	5,86 T (1,5)							2,03 S	5,08 bS BH 7	0,96 S [0,980]	0,88 S [0,885]
III	4,90 «D» (1,5)	5,83 T (1,5)	5,45 «D» (8,5)	2,01 S	3,60 bS BH 4					4,19 bS	0,99 S [1,015]	0,99 S [1,015]
IV	4,90 «D» (1,5)	5,83 T (1,5)	5,45 «D» (8,5)	2,01 S bzw. 2,08 S	3,62 bS BH 4				2,08 S bzw. 2,01 S	5,25 bS	1,01 S [1,030]	1,01 S [1,015]
V	4,90 «D» (1,5)	5,85 T (1,5)	5,39 «D» (8,5)	2,00 S	3,58 bS BH 3			5,74 bS			1,22 S [1,244]	1,04 S [1,072]
VI	4,77 «T» (2)	5,80 T (2)			3,45 bS BH 3					4,17 bS BH 8	0,99 S [1,010]	0,95 S [0,965]
VII	4,78 «DvD» (2,5+1,5)	5,80 T (2,5)			3,47 bS BH 3				2,09 S	5,25 bS	1,01 S [1,025]	0,95 S [0,965]
VIII	4,78 bS BH 5,5	5,81 bS			3,44 bS BH 3			5,74			1,26 S [1,244]	1,02 S [1,022]
IX	4,87 «T» (2)	5,87 T (2)								4,17 bS BH 8	0,95 S [0,965]	0,88 S [0,895]
X	4,90 AB Teil des ABX	5,89 T							2,08 S	5,22 bS BH 8	0,97 S [0,980]	0,88 S [0,895]
XI	4,92 bS BH 4	5,94 bS BH 3,5			3,48 bS					3,87 bS	0,96 S [0,970]	0,77 S [0,780]
XII	4,84 «T» (1,5)	5,85 T (1,5)			~5		1,95 S		2,04 S	~5	1,04 S [1,057]	0,95 S [0,943]

^{a)} D = Dublett, DvD = Dublett von Dublett, S = Singulett, T = Triplett, b = breit, BH = Signalbreite bei halber Höhe in Hz, () Aufspaltung(en) in Hz, □ berechneter Wert für die C(18)- bzw. C(19)-3H-Protonen nach [16].



Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit und den Herren Dr. W. Vetter, B. Meier und W. Meister (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel) für die Aufnahme und Hilfe bei der Interpretation der Massenspektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben. – Alle *Smp.* wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$.

Abkürzungen: Ac = CH₃CO-, Ä = Diäthyläther, Alk = Äthanol, Bz = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, DC. = Dünnschicht, Dünnschichtchromatographie bzw. dünn-schichtchromatographisch, E = Essigsäure-äthylester, Fr. = Fraktion(en), Ipä = Isopropyläther, Ipalk = Isopropylalkohol, SiO₂ = Kieselgel (zur Säulenchromatographie «Merck» 0,05–0,2 mm; für DC. und PDC. «Camag» D 5 mit 0,5% Leuchtpigment ZS Super «Riedel de Haën»), LMG. = Lösungsmittelgemisch, MeOH = Methanol, ML. = Mutterlaugenrückstände, MPL. = präparative Dünnschichtplatten (100 × 20 cm), PDC. = präparative Dünnschichtchromatographie(n), Pe = Petroläther, Pl. = präparative Dünnschichtplatten (20 × 20 cm), Py = Pyridin, SC.* = Säulenchromatographie (siehe exper. Teil von [2]), W = Wasser, Z. = Zone(n).

DC.: Zur Sichtbarmachung der Substanzen wurde nach Besprühen mit konz. H₂SO₄-Alk-(1:1) auf etwa 130–150° erhitzt. Die Flecke wurden bei Tageslicht und im UV.-Licht (Universal-UV.-Lampe «Camag», Typ TL 900 bei Schaltung 254 nm und 350 nm) ausgewertet. -PDC.: Schichtdicke

0,5 mm; Markierung der gewanderten Substanzen im UV.-Licht (bei Schaltung 254 nm) oder nach Besprühen mit W; Extraktion der abgeschabten SiO₂-Schichten mit Chf-Alk-(1:1).

In den PDC. sind die extrahierten Z. nach abnehmendem Rf.-Wert numeriert.

Analytisches: Die Molekulargewichte wurden massenspektroskopisch mit einem MS9-Massenspektrometer der Firma AEI bei etwa 70 eV und mit Direkteinlass bestimmt.

Isolierung von Digitoxigenin (I). Die Gruppe der Eindampfrückstände der in erster Linie Bufalin enthaltenden Fr. der beiden Gross-Chromatographien (34 g) (siehe exper. Teil 2 und 3 von [17]) gaben aus MeOH 14,3 g kristallines Roh-Bufalin. Die ML. wurden durch Säulenchromatographie weiter aufgetrennt; dabei wurden Resibufagin [15] [17] und 19-Oxocinobufagin [17] erhalten. Die 14,3 g Roh-Bufalin wurden nochmals aus MeOH umkristallisiert und gaben 11,2 g nach DC. einheitliches Bufalin. Die ML. (3,1 g) dieser Kristallisation und die bufalinhaltigen Fr. der Säulen-Chromatographie (1,4 g Eindampfrückstände) sowie die ML. der Fr. 25–48 (2,03 g) aus SC.* 10 [2] wurden vereinigt (total 6,53 g) und gaben aus MeOH weitere 2,37 g kristallines Bufalin. Dessen ML. (4,16 g), die unter anderem I enthielten, wurden in SC.* 11 (s. Tab. 3) und anschliessend durch PDC. 26–28 weiter aufgetrennt.

Tabelle 3. SC.* 11: Auftrennung von Bufalin-ML.
(4,16 g) an 400 g SiO₂ (Säule ø 3,9 cm)

Fr.	LMG. 40 ml/Fr.	Eindampfrückstand	
		Menge (mg)	DC. Chf-AcOH-(497:3), Chf-MeOH-(49:1)
1–105	E-Cy-(2:3)	380	Substanzen Rf. > Cinobufagin [18]
106–130	E-Cy-(2:3)	100	Cinobufagin, Substanzen Rf. > Cinobufagin
131–150	E-Cy-(2:3)	100	Cinobufagin, Substanzen Rf. > Cinobufagin, Substanz Rf. < Cinobufagin > Bufalin
151–165	E-Cy-(2:3)	130	Resibufogenin [13] [19], Substanz Rf. < Cinobufagin > Bufalin
166–179	E-Cy-(2:3)	580	Bufalin
180–195	E-Cy-(2:3)	620	Bufalin, Spur I
196–220	E-Cy-(2:3)	540	Bufalin, wenig I
221–260	E-Cy-(2:3)	90	Bufalin, I
261–300	Chf-MeOH-(13:7) + 1% AcOH	770	Substanz Rf. < Bufalin > Cinobufotalin [4], Cinobufotalin, Bufotalin [5], Substanzen Rf. < Bufotalin

PDC. 26: 540 mg aus Fr. 196–220 von SC.* 11, 5 MPL., System: Ä-E-Pe-(3:1:1) 2× entwickelt. – 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 30 mg Bufalin, I; b) äusserer Zonenteil, 47 mg Bufalin, Spur I.

PDC. 27: 30 mg 1. Z. von PDC. 26 und 90 mg aus Fr. 221–260 von SC.* 11, 6 Pl., System: Chf-AcOH-(497:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 48 mg I (roh).

PDC. 28: 48 mg 1. Z. von PDC. 27, 2 Pl., System: Cy-An-(7:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 37 mg I, aus E-Cy 23 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 241–249°. Vergleich mit Digitoxigenin (I) vom Smp. 254–257°: IR.-NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. (Chf-MeOH-(99:1) 2× entwickelt) nur ein Fleck, Misch-Smp. 241–256°.

Acetylverbindung II: Die ML. (14 mg) und 12 mg Kristalle von I aus der 1. Z. von PDC. 28 wurden in Py-Ac₂O 12 Std. bei 37° acetyliert und in PDC. 29 gereinigt.

PDC. 29: 26 mg II (roh), 1 Pl., System: Chf-MeOH-(99:1). – 1. Z.: 15 mg II, aus An-Ä 8 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 216–226°. Vergleich mit 3-O-Acetyldigitoxigenin (II) vom Smp. 222 bis 229°: IR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-MeOH-(99:1)] nur ein Fleck, Misch-Smp.: 218–229°.

Isolierungen von III und VI. Die ML. der Kristallisate aus den Fr. 69–78 (1,4 g), die Eindampfrückstände der Fr. 79–90 (11,80 g), die ML. der Kristallisate aus den Fr. 91–115 (3,31 g) und die Eindampfrückstände der Fr. 116–135 (0,37 g) aus SC.* 10 [2] (total 16,88 g) wurden vereinigt. Aus An 9,1 g Kristallgemisch aus etwa gleichen Teilen Cinobufotalin und Bufotalin. Die ML. (7,78 g) wurden in SC.* 12, (s. Tab. 4) und durch PDC. 30–33 und 35–38 weiter aufgetrennt.

PDC. 30: 150 mg aus Fr. 177–215 von SC.* 12, 6 Pl., System: Ä 5× entwickelt, – 1. Z.: 16,5 mg III, Spur Cinobufotalin. 2. Z.: 10 mg III, Cinobufotalin, 2 Substanzen von Rf. \cong III.

PDC. 31: 430 mg aus Fr. 216–243 und 110 mg aus Fr. 177–215 von SC.* 12, 5 MPl., System: Ä-E-Pe-(3:1:1) 2× entwickelt. – 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 110 mg III, VI, Spur Cinobufotalin,

Tabelle 4. SC.* 12: Auftrennung der Cinobufotalin- und Bufotalin-ML. (7,78 g) an 500 g SiO₂ (Säule \varnothing 2,7 cm)

Fr.	LMG. 40 ml/Fr.	Eindampfrückstand	
		Menge (mg)	DC. Cy-Ipalk-(7:3), Chf-MeOH-(19:1), Cy-An-(3:2) 2× entwickelt
1–65	Cy-Ipalk-(1:4)	260	Substanzen Rf. < Bufalin, Spur Bufalin
66–85	Cy-Ipalk-(1:4)	116	unbekannte Substanz (Smp. 175–177°) [2], Oleandrogenin [20]
86–109	Cy-Ipalk-(1:4)	260	Bufotalin, unbekannte Substanz (Smp. 175 bis 177°)
110–118	Cy-Ipalk-(1:4)	800	Bufotalin, wenig Cinobufotalin, unbekannte Substanz (Smp. 175–177°)
119–139	Cy-Ipalk-(1:4)	1670	Bufotalin (wenig), Cinobufotalin, Marino- bufagin
140–151	Cy-Ipalk-(1:4)	650	Cinobufotalin, Marinobufagin
152–166	Cy-Ipalk-(1:4)	350	Cinobufotalin, Marinobupalin
167–176	Cy-Ipalk-(1:4)	150	Cinobufotalin, Spur III, Marinobufagin, Substanzen Rf. < Marinobufagin
177–215	Cy-Ipalk-(1:4)	330	Cinobufotalin, III, Substanzen Rf. < III
216–243	Cy-Ipalk-(1:4)	430	Cinobufotalin, III, VI, Substanzen Rf. < III und VI
244–260	Cy-Ipalk-(1:4)	340	Substanzen Rf. < III und VI
261–310	Chf-MeOH-(13:7) + 1% AcOH	465	Substanzen Rf. < III und VI

2 Substanzen von Rf. \cong III; b) äusserer Zonenteil, 49 mg III, VI, Spur Cinobufotalin, 2 Substanzen von Rf. \cong III.

PDC. 32: 110 mg 1. Z. a) von PDC. 31, 5 Pl., System: Chf-AcOH-(497:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 47 mg III, 2 Substanzen von Rf. \cong III. 2. Z. a) mittlerer Zonenteil, 3 mg VI (roh); b) äusserer Zonenteil, 5 mg III, VI.

PDC. 33: 49 mg 1. Z. b) von PDC. 31, 2 Pl., System: Chf-AcOH-(497:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 13 mg VI, aus E-Cy 9 mg Kristalle (prismatische Plättchen) vom Smp. 200–221°. 2. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 4 mg III, 2 Substanzen von Rf. \cong III; b) äusserer Zonenteil, 3 mg III, VI, 2 Substanzen von Rf. \cong III.

Acetylverbindung VII: Die 8 mg der 2. Z. (a + b) von PDC. 32, die ML. (4 mg) der 1. Z. und die 3 mg der 2. Z. b) von PDC. 33 (total 15 mg) wurden in Py-Ac₂O 2 Std. bei 80° acetyliert und in PDC. 34 gereinigt.

PDC. 34: 15 mg u. a. VII, 2 Pl., System: Chf-Me-OH(99:1). – 1. Z.: 5 mg VII, aus MeOH-Ä 1,5 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 203–210°.

PDC. 35: 16,5 mg 1. Z. von PDC. 30, 1 Pl., System: Pe-An-(7:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 7 mg III, Spur Substanz von Rf. \cong III.

PDC. 36: 7 mg 1. Z. von PDC. 35, $\frac{1}{2}$ Pl., System: Ipalk-Cy-(3:7). – 1. Z.: 3 mg III, amorph, nach DC. im gleichen System einheitlich.

PDC. 37: 47 mg 1. Z. von PDC. 32 und 10 mg 2. Z. von PDC. 30, 3 Pl., System: Pe-An-(7:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 26 mg III, Spur Cinobufotalin, Substanz von Rf. \cong III.

PDC. 38: 26 mg 1. Z. von PDC. 37, 2 Pl., System: Ä-E-Pe-(3:1:1) 2× entwickelt. – 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 20 mg III, Substanz von Rf. \cong III (Gemisch 1:1); b) äusserer Zonenteil, 13 mg Substanz von Rf. \cong III, Spur III.

Acetylverbindung IV: 10 mg der 1. Z. a) von PDC. 38 wurden in Py-Ac₂O 12 Std. bei 37° acetyliert und in PDC. 39 getrennt.

Tabelle 5. SC.* 13: *Auftrennung des Neutrallteils* (23,6 g) (siehe exper. Teil von [1]) an 2 kg SiO₂ (Säule Ø 7 cm)

Fr.	LMG. Fr. 1–68: 250 ml/Fr. Fr. 69–783: 40 ml/Fr.	Eindampfrückstand	
		Menge (mg)	DC. Chf-MeOH (24:1), (93:7), (9:1)
1–24	Chf	–	
25–68	Chf-MeOH-(49:1)	–	
69–71	Chf-MeOH-(49:1)	100	Suberoylmethylestergemisch
72–73	Chf-MeOH-(49:1)	320	Suberoylmethylestergemisch
74–75	Chf-MeOH-(49:1)	160	Suberoylmethylestergemisch, Cinobufotalin
76–78	Chf-MeOH-(49:1)	150	Cinobufotalin
79–95	Chf-MeOH-(49:1)	110	Cinobufotalin
96–144	Chf-MeOH-(24:1)	120	Cinobufotalin, Bufotalin
145–177	Chf-MeOH-(24:1)	230	Cinobufotalin, Bufotalin, unbekannte Substanz Rf. < Bufotalin
178–188	Chf-MeOH-(24:1)	110	Cinobufotalin, Bufotalin, Arenobufagin [22], unbekannte Substanz Rf. < Bufotalin
189–209	Chf-MeOH-(24:1)	220	Cinobufotalin, Bufotalin, Arenobufagin [22], unbekannte Substanz Rf. < Bufotalin
210–237	Chf-MeOH-(47:3)	240	Arenobufagin, Desacetylcinobufagin
238–294	Chf-MeOH-(47:3)	460	Arenobufagin, Desacetylcinobufagin
295–307	Chf-MeOH-(47:3)	150	Desacetylcinobufagin, Substanzen Rf. \cong
308–322	Chf-MeOH-(47:3)	260	Desacetylcinobufagin, Telocinobufagin
323–347	Chf-MeOH-(47:3)	600	Desacetylcinobufagin, Substanzen Rf. \cong
348–390	Chf-MeOH-(47:3)	534	Desacetylcinobufagin, Telocinobufagin
391–416	Chf-MeOH-(47:3)	4800	Desacetylcinobufagin, Substanzen Rf. \cong
417–428	Chf-MeOH-(47:3)	2590	Desacetylcinobufagin, Telocinobufagin
429–446	Chf-MeOH-(47:3)	1730	Telocinobufagin, wenig Desacetylcinobufagin
447–461	Chf-MeOH-(47:3)	327	Telocinobufagin, IX, Hellebrigenin, Gamabufotalin
462–478	Chf-MeOH-(47:3)	1460	Spur Telocinobufagin, IX, Hellebrigenin, Gamabufotalin
479–491	Chf-MeOH-(47:3)	1500	Hellebrigenin, Gamabufotalin
492–552	Chf-MeOH-(47:3)	3537	Gamabufotalin
553–621	Chf-MeOH-(47:3)	2091	Gamabufotalin
622–664	Chf-MeOH-(22:3)	235	Gamabufotalin, XI, Desacetylcinobufotalin [9]
665–691	Chf-MeOH-(22:3)	170	Gamabufotalin, XI, Desacetylcinobufotalin [9]
692–704	Chf-MeOH-(22:3)	85	wenig Gamabufotalin, XI, Desacetylcinobufotalin
705–783	Chf-MeOH-(13:7) + 1% AcOH	420	Desacetylcinobufotalin, Substanzen Rf. < Desacetylcinobufotalin

PDC. 39: 10 mg u.a. IV, 1 Pl., System: Ipalk-Cy-(3:7). – 1. Z.: 4 mg IV, aus MeOH-Ä 2 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 226–231°. 2. Z.: 5 mg unbekannte Substanz, Spur IV.

V durch Dehydrierung von III und anschließende Wasserabspaltung. Eine Lösung von 10 mg der 1. Z. a) von PDC. 38 in 0,5 ml An wurde bei 0° mit 1 Tropfen *Kiliani*-Lösung [21] versetzt. Nach 10 Min. wurden 0,5 ml MeOH und 0,5 ml W zugefügt, hierauf wurde im Vakuum konzentriert,

mit Chf $3 \times$ ausgeschüttelt, mit W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in 2 ml AcOH 2 Std. auf 95° erhitzt, das AcOH im Vakuum entfernt, der Rückstand in Bz aufgenommen, erneut eingedampft ($3 \times$) und in PDC . 40 aufgetrennt.

PDC. 40: Reinigung von V (roh), 1 Pl., System: Ä-E-Pe -(3:1:1) $2 \times$ entwickelt. – 1. Z.: 3,5 mg unbekannte Substanz. 2. Z.: 4 mg V , aus MeOH-Ä 1 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. $218\text{--}221^\circ$.

VIII durch Dehydrierung von VI und anschließende Wasserabspaltung. 5 mg der Kristalle von VI aus der 1. Z. von PDC . 33 wurden – analog wie oben bei V beschrieben – zu VIII umgesetzt und in PDC . 41 gereinigt.

PDC. 41: Reinigung von VIII (roh), $\frac{1}{3}$ Pl., System: Ä-E-Pe -(3:1:1) $2 \times$ entwickelt. – 1. Z.: 2 mg VIII , aus E-Cy 1 mg Kristalle (prismatische Nadeln) vom Smp. $237\text{--}248^\circ$.

Isolierung von IX und XI. Der Neutralteil (23,6 g) (siehe exper. Teil von [1]), der nach DC . $\text{Desacetylcinobufagin}$, Telocinobufagin , Hellebrigenin , Gamabufotalin und Spuren von $\text{Kork-säurehalbestern}$ enthielt, wurde mit ätherischem CH_2N_2 behandelt und in $\text{SC}^* 13$ aufgetrennt.

PDC. 42: 750 mg aus Fr. 417–428 aus $\text{SC}^* 13$, 5 MPl. , System: Ipä-MeOH -(9:1) $4 \times$ entwickelt. – 1. Z.: 26 mg IX , Telocinobufagin , Spur Hellebrigenin .

PDC. 43: 220 mg aus Fr. 429–446 von $\text{SC}^* 13$, 8 Pl., System: Ipä-MeOH -(9:1) $4 \times$ entwickelt. – 1. Z.: 9 mg IX (roh).

PDC. 44: 295 mg aus Fr. 447–462 von $\text{SC}^* 13$, 10 Pl., System: Ipä-MeOH -(9:1) $4 \times$ entwickelt. – 1. Z.: 24 mg IX (roh).

PDC. 45: 100 mg aus Fr. 462–478 von $\text{SC}^* 13$, 4 Pl., System: Ipä-MeOH -(9:1) $4 \times$ entwickelt. – 1. Z.: 13,7 mg IX (roh).

PDC. 46: 24 mg 1. Z. von PDC . 44, 1 Pl., System: Ä-E-Pe -(2:2:1) $3 \times$ entwickelt. – 1. Z.: 14 mg IX , aus E-Cy 6 mg Kristalle (nach DC . Spur Telocinobufagin enthaltend).

PDC. 47: 6 mg Kristalle der 1. Z. von PDC . 46, $\frac{1}{2}$ Pl., System: Ipä-MeOH -(9:1) $3 \times$ entwickelt. – 1. Z.: 5 mg IX , aus E-Cy 3 mg Kristalle (Nadelrosetten) vom Smp. $226\text{--}233^\circ$; Vergleich mit Periplogenin^3) (IX): IR .-Spektren identisch, Misch-DC . [Ipä-MeOH -(9:1) $3 \times$ entwickelt] nur ein Fleck.

PDC. 48: 9 mg 1. Z. von PDC . 43 und 13,7 mg 1. Z. von PDC . 45 (total 22,7 mg), 1 Pl., System: Ä-E-Pe -(2:2:1) $3 \times$ entwickelt. – 1. Z.: 17 mg IX , Telocinobufagin .

PDC. 49: 17 mg 1. Z. von PDC . 48 und 26 mg 1. Z. von PDC . 42., 2 Pl. System: Ipä-MeOH -(9:1) $3 \times$ entwickelt. – 1. Z.: 15 mg IX , wenig Telocinobufagin .

Acetylverbindung X. Die 15 mg der 1. Z. von PDC . 49 wurden in $\text{Py-Ac}_2\text{O}$ 12 Std. bei 37° acetyliert und in PDC . 50 gereinigt.

PDC. 50: 15 mg u.a. X , 1 Pl., System: Chf-MeOH -(49:1). – 1. Z.: 5 mg X , aus MeOH-Ä 2 mg Kristalle (Plättchen) vom Smp. $196\text{--}225^\circ$. Vergleich mit $3\text{-O-Acetylperiplogenin}^3$) (X): IR .-Spektren identisch, Misch-DC . [Chf-AcOH -(49:1) $2 \times$ entwickelt] nur ein Fleck.

PDC. 51: 170 mg aus Fr. 665–691 von $\text{SC}^* 13$, 7 Pl., System: Ipä-MeOH -(22:3) $3 \times$ entwickelt. – 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 64 mg XI , Substanz von $\text{Rf.} < \text{XI}$; b) äusserer Zonenteil, 11 mg XI , Gamabufotalin , Substanz von $\text{Rf.} < \text{XI}$.

Aus den 85 mg der Fr. 692–704 von $\text{SC}^* 13$ wurden aus Chf-MeOH 39 mg kristallines XI (roh) erhalten und in PDC . 52 gereinigt.

PDC. 52: 39 mg XI (roh), 2 Pl., System: Ipä-MeOH -(22:3) $3 \times$ entwickelt. – 1. Z.: 17 mg XI . 2. Z.: 10 mg XI , Spur Gamabufotalin .

PDC. 53: 64 mg 1. Z. a) von PDC . 51, 3 Pl., System: Ä-E-Pe -(2:2:1) $3 \times$ entwickelt. – 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 21 mg XI ; b) äusserer Zonenteil, 30 mg XI . 2. Z.: 11 mg XI (wenig), Substanz von $\text{Rf.} < \text{XI}$.

17 mg der 1. Z. von PDC . 52 wurden mit den 21 mg der 1. Z. a) von PDC . 53 vereinigt und gaben aus MeOH-An 16 mg Prismen vom Smp. $260\text{--}265^\circ$. Die 30 mg aus der 1. Z. b) von PDC . 53 gaben weitere 21 mg Prismen vom Smp. $256\text{--}261^\circ$. Vergleich mit Sarmentogenin^3): IR .-Spektren identisch, Misch-DC . [Ä-E-Pe -(2:2:1) $2 \times$ entwickelt] nur ein Fleck. *Acetylverbindung XII.* Die 21 mg Kristalle aus der 1. Z. b) von PDC . 53 und die 10 mg aus der 2. Z. von PDC . 52 wurden in $\text{Py-Ac}_2\text{O}$ bei 37° 12 Std. acetyliert und in PDC . 54 gereinigt.

³⁾ Wir danken Herrn Prof. *T. Reichstein*, Basel, herzlich für die Überlassung von Substanzproben.

PDC. 54: 31 mg XII (roh), $1\frac{1}{2}$ Pl., System: Chf-MeOH-(49:1). – 1. Z.: 20 mg XII, aus E-Cy 17 mg Nadeln vom Smp. 156–164°. Vergleich mit 3-O-, 11-O-Diacetylsarmentogenin⁸⁾ (XII): IR-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-MeOH-(49:1)] nur ein Fleck.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] N. Höriger, D. Živanov, H. H. A. Linde & K. Meyer, *Helv. 53*, 1993 (1970).
- [2] N. Höriger, H. H. A. Linde & K. Meyer, *Helv. 53*, 1503 (1970).
- [3] K. Meyer, *Helv. 32*, 1238 (1949).
- [4] F. Bernoulli, H. Linde & K. Meyer, *Helv. 45*, 240 (1962).
- [5] K. Meyer, *Helv. 32*, 1993 (1949).
- [6] F. Hunziker & T. Reichstein, *Helv. 28*, 1472 (1945).
- [7] P. Speiser & T. Reichstein, *Helv. 30*, 2143 (1947).
- [8] A. Katz, *Helv. 31*, 993 (1948).
- [9] J. P. Ruckstuhl & K. Meyer, *Helv. 40*, 1270 (1957).
- [10] K. Meyer, *Helv. 32*, 1593 (1949).
- [11] K. Meyer, *Helv. 32*, 1599 (1949).
- [12] J. Schmutz, *Helv. 32*, 1442 (1949).
- [13] W. E. Thiessen, *Chemistry & Ind. 1958*, 440.
- [14] H. Schröter, R. Rees & K. Meyer, *Helv. 42*, 1385 (1959).
- [15] Y. Kamano, H. Yamamoto, K. Hatayama, Y. Tanaka, M. Shinohara & M. Komatsu, *Tetrahedron Letters 1968*, 5669.
- [16] L. Gsell & Ch. Tamm, *Helv. 52*, 551 (1969); R. F. Zürcher, *Helv. 46*, 2054 (1963).
- [17] N. Höriger, H. H. A. Linde & K. Meyer, *Helv. 52*, 1097 (1969).
- [18] P. Hofer, H. Linde & K. Meyer, *Helv. 43*, 1955 (1960).
- [19] H. Linde & K. Meyer, *Helv. 42*, 807 (1959).
- [20] R. Tschesche, *Ber. deutsch. chem. Ges. 70*, 1554 (1937).
- [21] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc. 1946*, 39.
- [22] P. Hofer, H. Linde & K. Meyer, *Helv. 43*, 1950 (1960).

245. Endocyclische S_N -Reaktionen am gesättigten Kohlenstoff

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl und A. Eschenmoser

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

(3. X. 70)

Summary. Fig. 1 illustrates a definition of the terms *endocyclic* and *exocyclic* S_N -reactions, referring to intramolecular nucleophilic substitution processes that occur by an S_N2 -analogous mechanism.

Crossing experiments show that the methyl transfer I \rightarrow II (see scheme 1) does not follow the formally appealing mechanism of the endocyclic S_N -process III; the reaction proceeds intermolecularly under all conditions investigated. Kinetic measurements indicate that the methyl transfer XI \rightarrow XII (see scheme 3) occurs in a similar fashion. This behaviour is believed to follow from the preference of tetrahedral carbon for backside attack by the nucleophile in S_N2 -reactions.

The general experience, according to which intramolecular reaction paths over cyclic transition states with ring sizes of 5 or 6 are preferred to their intermolecular counterparts, is not to be extrapolated to S_N2 -reactions at tetrahedral carbon.

1) Eine ausführliche Beschreibung der in dieser Mitteilung erwähnten Versuche soll in *Helv.* erscheinen.