

- [4] S. Neukomm, *Oncologia* **10**, 107, 137 (1957).
 [5] S. Gabriel, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **17**, 1389 (1884).
 [6] L. Chardonens & H. Chardonens, *Helv.* **51**, 1998 (1968).
 [7] Ch. Weizmann, E. Bergmann & L. Haskelberg, *J. chem. Soc.* **1939**, 391; W. Deuschel, *Helv.* **34**, 2403 (1951).
 [8] W. Schroth & K. Schmidt, *Zeitschrift für Chemie*, **3**, 309 (1963); *Chem. Abstr.* **59**, 11 378 (1963).
 [9] K. Bernhauer & I. Skudrzyk, *J. prakt. Chem.* [2] **155**, 312 (1940).
 [10] F. Langer & F. Wessely, *Mh. Chem.* **86**, 887 (1955).
 [11] W. Dilthey, I. Thewalt & O. Trösken, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **67**, 1959, 1963 (1934).
 [12] *Organic Syntheses, Collective Volume III*, 807 (1955).

136. Zur Stereochemie der Epoxycardanolide (Isoгенеine¹⁾)

von A. F. Krasso²⁾, M. Binder und Ch. Tamm

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(24. III. 72)

Summary. The stereochemistry of the epoxycardanolides **8**, **21**, **24** and **33**, derived from digitoxigenin (**1**), digoxigenin (**15**), 3 β ,14,15 β -trihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolide (**23**) and gitoxigenin (**27**) respectively, is discussed on the basis of NMR. data. In the case of **1** and **15** the absolute configuration of the chiral centres C(20) and C(21) is assigned. Treatment of the cardenolides with KOH in methanol gave on dilution with methanol and subsequent acidification a number of acetal derivatives, the properties of which are described.

Einleitung. – Beim Behandeln von Digitoxigenin (**1**) mit Alkali wird ein Umlagerungsprodukt erhalten, dem auf Grund der Arbeiten von Jacobs & Gustus [1] sowie Windaus & Stein [2] die Struktur des 3 β -Hydroxy-14,21-epoxy-5 β ,14 β -

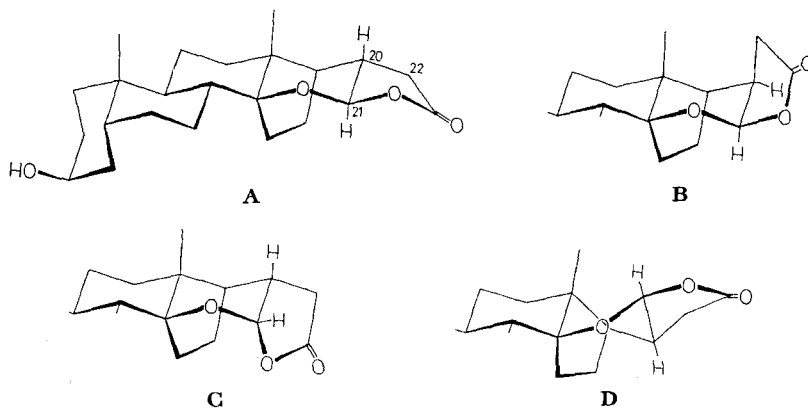


Fig. 1. Mögliche Konfigurationen von **8**

¹⁾ Mit Ausnahme der Trivialnamen Digitoxigenin, Digoxigenin und Gitoxigenin halten wir uns streng an die «IUPAC-IUB 1967 Revised Tentative Rules for Steroid Nomenclature», *Steroids* **13**, 277 ff. (1969).

²⁾ Jetzige Adresse: Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, 4002 Basel.

cardanolids (**8**) zukommt³⁾. Ungeklärt blieb die Konfiguration der in dieser Reaktion neu gebildeten Chiralitätszentren an C(20) und C(21). *Schindler & Reichstein* [4] diskutierten anhand einer Konformationsanalyse die möglichen Verknüpfungen an diesen beiden Atomen. Nach ihrer Auffassung ist von den in Fig. 1 dargestellten Möglichkeiten **A** am wahrscheinlichsten. Diese Zuordnung wurde ausschliesslich auf Grund sterischer Faktoren getroffen, da noch keine NMR.-Spektren zur Verfügung standen.

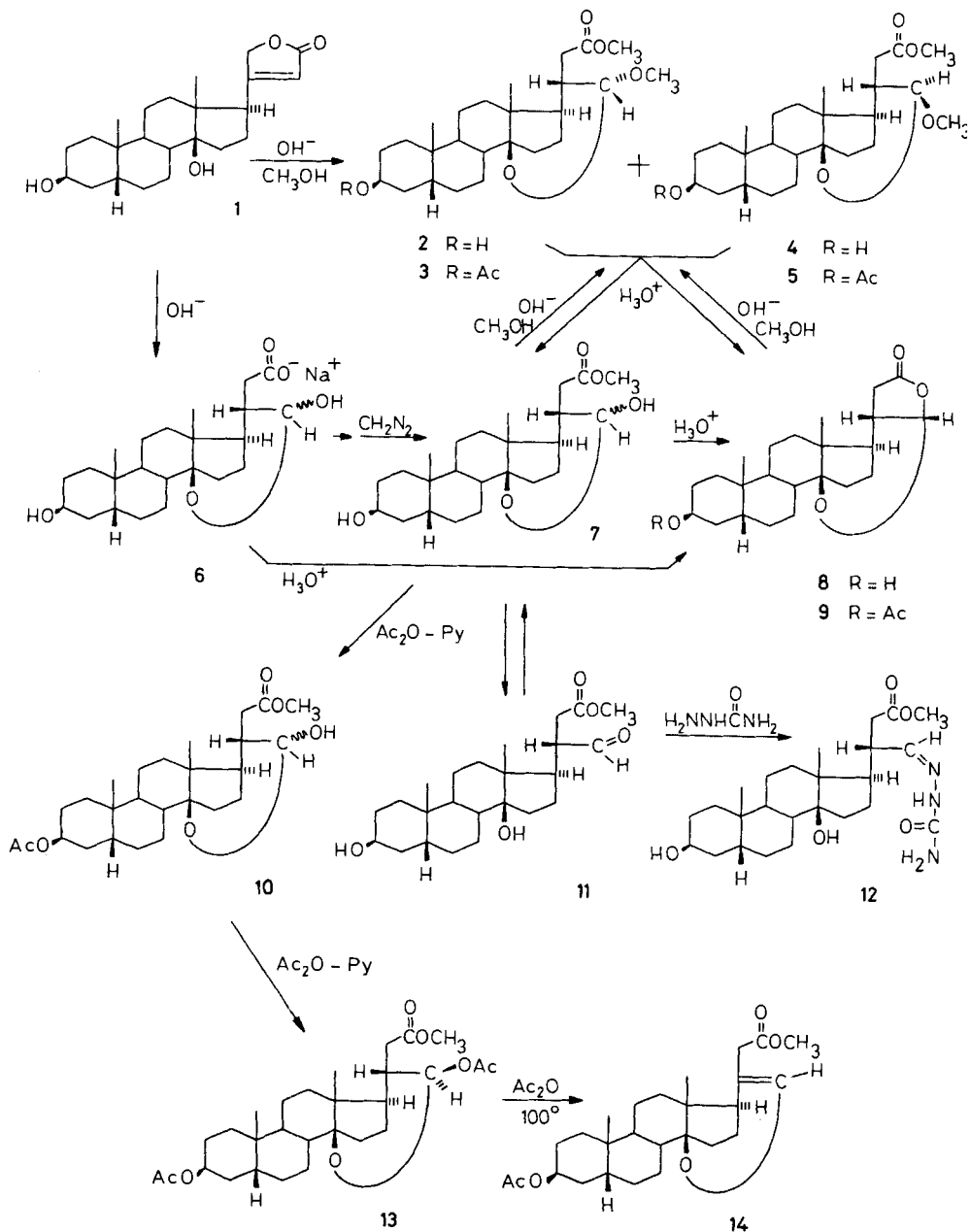
Kasturi, Pettit & Occolowitz [5] und *Pettit, Knight & Kasturi* [6] befassten sich ebenfalls mit dem 3 β -Hydroxy-14, 21-epoxy-5 β , 14 β -cardanolid (**8**), wobei die von *Schindler & Reichstein* [4] getroffene Zuordnung der Konfiguration an C(20) ohne weitere Beweise übernommen wurde. *Katzung et al.* [7] synthetisierten aus **1** die beiden an C(21) epimeren 3 β , 21-Dihydroxy-14, 21-epoxy-24-nor-5 β , 14 β -cholan-23-säureamide und die entsprechenden Lactame. Die Konfiguration an C(20) und C(21) wurde auf Grund von Modellbetrachtungen (und NMR.-Spektren) zugeordnet. Danach ist an C(20) die S-Konfiguration realisiert.

Das noch ungelöste Problem der absoluten Konfiguration von **8** an C(20) und C(21) nahmen wir zum Anlass, uns erneut mit dieser Verbindung und ihren Derivaten zu befassen. Wird bei der Umsetzung von Digitoxigenin (**1**) mit KOH in Methanol vor dem Ansäuern mit Methanol anstelle von Wasser verdünnt, lassen sich die Acetale **3** und **4**, die sich von der Cyclohalbacetalform von **7** ableiten, isolieren, die auf anderem Weg auch von *Kasturi et al.* [5] erhalten worden waren. Eine Analyse der NMR.-Spektren dieser Derivate und von **8** selbst erlaubte eine Zuordnung der Konfiguration an C(20) und C(21). In diesem Zusammenhang befassten wir uns auch mit der Reaktion von Digoxigenin (**15**), Gitoxigenin (**27**) und dem von uns kürzlich hergestellten 3 β , 14, 15 β -Trihydroxy-5 β , 14 β -card-20(22)-enolid (**23**) [8] sowie von 3 β , 14, 15 α -Trihydroxy-5 β , 14 α -card-20(22)-enolid mit KOH in Methanol. Die dabei anfallenden Verbindungen werden im folgenden beschrieben, wobei – soweit möglich – eine Zuordnung der Konfiguration vorgenommen wird.

1. Digitoxigenin (1). – Beim Behandeln von **1** mit NaOH in Methanol kann über das Na-Salz der 3 β , 21 ξ -Dihydroxy-14, 21 ξ -epoxy-24-nor-5 β , 14 β -cholan-23-säure (**6**) nach vorsichtigem Ansäuern und Behandeln mit Diazomethan deren Methylester **7**, oder nach Verdünnen mit Wasser und Ansäuern direkt das Epoxycardanolid **8** erhalten werden. Im Gegensatz zu den von *Katzung et al.* [7] hergestellten Lactam-Analoga liegt **8** ausschliesslich in *einer* der beiden möglichen an C(21) epimeren Formen vor. **7** dürfte in Lösung praktisch ganz in der Cyclohalbacetalform vorliegen, denn im NMR.-Spektrum in CDCl₃ ist kein Aldehyd-Proton sichtbar. Die Aldehydform **11** lässt sich als kristallines Semicarbazon **12** abfangen. Je nach Bedingungen konnte mit Acetanhydrid in Pyridin aus **7** das Monoacetylderivat **10** oder das Diacetylderivat **13** erhalten werden, welches nur in *einer* der beiden möglichen Konfigurationen entsteht. Längeres Erhitzen von **13** mit Acetanhydrid auf 100° führte durch Elimination der Acetoxygruppe an C(21) zum 3 β -Acetoxy-14, 21-epoxy-24-nor-5 β , 14 β -chol-20(21)-en-23-säure-methylester (**14**). Wird das alkalische Reaktionsgemisch von **1** vor dem Ansäuern mit Methanol verdünnt, entsteht anstelle von **8** ein Gemisch der beiden

³⁾ Zum Mechanismus dieser Reaktion vgl. *Lindig & Repke* [3].

Schema 1



Es bedeutet: Ac = CH_3CO
Py = Pyridin

Acetale **2** und **4** im Verhältnis 15:85, deren Trennung säulenchromatographisch gelang. Mit Acetanhydrid in Pyridin konnten beide Acetale in die entsprechenden 3-O-Acetyl-derivate **3** bzw. **5⁴** übergeführt werden. Das gleiche Gemisch der Acetale **2** und **4** wird auch aus dem Epoxyocardanolid **8**, dem Nor-cholansäureester **7** oder den reinen Acetalen **2** bzw. **4** erhalten, wenn diese wie oben beschrieben mit Alkali behandelt werden. Saure Hydrolyse der Acetale **2** und (oder) **4** führt zunächst zum Nor-cholansäureester **7**, dann zum Epoxyocardanolid **8** (vgl. Schema 1).

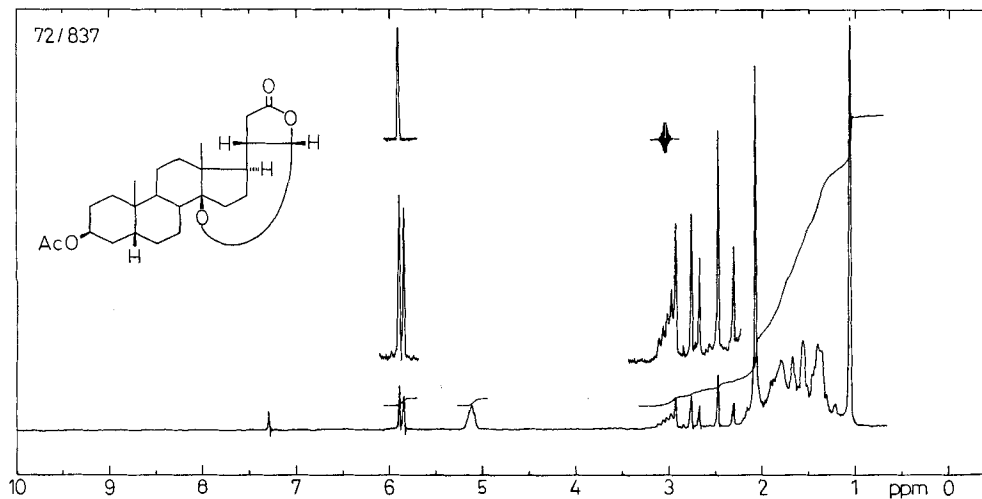


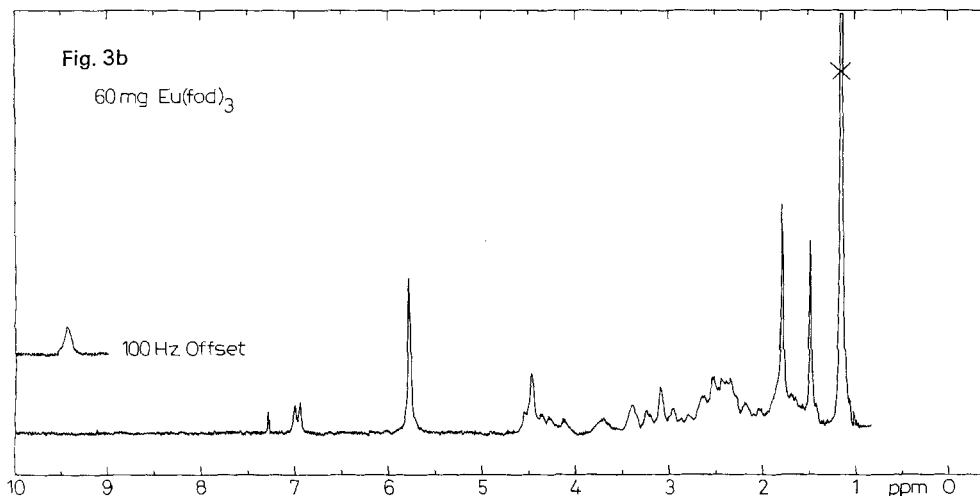
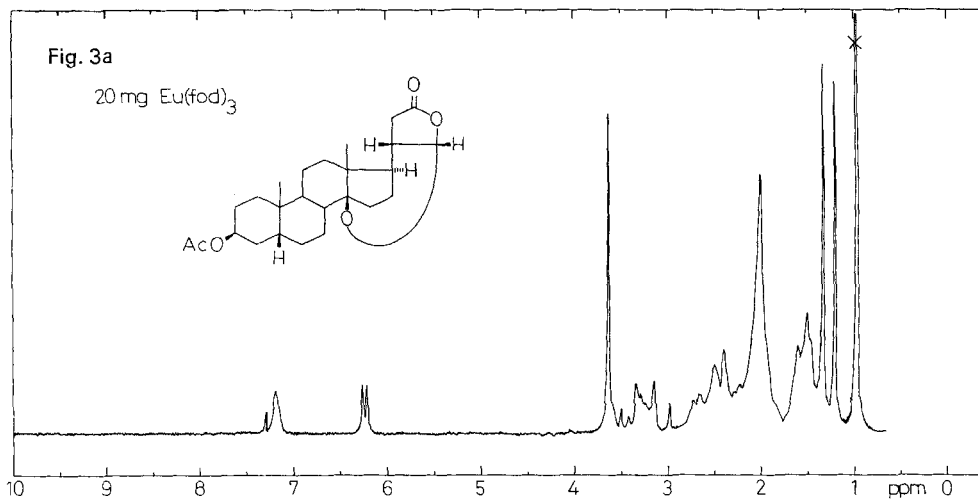
Fig. 2. 100-MHz-NMR.-Spektrum von **9** in CDCl_3

Das 100-MHz-NMR.-Spektrum⁵⁾ von **9** in CDCl_3 (vgl. Fig. 2) zeigt bei $\delta = 5,87$ ppm ein Dublett ($J = 5$ Hz), das dem C(21)-Proton entspricht, bei $\delta = 5,12$ ppm das Multiplett des 3α -Protons und zwischen $\delta = 3,5$ und $2,1$ ppm ein kompliziertes 10-Linien-Signal der 3 Protonen an C(20) und C(22). Durch Einstrahlen bei $\delta = 3,0$ ppm, was zum Kollabieren des Dubletts bei $\delta = 5,87$ ppm führte, konnte das C(20)-Proton lokalisiert werden. Das bei $2,4$ ppm zentrierte Dublett ist der rechte Teil des von den Protonen an C(22) gebildeten *AB*-Systems ($J_{gem} = -17$ Hz), während sich der linke Teil des Systems bei $\delta \approx 2,8$ ppm nicht mehr in einer Annäherung erster Ordnung (first order approximation) interpretieren lässt. Da die Signale dieser Protonen zu dicht beieinander liegen, liess sich das System durch Einstrahlung bei $\delta = 3,0$ bzw. $2,8$ ppm nicht auflösen. Ein Singulett bei $\delta = 2,08$ ppm entspricht der Acetyl-Methylgruppe an C(3), während die 18- und die 19-Methylgruppe als 6-Protonen-Singulett bei $\delta = 1,06$ ppm erscheinen.

Um die Kopplungsverhältnisse des *AB*-Systems an C(22) mit dem Proton an C(20) zu klären, versuchten wir, die Signale dieser Protonen durch Zusatz eines Verschie-

4) **3** und **5** wurden von *Pettit et al.* [5] aus **7** oder **8** mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol und anschließender Acetylierung dargestellt. Mit Ausnahme der opt. Drehung von **5** stimmten die analytischen Daten mit den von uns gefundenen überein (vgl. Exp. Teil, 2.11).

bungsreagens weiter voneinander zu trennen⁵⁾. Als Reagens wurde $\text{Eu}(\text{fod})_3$ ⁶⁾ verwendet, welches in Portionen von je 20 mg sukzessive zur Lösung von **9** (50 mg) in CDCl_3 zugegeben wurde. Fig. 3 zeigt das Spektrum von **9** nach Zusatz von 20, 60 bzw. 100 mg $\text{Eu}(\text{fod})_3$. Eine Auflösung des *ABC*-Systems war jedoch nicht möglich, da das Reagens bevorzugt mit der Carbonylgruppe der 3-Acetoxygruppe einen Komplex bildet, wodurch die Gerüstprotonen an C(4) und C(5) das *ABC*-System völlig überlagern. Ferner verbreiterten sich bei Zugabe grösserer Mengen $\text{Eu}(\text{fod})_3$ die Signale, so dass eine Interpretation nicht mehr möglich war.



⁵⁾ Dieses Spektrum sowie die unter $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -Zusatz⁶⁾ aufgenommenen NMR.-Spektren verdanken wir Herrn Dr. C. Pascual und Herrn E. Wullschlegler, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel.

⁶⁾ fod ist das Enolat-Ion von 1, 1, 1, 2, 2, 3, 3-Heptafluor-7, 7-dimethyl-octan-4, 6-dion.

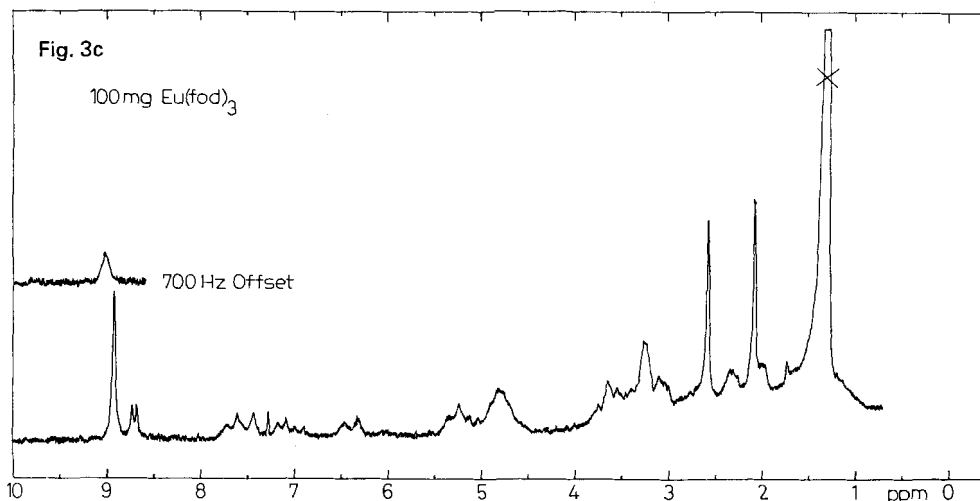


Fig. 3a, b, c. 100-MHz-NMR.-Spektrum von **9** nach Zusatz von $\text{Eu}(\text{fod})_3$
(X bedeutet die Protonen des Verschiebungsreagens)

Erfolgreich war dagegen der Versuch, das NMR.-Spektrum von **9** zu berechnen⁷⁾. Verwendet wurden dafür die aus dem 100-MHz-NMR.-Spektrum von **9** bekannten chem. Verschiebungen der 5 Protonen an C(17), C(20), C(21) und C(22), wobei die Werte für die Protonen an C(22) ungefähr geschätzt und der Wert für das C(17)-Proton in Analogie zu ähnlichen Verbindungen ($\delta = 2,0$ ppm) zugeordnet wurde. Die Kopplung des C(17)-Protons mit den C(16)-Protonen wurde vernachlässigt. Ebenfalls bekannt waren die Kopplungskonstanten $J_{20,21} = 5$ Hz und $J_{\text{gem}22} = -17$ Hz. Nun schätzten wir, anhand der *Dreiding*-Modelle der vier in Fig. 1 dargestellten möglichen Konfigurationen, die Diederwinkel und mit Hilfe der *Karplus*-Gleichung [9] die Kopplungskonstanten der betreffenden Protonen. Aus diesen Werten wurden die hypothetischen Spektren der Konfigurationen **A**, **B**, **C** und **D** berechnet und gezeichnet (vgl. Fig. 4). Das für Konfiguration **C** berechnete Spektrum ist mit dem in Fig. 2 dargestellten Spektrum von **9** identisch, während alle anderen Konfigurationen sich deutlich davon unterscheiden.

Auf Grund der kleinen Kopplungskonstante von nur 5 Hz zwischen den Protonen an C(20) und C(21) hatten wir bereits vorher die Konfigurationen **A** und **D**, in denen der Diederwinkel $\Phi_{20,21} \simeq 180^\circ$ beträgt, ausschliessen können. Möglichkeit **B** lässt sich nun ebenfalls ausschliessen, so dass wir der Verbindung **9** (und damit auch **8**) an den C-Atomen Nr. 20 und Nr. 21 die *S*-Konfiguration erteilen.

«Isodigitoxigenin» (**8**) ist also (20*S*, 21*S*)-3 β -Hydroxy-14, 21-epoxy-5 β , 14 β -cardanolid. Auf die Ebene der Ringe B, C und des Epoxidringes bezogen, bedeutet dies, dass die Protonen an C(20) und C(21) β -ständig sind. Da keine der in Schema 1 dargestellten Reaktionen C(20) berührt, scheint uns die Annahme gerechtfertigt, dass in allen Derivaten die Konfiguration an C(20) dieselbe ist wie in **8**.

⁷⁾ Diese Berechnungen wurden auf einem PDP-9-Computer im Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Basel von den Herren H. P. Huber, E. Wullschlegler und H. Zimmermann durchgeführt, denen wir an dieser Stelle dafür bestens danken.

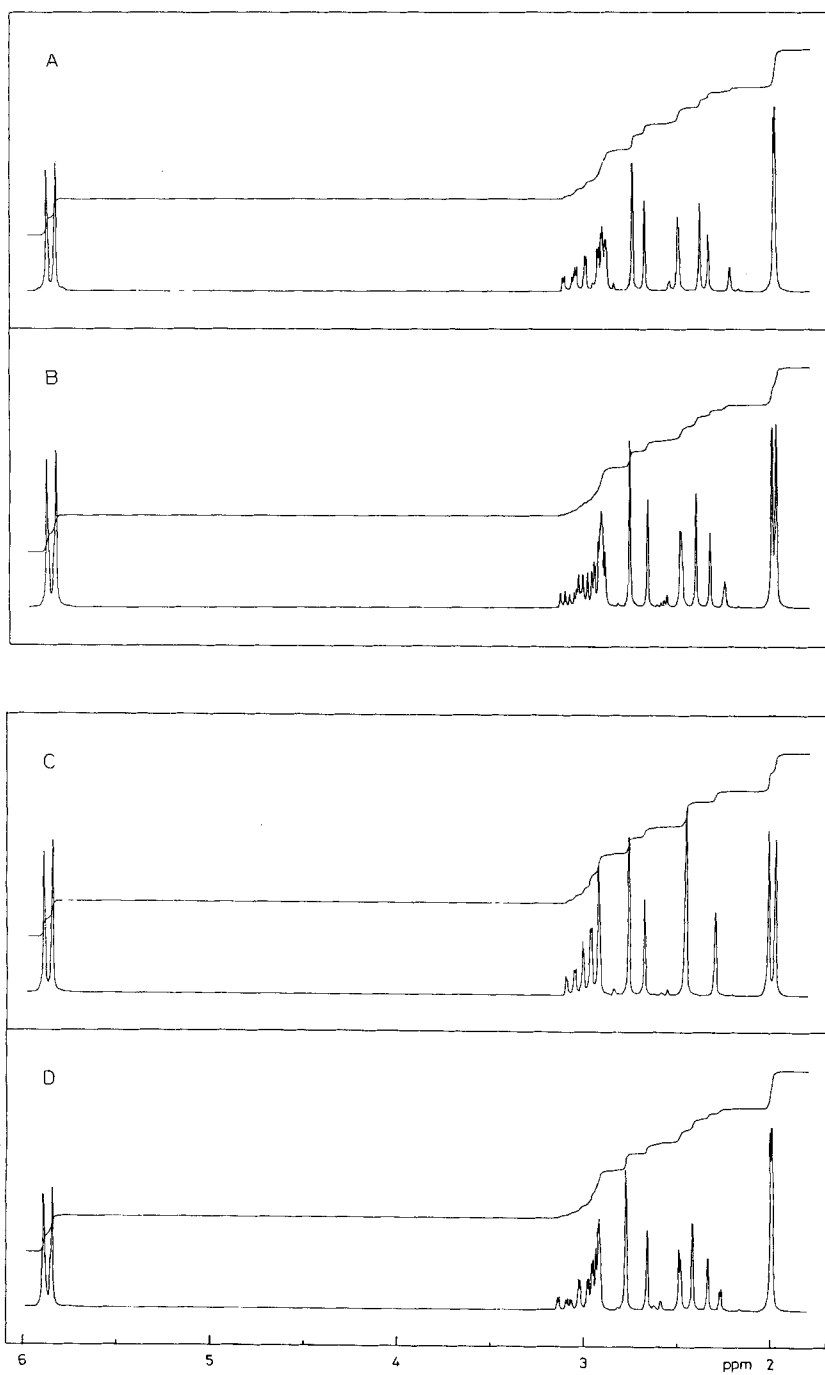


Fig. 4. Berechnete Spektren der 4 möglichen in Fig. 1 dargestellten Konfigurationen von 9 bzw. 8

Die Aufspaltung des C(21)-Protons geschieht in Acetal **2** mit $J = 5$ Hz, in Acetal **4** dagegen mit $J = 8$ Hz. Wir nehmen deshalb an, dass in **2** die CH_3O -Gruppe an C(21) α -ständig, in **4** dagegen β -ständig angeordnet ist. Die Diederwinkel zwischen den Protonen an C(20) und C(21) sind 40 bzw. 160°, was mit den gefundenen Kopplungen vereinbar ist.

Die beim Diacetylderivat **13** von **7** gefundene Kopplung von 9 Hz für das C(21)-Proton macht es wahrscheinlich, dass die Acetylgruppe an C(21) β -ständig angeordnet ist. Wie bei den Acetalen **2** und **4** scheint die äquatoriale Anordnung der Substituenten an C(21) bevorzugt zu sein. Die Acetylgruppe ist voluminöser als die Methoxylgruppe, was erklärt, dass das α -Acetylderivat nicht gefunden wird.

2. Digoxigenin (15). – Erwartungsgemäss beteiligt sich die β -ständige HO-Gruppe, deren Abstand zum Butenolidring grösser ist als derjenige der HO-Gruppe an C(14), nicht an der Reaktion. Das Epoxycardanolid **21**, das bereits von *Smith* [10] bereitet worden war, enthält wie bei **8** eine O-Brücke zwischen C(14) und C(21), was eindeutig durch chemische Reaktionen bewiesen ist. Die Annahme, dass die bei den Digitoxigeninderivaten durchgeführten Konfigurationsbetrachtungen auch hier zutreffen, wird durch die NMR.-Spektren von **22**, **16** und **18** gestützt. Das 100-MHz-NMR.-Spektrum⁸⁾ von **22** in CDCl_3 zeigt u.a. bei $\delta = 5,82$ ppm das Dublett des C(21)-Protons ($J_{20,21} = 5$ Hz), bei $\delta = 5,08$ ppm ein breites Multiplett (3 α -Proton) und bei $\delta = 4,84$ ppm ein doppeltes Dublett, das dem 12 α -Proton entspricht ($J_{11\alpha,12\alpha} = 5$ Hz; $J_{11\beta,12\alpha} = 11$ Hz). Das System der Protonen an C(20) ($\delta = 2,9$ ppm) und C(22) (22 β -Proton bei $\delta \approx 2,77$ und 22 α -Proton bei $\delta \approx 2,4$ ppm) entspricht dem bei **9** gefundenen. Die Kopplungen sind hier $J_{20,22\alpha} < 1$ Hz, $J_{20,22\beta} = 8$ Hz und $J_{gem22} = -16$ Hz. Damit dürfte für **21** die gleiche Stereochemie gelten wie für **8**.

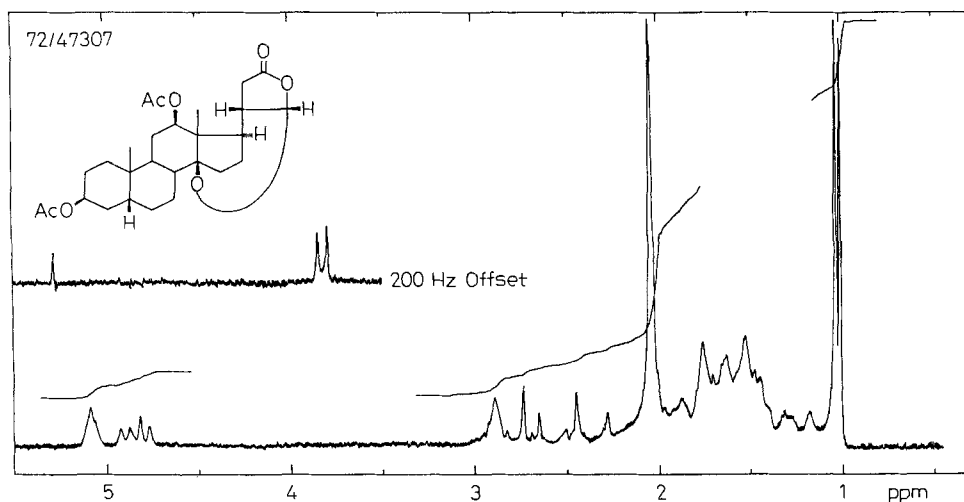
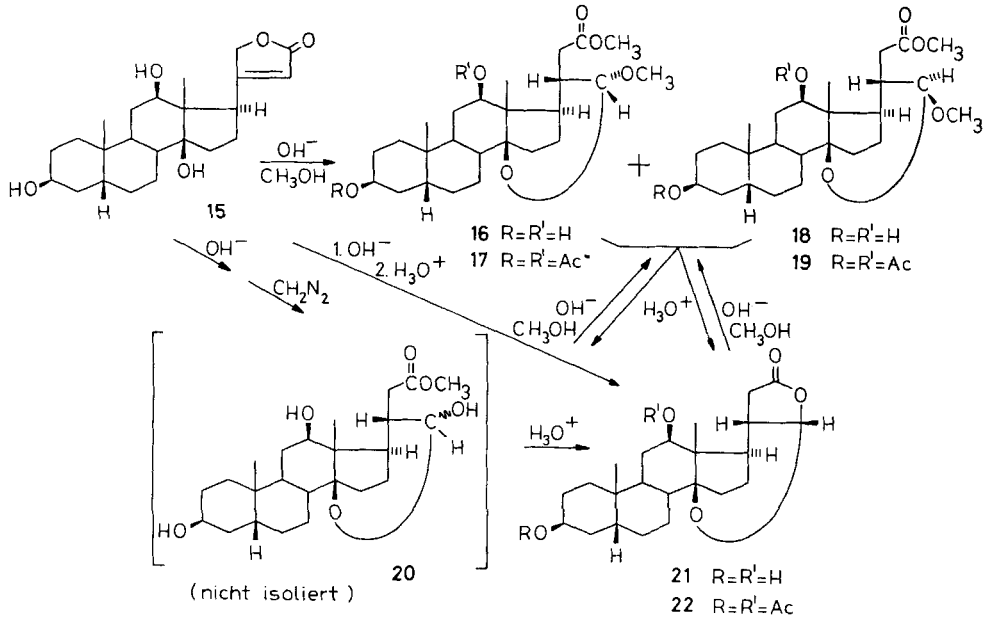


Fig. 5. 100-MHz-NMR.-Spektrum von **22** in CDCl_3

⁸⁾ Alle 100-MHz-NMR.-Spektren mit Ausnahme derjenigen von **9** verdanken wir Herrn Dr. G. Englert, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, 4002 Basel.

Die Acetale **16** bzw. **18** wurden im Verhältnis 25:75 erhalten (vgl. Schema 2). Wiederum ist die diäquatoriale Anordnung der Substituenten in 20- und 21-Stellung bevorzugt. Von **16**, **18** und **21** konnten mit Acetanhydrid in Pyridin jeweils die 3,12-Di-O-Acetylderivate **17**, **19** bzw. **22** bereitet werden. Ferner liessen sich die gleichen Umwandlungsreaktionen wie bei Digitoxigenin (**1**) beobachten. Der Epoxy-norcholansäureester **20** wurde hier nicht isoliert.

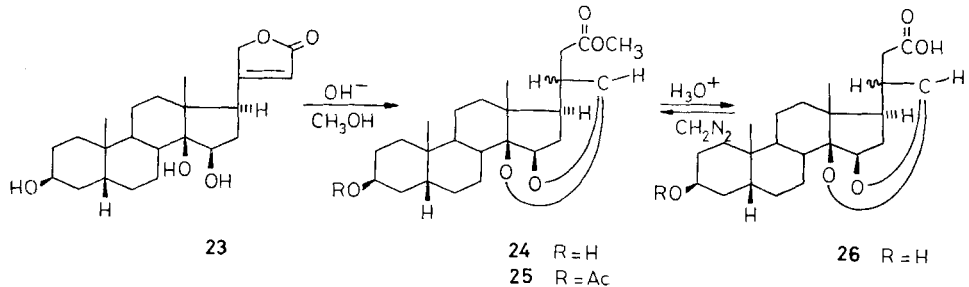
Schema 2



Es bedeutet: Ac = CH₃CO

3. 3β, 14, 15β-Trihydroxy-5β, 14β-card-20(22)-enolid (23). – Bei der Umsetzung von **23** mit KOH in Methanol wird nach Verdünnen mit Methanol ein einheitliches Produkt erhalten. Die Stellung der HO-Gruppen an C(14) und C(15) ist so günstig,

Schema 3



Es bedeutet: Ac = CH₃CO

dass beide sich an der Acetalbildung mit C(21) beteiligen. Wir erteilen dieser Verbindung die Struktur des (21 *R*)-3 β -Hydroxy-14, 21; 15 β , 21-diepoxy-24-nor-5 β , 14 β , 20 ξ -cholan-23-säure-methylesters (**24**), die durch das massenspektrometrisch gefundene Molekulargewicht von 404 gestützt wird. Mit Acetanhydrid in Pyridin konnte **24** in das 3-O-Acetylderivat **25** übergeführt werden, welches im IR.-Spektrum keine HO-Bande mehr zeigt. Energische basische oder saure Hydrolyse ergab die freie Norcholansäure **26**, wobei die Acetal-Gruppierung nicht angegriffen wurde (Schema 3).

Eine Zuordnung der Konfiguration auf Grund der NMR.-Daten an C(20) ist nicht möglich. Im 100-MHz-NMR.-Spektrum von **24** erscheint das Proton an C(21) bei $\delta = 5,4$ ppm als breites Singulett. Die Kopplung mit dem C(20)-Proton ist kleiner als 2 Hz. Die Diederwinkel zwischen den Protonen an C(20) und C(21) sind für die

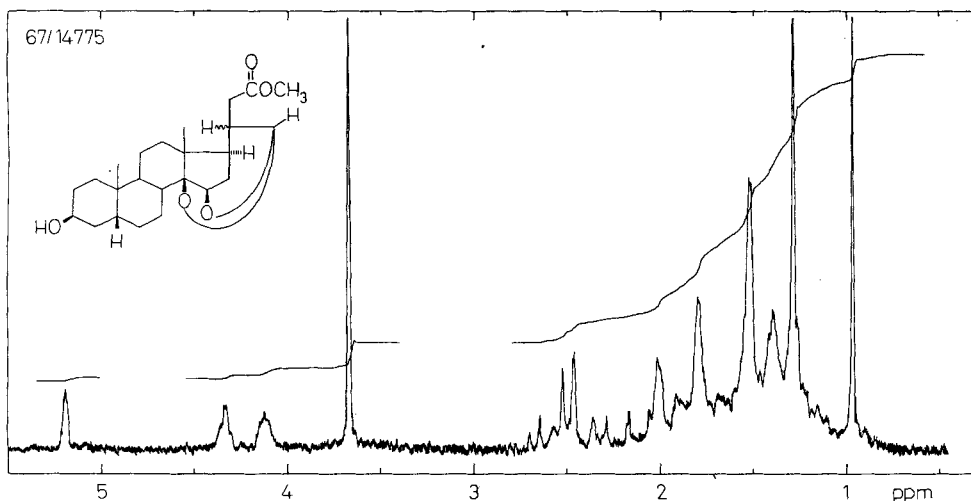


Fig. 6. 100-MHz-NMR.-Spektrum von **24** in CDCl_3

beiden möglichen Konfigurationen von C(20) gleich gross. Aus sterischen Gründen würden wir die in Fig. 7 dargestellte Konfiguration bevorzugen.

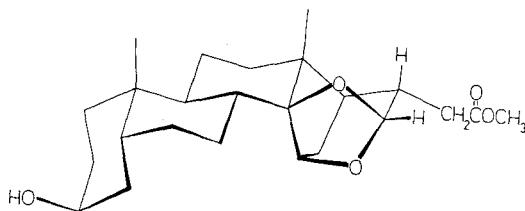


Fig. 7. Raumformel von **24**

Das isomere 3 β , 14, 15 α -Trihydroxy-5 β , 14 α -card-20(22)-enolid bildete erwartungsgemäss kein Epoxid. Hier wurden die beiden an C(20) epimeren 3 β , 14, 15 α -Trihydroxy-21-dimethoxy-24-nor-5 β , 14 α -cholan-23-säure-methylester erhalten, ferner ein Gemisch der 4 diastereomeren 3 β , 14, 15 α -Trihydroxy-21-methoxy-5 β , 14 α -cardanolid, welches nicht getrennt werden konnte.

4. Gitoxigenin (27). – Ebenso wie das von Digitoxigenin (**1**) abgeleitete Epoxy-cardanolid **8** wurde auch das Produkt der alkalischen Hydrolyse von Gitoxigenin (**27**) bereits von *Jacobs & Gustus* [11] [12] beschrieben. Der Verbindung kommt auf Grund experimenteller Daten die Struktur des $3\beta, 14$ -Dihydroxy- $16\beta, 21\xi$ -epoxy- $5\beta, 14\beta, 20\xi$ -cardanolids (**33**) zu, wobei die Stereochemie an C(20) und C(21) wiederum ungeklärt blieb. In Frage kommen die vier in Fig. 8 dargestellten Möglichkeiten.

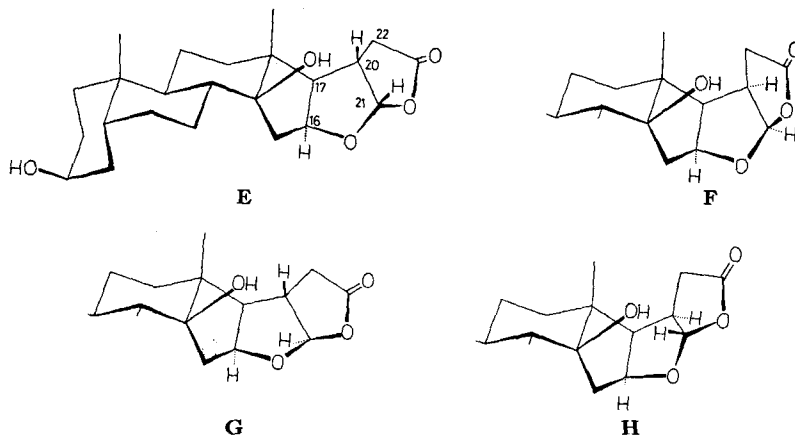


Fig. 8. Mögliche Konfiguration von **33**

Die NMR.-Spektren von **33** und **34** bestätigen die von *Jacobs & Gustus* vorgeschlagene Struktur und erlauben zugleich, die Konfigurationen **G** und **H** auszuschliessen. In beiden Konfigurationen beträgt der Diederwinkel zwischen den Protonen an C(20) und C(21) etwa 180° , was sich mit der gefundenen Kopplung von $J_{20,21} = 5$ Hz nicht vereinbaren lässt. Bei den Möglichkeiten **E** und **F** sind die Diederwinkel zwi-

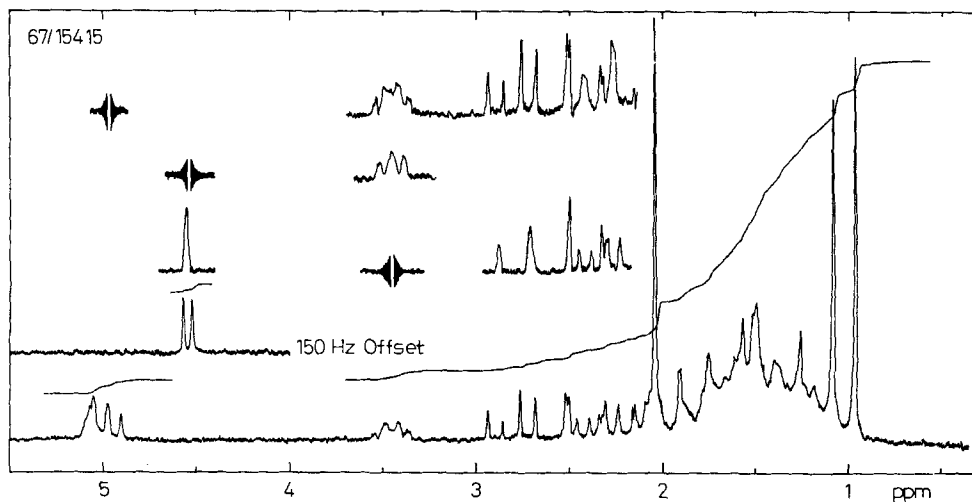


Fig. 9. 100-MHz-NMR.-Spektrum von **34** in CDCl₃

schen den koppelnden Protonen an den C-Atomen Nr. 15, 16, 17, 20, 21 und 22 gleich gross, so dass eine Entscheidung nicht getroffen werden kann. Aus den Modellen ist ersichtlich, dass auch die Anisotropie der C(23)-Carbonylgruppe keine Unterscheidung zwischen den Konfigurationen **E** und **F** erlaubt. Da in Konfiguration **F** eine starke sterische Hinderung zwischen C(18) und C(22) auftritt, halten wir es für wahrscheinlich, dass **33** in der Konfiguration **E** vorliegt und den Chiralitätszentren C(20) und C(21) damit die S-Konfiguration zukommt.

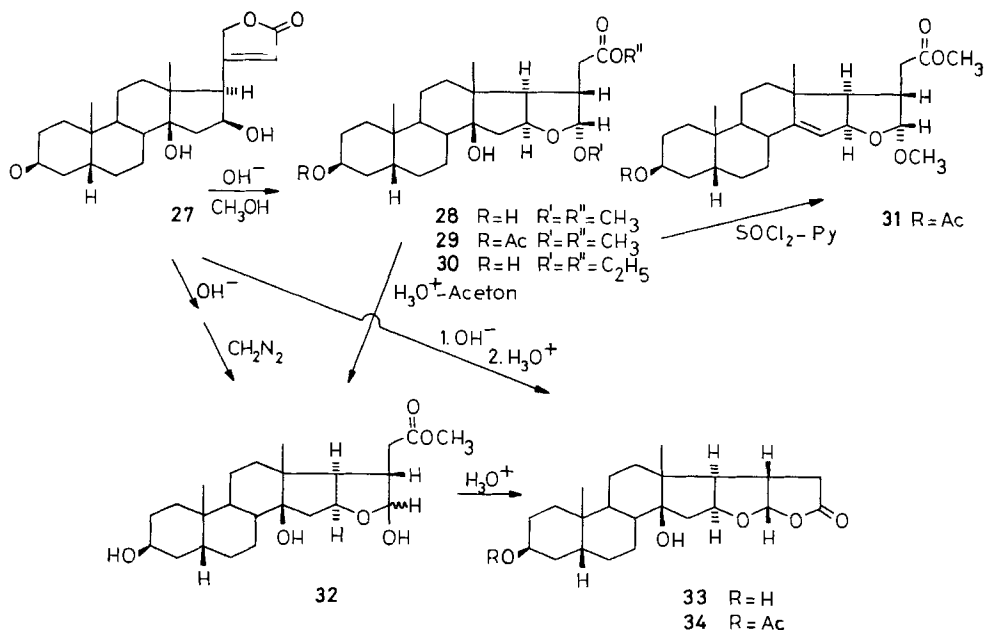
Das 100-MHz-NMR.-Spektrum von **34** in CDCl_3 zeigt bei $\delta = 6,04$ ppm ein Dublett ($J_{20,21} = 5$ Hz), das dem C(21)-Proton entspricht. Das C(16)-Proton erscheint bei $\delta = 4,97$ ppm als Triplett. Es koppelt mit dem 17-Proton ($J_{16,17} = 8$ Hz) und dem 15α -Proton ($J_{15\alpha,16} = 8$ Hz); die Kopplung mit dem 15β -Proton ist kleiner als 1 Hz. Das breite Multiplett bei $\delta = 3,45$ ppm ist dem Proton an C(20) zuzuordnen. Kopplungen erfolgen zum 17-Proton ($J_{17,20} = 7$ Hz), 21-Proton ($J_{20,21} = 5$ Hz), 22α -Proton ($J_{20,22\alpha} = 1,5$ Hz) und 22β -Proton ($J_{20,22\beta} = 7$ Hz). Das ursprüngliche Signal einer Annäherung erster Ordnung von 10 Linien ist zu einem breiten Quartett verschmolzen. Die Protonen an C(22) erscheinen als AB-System ($J_{gem22} = -17$ Hz), dessen linker Teil (22β -Proton, Signale bei $\delta = 2,90$ und $2,73$ ppm zentriert) durch die Kopplung mit dem 20-Proton ($J_{20,22\beta} = 7$ Hz) und dessen rechter Teil (22α -Proton, Signale bei $\delta = 2,51$ und $2,34$ ppm zentriert) durch die Kopplung von 1,5 Hz mit dem 20-Proton jeweils als 4-Linien-Signal auftaucht. Die Protonen an C(15) bilden ebenfalls ein AB-System ($J_{gem15} = -15$ Hz), dessen linker Teil (C(15)- α -Proton, Signale bei $\delta = 2,42$ und $2,26$ ppm zentriert) durch die Aufspaltung mit dem 16-Proton ($J_{15\alpha,16} = 7$ Hz) ebenfalls als 4-Linien-Signal erscheint. Der rechte Teil dieses Systems liegt im Methylenberg. Das 17-Proton ist hier vom Signal der 3-Acetoxy-Methylgruppe bei $\delta = 2,05$ ppm verdeckt, zeigt sich aber im Spektrum von **33** als Triplett bei $\delta = 2,07$ ppm. Es koppelt mit den Protonen an C(16) ($J_{16,17} = 8$ Hz) und C(20) ($J_{17,20} = 7$ Hz).

Einstrahlung bei $\delta = 6,04$ ppm (C(21)-Proton) vereinfacht das Signal des 20-Protons zu einem breiten Triplett. Einstrahlung bei $\delta = 3,45$ ppm (20-Proton) lässt das Dublett des 21-Protons und die Signale der 22-Protonen kollabieren, ebenso wird das Signal des 17-Protons zu einem breiten Dublett. Einstrahlung bei $\delta = 4,97$ ppm (16-Proton) vereinfacht das Signal des 15α -Protons zu einem Dublett.

Alle Kopplungen sind mit den am *Dreiding*-Modell gemessenen Diederwinkeln und den aus der *Karplus*-Gleichung [9] resultierenden Kopplungskonstanten im Einklang.

Verwendung von Methanol beim Verdünnen des alkalischen Hydrolysen Gemischs von Gitoxigenin (**27**) lieferte nur eines der beiden möglichen Acetale **28**, das im NMR.-Spektrum die gleiche Kopplung von 5 Hz zwischen den Protonen an C(20) und C(21) wie **34** zeigt, und dem damit wahrscheinlich an C(21) die R-Konfiguration zukommt. Wurde Methanol durch Äthanol ersetzt, resultierte das analoge Äthylacetal **30**. Verdünnen des Hydrolysen Gemischs mit nicht nucleophilen Lösungsmitteln führte nach Ansäuern erwartungsgemäss ausschliesslich zu **33**. Das Methylacetal **29** liess sich mit SOCl_2 in Pyridin in das 14(15)-Anhydroderivat **31** überführen (vgl. Schema 4). Die bei Digitoxigenin (**1**) beschriebenen Reaktionen spielen sich auch hier ab, wobei allerdings die Epoxycardanolid-Bildung sehr begünstigt ist. So lässt sich **32** nur unter extrem milden Bedingungen (z.B. Aceton 0,005 N H_2SO_4 (1:1)) aus **28** darstellen und lactonisiert bereits an Kieselgel zu **33**.

Schema 4



Es bedeutet: Ac = CH₃CO
Py = Pyridin

5. Schlussbemerkung. – Auf Grund der Kernresonanzdaten darf die absolute Konfiguration der von Digitoxigenin (**1**) und Digoxigenin (**15**) abgeleiteten Epoxy-cardanole **8** bzw. **21** als bewiesen gelten. Beiden Verbindungen kommt an C(20) und C(21) die *S*-Konfiguration zu. Das von Gitoxigenin (**27**) abgeleitete Epoxy-cardanolid **33** besitzt an C(20) und C(21) sehr wahrscheinlich ebenfalls die *S*-Konfiguration. Wie bei dem Diepoxy-norcholansäure-methylester **24** ist auch hier eine eindeutige Zuordnung der absoluten Konfiguration nur auf Grund der NMR.-Daten nicht möglich.

Wir danken dem «Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung» (Projekte Nr. 3524, 3945, 2.48.68 für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert (Fehler $\pm 2^\circ$). Substanzproben für Mikroanalysen, Drehungen und Spektren wurden mindestens 2 Std. bei 0,01 Torr/60° getrocknet. Die Analysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie (*E. Thommen*) ausgeführt. – Wo nicht anders erwähnt, wurden IR-, UV- und 60-MHz-NMR.-Spektren im Spektrollabor des Instituts (*K. Aegerter*) aufgenommen, die IR.-Spektren mit einem *Perkin-Elmer*-IR.-Gitterspektrometer, Modell 125, oder einem *Beckman*-IR.-8, die NMR.-Spektren mit einem *Varian*-Spektrometer A-60. Die Massenspektren verdanken wir Herrn Dr. *W. Vetter*, Fa. *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel; sie wurden auf einem MS-9-Gerät der AEI vermessen. – Zur Säulenchromatographie (SC.) diente «Kieselgel 0,05–0,2 mm» der Fa. *E. Merck AG*, Darmstadt, für die Dünnschichtchromatographie (DC.) «Kieselgel G nach *Stahl*» (*E. Merck*) unter Zusatz von Zinksilikat als Fluoreszenzindikator. Zur Sichtbarmachung der Substanz auf DC. wurden UV.-Licht, J₂-Dämpfe oder spezifische Sprühreagentien verwendet.

2. Reaktionen mit Digitoxigenin (1). – 2.1. (20 S, 21 S)-3- β -Hydroxy-14, 21-epoxy-5 β , 14 β -cardanolid (**8**) aus **1**. Nach Jacobs & Gustus [1] wurden 100 mg **1** in 1 ml einer Lösung von 2,4 g KOH in 100 ml trockenem Methanol gelöst und 1 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Abnutschen der abgeschiedenen Kristalle, Waschen mit 50proz. wässrigem Äthanol und Umkristallisieren aus Äthanol resultierten 40 mg **8** vom Smp. 262–266° (Lit.: 271°). Aus der Mutterlauge wurden nach Versetzen mit Wasser und Extraktion mit Chloroform weitere 40 mg **8** erhalten. Nach erneuter Kristallisation der vereinigten Produkte aus Aceton schmolz **8** bei 266–269°. $[\alpha]_D^{17} = -18,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,8726$ in Chloroform).

2.2. (20 S, 21 S)-3- β -Acetoxy-14, 21-epoxy-5 β , 14 β -cardanolid (**9**) aus **8**. Eine Lösung von 60 mg **8** in 1 ml abs. Pyridin und 0,7 ml Acetanhydrid wurde 48 Std. bei 20° stehengelassen. Übliches Aufarbeiten lieferte 65 mg rohes **9**, das aus Methanol in feinen Nadeln (Smp. 252–254°) kristallisierte. $[\alpha]_D^{17} = 0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,155$ in Chloroform). – IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 2950, 2880 (C–H); 1770, 1755 (C=O, Lacton); 1725 (C=O, Acetat) cm^{-1} . 100-MHz-NMR.-Spektrum (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,87 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 5\text{ Hz}$); 5,12 (*m*, 1H, C(3)); 3,5–2,1 (10 Linien, 3H, C(20), C(22) α und β , $J_{20,22\beta} = 8\text{ Hz}$, $J_{\text{gem } 22} = -17\text{ Hz}$); 2,08 (*s*, 3H, Acetyl); 1,06 (*s*, 6H, C(18) und C(19)) ppm (vgl. Fig. 2).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (416,5) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 71,61 H 8,57%

2.3. Na-Salz der (20 S)-3- β , 21 ξ -Dihydroxy-14, 21 ξ -epoxy-24-nor-5 β , 14 β -cholan-23-säure (**6**) aus **8**. Eine Suspension von 435 mg **8** in 4 ml Äthanol und 2 ml 2 N NaOH-Lösung wurde unter Schüttern so lange bei 100° gehalten, bis Lösung eintrat. Die Lösung wurde 1 Std. bei 20° stehengelassen, wobei das Salz in langen Nadeln kristallisierte. Nach Abnutschen und Waschen mit Äthanol resultierten 534 mg **6** vom Smp. 230–231°. $[\alpha]_D^{25} = -5,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,150$ in Wasser).

2.4. (20 S)-3- β , 21 ξ -Dihydroxy-14, 21 ξ -epoxy-24-nor-5 β , 14 β -cholan-23-säure-methylester (**7**) aus **6**. Eine Lösung von 221 mg **6** in 5 ml Wasser wurde mit 2 N HCl vorsichtig angesäuert, die freie Säure rasch abgenutscht und sofort mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Das nach Abdampfen des Äthers erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Chloroform/2-Propanol 95:5), um Verunreinigungen von **8** zu entfernen. **7** kristallisierte aus Methanol (176 mg) (Smp. 118–119°). – IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 3620 (OH); 2940, 2860 (CH); 1725 (C=O, Ester) cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): u. a. Signale bei 4,65 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} \approx 6\text{ Hz}$); 4,1 (*m*, 1H, C(3)); 3,66 (*s*, 3H, O–CH₃); 2,5–2,2 (*m*, 2–3H, C(22) und C(20)); 2,05 (*m*, breit $\sim 2\text{ H}$, tauscht mit D₂O aus); 1,1 und 0,97 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

2.5. (20 S)-3- β , 14-Dihydroxy-21-oxo-24-nor-5 β , 14 β -cholan-23-säure-methylester semicarbazon (**12**) aus **11** (= **7**). 48 mg **7** wurden mit 0,9 ml einer filtrierten Lösung von 110 mg Semicarbazid-Hydrochlorid und 170 mg Na-Acetat in 5 ml abs. Methanol versetzt und während 14 Std. bei 22° stehengelassen. Nach Zugabe einiger Tropfen Wasser wurde das Gemisch weitere 72 Std. offen aufbewahrt. Der krist. Rückstand wurde in Methanol aufgenommen, abgenutscht und mit Methanol/Wasser 1:1 und Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Äther wurden 31 mg **12** vom Smp. 190–193° (Lit. Smp. 153°!) in sehr reiner Form erhalten.

$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{N}_3$ (463,6) Ber. N 9,18% Gef. N 9,07%

2.6. (20 S)-3- β -Acetoxy-21 ξ -hydroxy-14, 21 ξ -epoxy-24-nor-5 β , 14 β -cholan-23-säure-methylester (**10**) aus **7**. Eine Lösung von 35 mg **7** in 0,5 ml abs. Pyridin und 0,4 ml Acetanhydrid wurde 14 Std. bei 20° stehengelassen. Das Rohprodukt ergab nach 2maligem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther 24,7 mg **10** in langen Nadeln vom Smp. 164–166°. $[\alpha]_D^{28} = -15,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,914$ in Chloroform). – IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 3580, 3420 (OH, OH assoz., breit); 2940, 2860 (C–H); 1725 (C=O, Acetat) cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,10 (*m*, 1H, C(3)); 4,65 (*m*, 1H, C(21)); 3,68 (*s*, 3H, O–CH₃); 2,6–2,2 (*m*, 3H, C(20), C(22)); 2,05 (*s*, 3H, CH₃– Acetyl); 1,10 und 0,98 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (448,6) Ber. C 69,61 H 8,89% Gef. C 69,45 H 9,06%

2.7. (20 S, 21 R)-3- β , 21-Diacetoxy-14, 21-epoxy-24-nor-5 β , 14 β -cholan-23-säure-methylester (**13**) aus **7**. Eine Lösung von 180 mg **7** in 4 ml abs. Pyridin und 3,2 ml Acetanhydrid wurde 48 Std. auf 37° erwärmt. Das Rohprodukt (222 mg) wurde an 150 g Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan 3:7 chromatographiert. Frakt.-Grösse 9 ml. Die Frakt. Nr. 29–40 enthielten 170 mg **13**, die Frakt. Nr. 81–85 28 mg **10**. Smp., $[\alpha]_D$ und IR.-Spektrum stimmten mit den Literaturwerten [4] überein. –

NMR.-Spektrum (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,65 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 9$ Hz); 5,1 (*m*, 1H, C(3)); 3,70 (*s*, 3H, O—CH₃); 2,6–2,2 (*m*, ~3H, C(20), C(22)); 2,11, 2,05 (*s*, je 3H, CH₃— Acetyl an C(3) bzw. C(21)); 1,16 und 0,98 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

2.8. *3 β -Acetoxy-14,21-epoxy-24-nor-5 β ,14 β -chol-20(21)-en-23-säure-methylester (14) aus 13*. 30,7 mg **13** wurden mit 5 ml Acetanhydrid 5 Std. auf 100° erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum, Lösen in Petroläther und Filtration an 500 mg Alox (neutral, Akt. 1) kristallisierte **14** aus Petroläther in kleinen Prismen (27 mg) vom Smp. 104–105°. $[\alpha]_D^{24} = -98^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform). — *UV.-Spektrum* (Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}} = 216$ nm ($\log \epsilon = 3,590$). *IR.-Spektrum* (Schwefelkohlenstoff): u. a. Banden bei 3060, 2940, 2880 (C—H); 1730 (C=O); 1658 (C=C) cm^{-1} . *IR.-Spektrum* (KBr): u. a. Banden bei 3060, 2940, 2880, 2860 (C—H); 1730 (C=O); 1662 (C=C); 1445, 1430, 1250, 1132 cm^{-1} . *NMR.-Spektrum* (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,98 (*s*, 1H, C(21)); 5,10 (*m*, 1H, C(3)); 3,70 (*s*, 3H, O—CH₃); 2,88 und 2,85 (2*s*, 2H, C(22), mittlere Linien *AB*-System); 2,04 (*s*, 3H, CH₃— Acetyl); 1,06 und 1,02 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (430,6) Ber. C 72,52 H 8,90% Gef. C 72,61 H 8,98%

2.9. (2*S*, 21*R*)- und (2*S*, 21*S*)-*3 β -Hydroxy-21-methoxy-14,21-epoxy-24-nor-5 β ,14 β -cholan-23-säure-methylester (2) und (4) aus 1*. Eine Lösung von 400 mg **1** in 14 ml 10proz. KOH in abs. Methanol wurde 20 Min. bei 20° stehengelassen, mit 150 ml Methanol verdünnt und mit 10 ml wässriger HCl-Lösung (Wasser/konz. HCl 1:1) angesäuert. Nach 15stdg. Stehen bei 20° wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und nach Neutralisieren mit 2*N* Na₂CO₃-Lösung mit Methylenchlorid extrahiert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand (457 mg) an 150 g Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan 3:7 chromatographiert. Frakt.-Grösse 11 ml. Die Frakt. Nr. 36–49 enthielten 75 mg **2**, Nr. 51–69 312 mg **4**.

38 mg **2** wurden an wenig Aluminiumoxid (neutral, Akt. 1) gereinigt, wobei 27 mg DC.-einheitliches (Essigester/Cyclohexan 3:7) Produkt erhalten wurden. **2** kristallisierte nicht. $[\alpha]_D^{23} = -83^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,951$ in Chloroform). — *IR.-Spektrum* (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 3600 (OH); 2940, 2860 (C—H); 1720 (C=O) cm^{-1} . *NMR.-Spektrum* (CDCl_3): u. a. Signale bei 4,71 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 5$ Hz); 4,12 (*m*, 1H, C(3)); 3,66 (*s*, 3H, O—CH₃, Ester); 3,29 (*s*, 3H, O—CH₃, Acetal); 3,0–2,2 (*m*, 3H, C(20), C(22)); 1,04 und 1,00 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5$ (420,6) Ber. C 71,39 H 9,59 CH₃O 14,72% Gef. C 71,39 H 9,62 CH₃O 14,30%

4 kristallisierte aus Äther/Petroläther in langen Nadeln vom Smp. 122–123°. $[\alpha]_D^{23} = +28,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,958$ in Chloroform). — *IR.-Spektrum* (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 3600 (OH); 2940, 2860 (C—H); 1730 (C=O) cm^{-1} . *NMR.-Spektrum* (CDCl_3): u. a. Signale bei 4,23 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 8$ Hz); 4,16 (*m*, 1H, C(3)); 3,68 (*s*, 3H, O—CH₃, Ester); 3,45 (*s*, 3H, O—CH₃, Acetal); 2,6 (*m*, 1H, C(20)); 2,32 (*d*, 2H, C(22), $J_{20,22} = 6$ Hz); 1,12 und 1,00 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5$ (420,6) Ber. C 71,39 H 9,59 CH₃O 14,72% Gef. C 71,14 H 9,60 CH₃O 15,19%

2.10. (2*S*, 21*R*)-*3 β -Acetoxy-21-methoxy-14,21-epoxy-24-nor-5 β ,14 β -cholan-23-säure-methylester (3) aus 2*. Eine Lösung von 38 mg **2** in 0,5 ml abs. Pyridin und 0,4 ml Acetanhydrid wurde 48 Std. bei 20° stehengelassen. Das Rohprodukt (46,5 mg) kristallisierte aus Methanol in Prismen vom Smp. 184–190°. $[\alpha]_D^{24} = -73,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,179$ in Chloroform). — *IR.-Spektrum* (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 2940, 2860 (C—H); 1725 (C=O); 1230 (C—O—C) cm^{-1} . *NMR.-Spektrum* (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,1 (*m*, 1H, C(3)); 4,75 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 5$ Hz); 3,67 (*s*, 3H, O—CH₃, Ester); 3,28 (*s*, 3H, O—CH₃, Acetal); 2,8 (*m*, 1H, C(20)); 2,5 (*d*, 2H, C(22), $J_{20,22} = 7,5$ Hz); 2,06 (*s*, 3H, CH₃— Acetyl); 1,03 und 1,00 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_6$ (462,6) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 70,20 H 9,10%

2.11. (2*S*, 21*S*)-*3 β -Acetoxy-21-methoxy-14,21-epoxy-24-nor-5 β ,14 β -cholan-23-säure-methylester (5) aus 4*. Eine Lösung von 89 mg **4** in 1,0 ml abs. Pyridin und 0,8 ml Acetanhydrid wurde 48 Std. bei 20° stehengelassen. Kristallisation des über wenig Aluminiumoxid filtrierten Rohprodukts (94,5 mg) aus Methanol lieferte 69 mg **5** in Prismen vom Smp. 138–143°. $[\alpha]_D^{25} = +23,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,076$ in Chloroform)⁹⁾. — *IR.-Spektrum* wie für **3**. *NMR.-Spektrum* (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,10 (*m*, 1H, C(3)); 4,2 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 8$ Hz); 3,68 (*s*, 3H, O—CH₃, Ester); 3,45 (*s*, 3H,

⁹⁾ *Kasturi et al.* [5] finden hier $[\alpha]_D^{23} = +9^\circ$.

O—CH₃, Acetal); 2,5 (*m*, 1H, C(20)); 2,30 (*d*, 2H, C(22), $J_{20,22} = 6$ Hz); 2,0 (*s*, 3H, CH₃—Acetyl); 1,06 und 0,95 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

C₂₇H₄₂O₆ (462,6) Ber. C 70,10 H 9,15 CH₃CO 9,33% Gef. C 70,32 H 9,18 CH₃CO 8,98%

2.12. (20*S*, 21*R*)- und (20*S*, 21*S*)-3β-Hydroxy-21-methoxy-14, 21-epoxy-24-nor-5β, 14β-cholan-23-säure-methylester (**2**) und (**4**) aus **8**. 54 mg **8** wurden unter leichtem Erwärmen in 2 ml 10proz. KOH-Lösung in abs. Methanol gelöst. Nach 20 Min. bei 20° wurde die Lösung mit 25 ml Methanol verdünnt, mit 2 ml HCl-Lösung (Wasser/konz. HCl 1:1 versetzt und 14 Std. bei 20° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser verdünnt, mit 2*N* Na₂CO₃-Lösung neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Das Rohprodukt (53 mg) enthielt nach DC. (Essigester/Cyclohexan 3:7) **2** und **4** im gleichen Verhältnis von 15:85 wie bei 2.9. Die analoge säulenchromatographische Trennung lieferte 6,3 mg **2** und 35,3 mg **4**, die mit den in 2.9 hergestellten Substanzen identisch waren.

2.13. **2** und **4** aus **2**. 11 mg DC.-einheitliches **2** wurden wie unter 2.12 beschrieben behandelt. Das Produkt zeigte im DC. (Essigester/Cyclohexan 3:7) **2** und **4** im Verhältnis 15:85.

2.14. **2** und **4** aus **4**. 476 mg DC.-einheitliches **4** wurden wie unter 2.12 beschrieben behandelt. Säulenchromatographische Trennung lieferte 91 mg **2** und 342 mg **4**.

2.15. **2** und **4** aus **7**. 20 mg DC.-einheitliches **7** wurden wie unter 2.12 beschrieben behandelt. Auch hier zeigte das Produkt im DC. (Essigester/Cyclohexan 3:7) die gleiche Zusammensetzung aus **2** und **4** im Verhältnis 15:85.

2.16. Hydrolyse von (20*S*, 21*R*)-3β-Hydroxy-21-methoxy-14, 21-epoxy-24-nor-5β, 14β-cholan-23-säure-methylester (**2**). – 2.16.1. In Dioxan, 30 Min.: Eine Lösung von 18,8 mg **2** in 2 ml Dioxan und 2 ml 0,01*N* H₂SO₄ wurde 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser, Neutralisation mit 2*N* Na₂CO₃-Lösung und Extraktion mit Methylenchlorid wurden 18,5 mg Hydrolysen-gemisch erhalten. Im DC. (Chloroform/2-Propanol 95:5) zeigten sich 3 Flecke: Edukt **2**, **7** und **8**.

2.16.2. In Aceton, 30 Min.: Eine Lösung von 116 mg **2** in 20 ml Aceton und 20 ml 0,01*N* H₂SO₄ wurde 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten wie bei 2.16.1. Im DC. (Chloroform/2-Propanol 95:5) waren neben Edukt und **7** nur Spuren von **8** vorhanden.

2.16.3. In Dioxan, 30 Std.: Eine Lösung von 17 mg **2** in 2 ml Dioxan und 2 ml 0,01*N* H₂SO₄ wurde 30 Std. unter Rückfluss gekocht. Als Produkt wurde ausschliesslich **8** (7 mg) isoliert, das mit einem authent. Muster nach Smp., IR.-Spektrum und DC. identisch war.

2.17. Hydrolyse von (20*S*, 21*S*)-3β-Hydroxy-21-methoxy-14, 21-epoxy-24-nor-5β, 14β-cholan-23-säuremethylester (**4**). – 2.17.1. In Dioxan, 1 Std.: 159 mg **4** in 25 ml Dioxan und 25 ml 0,01*N* H₂SO₄ wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten wie bei 2.16.1 ergab 157 mg Hydrolysen-gemisch, welches an 60 g Kieselgel mit Chloroform/2-Propanol 975:25 chromatographiert wurde. Frakt.-Grösse 8 ml. Die Frakt. Nr. 11 und 12 enthielten 33 mg **4**, Nr. 13 und 14 5,5 mg **4** und **8**, und Nr. 19–27 105 mg **7**. Die Fraktionen wurden im DC. (Chloroform/2-Propanol 95:5) überprüft.

2.17.2. In Dioxan, 30 Std.: Wie bei 2.16.3 wurde auch hier ausschliesslich reines **8** erhalten.

3. Reaktionen mit Digoxigenin (15). – 3.1. (20*S*, 21*S*)-3β, 12β-Dihydroxy-14, 21-epoxy-5β, 14β-cardanolid (**21**) aus **15**. **21** wurde wie bei Smith [10] beschrieben aus **15** hergestellt. Smp. und $[\alpha]_D$ waren mit den Literaturangaben identisch. – IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 3600, 3460 (breit) (OH); 2940, 2860 (C—H); 1775, 1760 (C=O); 1140 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (CDCl₃): u. a. Signale bei 5,83 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 5$ Hz); 4,15 (*m*, 1H, C(3)); ~3,6 (*q*, breit, 1H, C(12)); 1,0 (*s*, 6H, C(18) und C(19)) ppm.

3.2. (20*S*, 21*S*)-3β, 12β-Diacetoxy-14, 21-epoxy-5β, 14β-cardanolid (**22**) aus **21**. Zur Herstellung, Smp. und $[\alpha]_D$ vgl. [10]. – IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 2940, 2880 (C—H); 1778, 1760 (C=O, Lacton); 1730 (C=O, Acetat); 1235 (C—O—C); 1145 cm⁻¹. 100-MHz-NMR.-Spektrum (CDCl₃): u. a. Signale bei 5,82 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 5$ Hz); 5,08 (*m*, 1H, C(3)); 4,84 (*dd*, 1H, C(12), $J_{12,11\alpha} = 5$ Hz, $J_{12,11\beta} = 11$ Hz); 2,90 (*m*, 1H, C(20)); 2,77 und 2,4 (*AB*-Syst., linker Teil weiter aufgespalten, 2H, C(22), $J_{gem22} = -16$ Hz, $J_{20,22\beta} = 8$ Hz); 2,04 (*s*, 6H, CH₃—Acetyl); 1,03 und 1,00 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

3.3. (20*S*, 21*R*)- und (20*S*, 21*S*)-3β, 12β-Dihydroxy-21-methoxy-14, 21-epoxy-24-nor-5β, 14β-cholan-23-säure-methylester (**16**) und (**18**) aus **15**. Eine Lösung von 340 mg **15** in 10 ml 10proz. KOH in Methanol wurde nach 20 Min. bei 20° mit 120 ml Methanol verdünnt, mit 10 ml HCl-Lösung

(Wasser/konz. HCl 1:1) angesäuert und 15 Std. bei 20° stehengelassen. Das nach Verdünnen mit Wasser, Neutralisieren mit 2N Na₂CO₃-Lösung und Extrahieren mit Methylchlorid erhaltene Rohprodukt (355 mg) wurde an 270 g Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan 5:1 chromatographiert. Frakt.-Grösse 19 ml. Aus den Frakt. Nr. 55–69 wurden 74 mg **16**, aus Nr. 71–100 236 mg **18** erhalten, die DC.-einheitlich (Essigester/Cyclohexan 5:1) waren.

57 mg **16** wurden über 0,5 g Aluminiumoxid (neutral, Akt. 1) gereinigt, kristallisierten jedoch nicht. $[\alpha]_D^{24} = -74^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,286$ in Chloroform). – *IR*.-Spektrum (Methylchlorid): u. a. Banden bei 3610, 3460 (breit) (OH); 2940, 2880 (C–H); 1730 (C=O) cm⁻¹. *NMR*.-Spektrum (CDCl₃): u. a. Signale bei 4,72 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 5$ Hz); 4,1 (*m*, 1H, C(3)); 3,66 (*s*, 3H, O–CH₃, Ester); 3,30 (*s*, 3H, O–CH₃, Acetal); 3,0–2,2 (*m*, 3H, C(20), C(22)); 1,0 (*s*, 6H, C(18) und C(19)) ppm.

C₂₅H₄₀O₆ (436,6) Ber. C 68,77 H 9,24 CH₃O 14,20% Gef. C 68,98 H 9,44 CH₃O 14,03%

Auch **18** kristallisierte nicht. $[\alpha]_D^{24} = +37^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,996$ in Chloroform). – *IR*.-Spektrum (Methylchlorid): u. a. Banden bei 3610, 3480 (breit) (OH); 2940, 2880 (C–H); 1730 (C=O) cm⁻¹. *NMR*.-Spektrum (CDCl₃): u. a. Signale bei 4,23 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 8$ Hz); 4,12 (*m*, 1H, C(3)); 3,67 (*s*, 3H, O–CH₃, Ester); 3,46 (*s*, 3H, O–CH₃, Acetal); ~3,6 (*m*, 1H, C(12)); 2,7–2,1 (*m*, 3H, C(20), C(22)); 1,08 und 1,00 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

C₂₅H₄₀O₆ (436,6) Ber. C 68,77 H 9,24 CH₃O 14,20% Gef. C 68,54 H 9,42 CH₃O 14,06%

3.4. (20 S, 21 R)- und (20 S, 21 S)-3β,12β-Diacetoxy-21-methoxy-14,21-epoxy-24-nor-5β,14β-cholan-23-säure-methylester (**17**) und (**19**) aus **16** und **18**. 118 mg des in 3.3 erhaltenen Gemisches von **16** und **18** wurden in 1,0 ml abs. Pyridin und 0,8 ml Acetanhydrid während 48 Std. bei 20° stehengelassen. Das nach Eindampfen erhaltene Rohprodukt (130 mg) wurde an 60 mg Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan 3:7 chromatographiert. Frakt.-Grösse 12 ml. Aus den Frakt. Nr. 11–13 resultierten 29 mg **17**, aus Nr. 15–21 87 mg **19**, die im DC. (Essigester/Cyclohexan 3:7) einheitlich waren.

17 kristallisierte aus Methanol oder Aceton/Äther in Stäbchen vom Smp. 168–173°. $[\alpha]_D^{24} = -51,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,669$ in Chloroform). – *IR*.-Spektrum (Methylchlorid): u. a. Banden bei 2940, 2860 (C–H); 1725 (C=O); 1230 (C–O–C) cm⁻¹. *NMR*.-Spektrum (CDCl₃): u. a. Signale bei 5,10 (*m*, 1H, C(3)); ~4,8 (*dd*, 1H, C(12)); 4,75 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 5$ Hz); 3,68 (*s*, 3H, O–CH₃, Ester); 3,32 (*s*, 3H, O–CH₃, Acetal); 3,0–2 (*m*, 3H, C(20), C(22)); 2,06 (*s*, 6H, CH₃– Acetyl); 1,07 und 1,02 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

C₂₉H₄₄O₈ (520,6) Ber. C 66,90 H 8,52 CH₃CO 16,52% Gef. C 67,18 H 8,58 CH₃CO 16,38%

19 kristallisierte aus Äther/Petroläther (Smp. 144–146°). $[\alpha]_D^{24} = +50,7 \pm 2^\circ$ ($c = 1,112$ in Chloroform). – *IR*.-Spektrum (Methylchlorid): u. a. Banden bei 2940, 2860 (C–H); 1725 (C=O); 1230 (C–O–C) cm⁻¹. *NMR*.-Spektrum (CDCl₃): u. a. Signale bei 5,11 (*m*, 1H, C(3)); ~4,8 (*m*, 1H, C(12)); 4,25 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 8$ Hz); 3,67 (*s*, 3H, O–CH₃, Ester); 3,44 (*s*, 3H, O–CH₃, Acetal); 2,7–2,2 (*m*, 3H, C(20), C(22)); 2,04 (*s*, 6H, CH₃– Acetyl); 1,15 und 1,00 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

C₂₉H₄₄O₈ (520,6) Ber. C 66,90 H 8,52 CH₃CO 16,52% Gef. C 66,79 H 8,49 CH₃CO 16,91%

3.5. (20 S, 21 R)- und (20 S, 21 S)-3β,12β-Dihydroxy-21-methoxy-14,21-epoxy-24-nor-5β,14β-cholan-23-säure-methylester (**16**) und (**18**) aus **21**. Eine Lösung von 22,4 mg **21** in 0,5 ml abs. Methanol wurde mit 1,0 ml einer 10proz. Lösung von KOH im Methanol versetzt. Nach 20 Min. bei 20° wurde mit 10 ml Methanol verdünnt, mit 1,0 ml HCl-Lösung (Wasser/konz. HCl 1:1) angesäuert und 14 Std. bei 20° stehengelassen. Das wie bei 3.3 aufgearbeitete Rohprodukt zeigte im DC. (Essigester/Cyclohexan 5:1) **16** und **18** im Verhältnis 25:75 (vgl. 3.3).

3.6. **16** und **18** aus **18**. 11 mg **18** wurden wie bei 3.3 (bzw. 3.5) beschrieben behandelt. Auch hier zeigt das DC. des Produkts die Acetale **16** und **18** im obigen Verhältnis.

4. Reaktionen mit 3β,14,15β-Trihydroxy-5β,14β-card-20(22)-enolid (**23**).–4.1. (21 R)-3β-Hydroxy-14,21;15β,21-diepoxy-24-nor-5β,14β,20ξ-cholan-23-säure-methylester (**24**) aus **23**. Eine Lösung von 103 mg **23** (Herstellung vgl. [8]) in 10 ml 10proz. KOH in abs. Methanol wurde wie bei 3.3 beschrieben behandelt. Das Rohprodukt (112 mg) wurde in Benzol über 1 g Aluminiumoxid (neutral, Akt. 1) filtriert und aus Äther/Petroläther umkristallisiert: Smp. 104–106°. $[\alpha]_D^{24} = -33^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,982$ in Chloroform). – *IR*.-Spektrum (Methylchlorid): u. a. Banden bei 3600, 3480

(breit) (OH); 2940, 2860 (C—H); 1730 (C=O); 1100 und 1040 cm^{-1} . 100-MHz-NMR.-Spektrum (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,18 (s, breit, 1H, C(21)); 4,34 und 4,25 (m, je 1H, C(3) bzw. C(15)); 3,67 (s, 3H, O— CH_3); 2,7–2,2 (m, 3H, C(20), C(22)): evtl. d ($J_{20,22} = 6\text{ Hz}$) 2H); 1,28 (s, 3H, C(18)); 0,96 (s, 3H, C(19)) ppm.

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_8$ (404,5) Ber. C 71,25 H 8,97% Gef. C 71,21 H 8,98%

4.2. (21R)-3 β -Acetoxy-14,21;15 β ,21-diepoxy-24-nor-5 β ,14 β ,20 ξ -cholan-23-säure-methylester (25) aus 24. Eine Lösung von 34 mg 24 in 0,5 ml abs. Pyridin und 0,4 ml Acetanhydrid wurde 14 Std. bei 37° stehengelassen. Das DC.-einheitliche (Essigester/Cyclohexan 3:7) Produkt (44 mg) wurde in Benzol an 0,5 g Aluminiumoxid filtriert und aus Aceton/Petroläther kristallisiert (30,6 mg): Smp. 167–171°. $[\alpha]_D^{24} = -21^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,914$ in Chloroform). – IR.-Spektrum (CS_2): u. a. Banden bei 2940, 2860 (C—H); 1730 (C=O); 1245, 1230 (C—O—C); 1013 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,21 (s, breit, 1H, C(21)); 5,11 (m, 1H, C(3)); 4,38 (m, 1H, C(15)); 3,70 (s, 3H, O— CH_3); ~2,5 (m, 3H, C(20), C(22)); 2,06 (s, 3H, CH_3 —Acetyl); 1,30 (s, 3H, C(18)); 0,98 (s, 3H, C(19)) ppm. Massenspektrum: M^+ bei m/e 446.

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (446,5) Ber. C 69,93 H 8,58% Gef. C 69,81 H 8,69%

4.3. Hydrolysen von (21R)-3 β -Hydroxy-14,21;15 β ,21-diepoxy-24-nor-5 β ,14 β ,20 ξ -cholan-23-säure-methylester (24). – 4.3.1. 1 mg 24 wurde in 1 ml Dioxan und 1 ml 0,01N H_2SO_4 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach DC. (Essigester/Cyclohexan 2:1) nur Edukt.

4.3.2. 1 mg 24 wurde wie oben 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Hydrolysenprodukt blieb im DC. (Essigester/Cyclohexan 2:1; Chloroform/2-Propanol 9:1; Chloroform/Methanol 9:1) am Start. Es liess sich mit ätherischem Diazomethan in das Edukt überführen.

4.3.3. Das gleiche Resultat wie in 4.3.2. wurde mit Dioxan/2N HCl (14 Std. Rückfluss), Aceton/konz. HCl (14 Std. bei 20°) und 10proz. KOH-Lösung in Methanol (48 Std. Rückfluss) erreicht.

4.4. (21R)-3 β -Hydroxy-14,21;15 β ,21-diepoxy-24-nor-5 β ,14 β ,20 ξ -cholan-23-säure (26) aus 24. 35 mg 24 wurden in 10 ml Dioxan und 10 ml 0,01N H_2SO_4 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde mit 2N Na_2CO_3 -Lösung basisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert, wobei 4,2 mg Edukt anfielen. Nach Ansäuern der basischen Lösung mit 2N HCl und erneuter Extraktion mit Methylenchlorid resultierten 31 mg 26, die aus Aceton/Petroläther kristallisierten: Smp. 194–200°. $[\alpha]_D^{24} = -24,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,513$ in Methanol). – IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 3600, 3480, 3200–2800 (breit) (OH-Säure); 1700 (COOH) cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,25 (d , 1H, C(21), $J_{20,21} = 1,5\text{ Hz}$); 4,70 (m, 2H, OH Alkohol und Säure, tauscht mit D_2O aus); 4,28 (m, 1H, C(15)); 4,18 (m, 1H, C(3)); 2,12 (m, 3H, C(20), C(22)); 1,30 (s, 3H, C(18)); 0,98 (s, 3H, C(19)) ppm.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (390,5) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,77 H 9,14%

5. Reaktionen mit Gitoxigenin (27). – 5.1. (20S,21S)-3 β ,14-Dihydroxy-16 β ,21-epoxy-5 β ,14 β -cardanolid (33) aus 27. Herstellung vgl. [12]. 33 kristallisierte aus Aceton/Äther in langen Nadeln vom Smp. 236–237°. $[\alpha]_D^{27} = +2,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,920$ in Chloroform). – IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 3610 (OH); 2940, 2860 (C—H); 1775 (C=O, Lacton); 1120 cm^{-1} . 100-MHz-NMR.-Spektrum (CDCl_3 mit 5% $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$): u. a. Signale bei 6,03 (d , 1H, C(21), $J_{20,21} = 5\text{ Hz}$); 4,97 (t, 1H, C(16), $J_{15\alpha,16} = 7\text{ Hz}$, $J_{16,17} = 7\text{ Hz}$); 4,08 (m, 1H, C(3)); 3,8 (m, 1H, C(20)); 2,9 und 2,72 (4 Linien, linker Teil des AB-Systems an C(22), 1H, $J_{\text{gem } 22} = -18\text{ Hz}$, $J_{20,22\beta} = 8\text{ Hz}$); 1,08 und 0,95 (s, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (390,5) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,54 H 8,79%

5.2. (20S)-3 β ,14,21 ξ -Trihydroxy-16 β ,21 ξ -epoxy-24-nor-5 β ,14 β -cholan-23-säure-methylester (32) aus 27. Herstellung vgl. [11]. 32 kristallisierte aus Methylenchlorid: Smp. 110–112°. $[\alpha]_D^{24} = -61^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,700$ in Aceton). – IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 3600, 3400 (breit) (OH); 2940, 2860 (C—H); 1730 (C=O) cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,60 (d , 1H, C(21), $J_{20,21} = 4\text{ Hz}$); 4,82 (t, 1H, C(16), $J_{15\alpha,16} = 7\text{ Hz}$, $J_{16,17} = 7\text{ Hz}$); 4,12 (m, 1H, C(3)); 3,68 (s, 3H, O— CH_3); 3,2–2,3 (m, 3H, C(20), C(22)); 1,04 und 0,94 (s, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

5.3. (20S,21S)-3 β -Acetoxy-14-hydroxy-16 β ,21-epoxy-5 β ,14 β -cardanolid (34) aus 33. Acetylierung von 33 in abs. Pyridin mit Acetanhydrid lieferte 34, das aus Methanol in Prismen vom Smp. 210–213° kristallisierte. $[\alpha]_D^{23} = +6,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,607$ in Chloroform). – IR.-Spektrum (Methylen-

chlorid); u. a. Banden bei 3600 (schwach, 14-OH); 2940, 2860 (C—H); 1775 (C=O, Lacton); 1725 (C=O, Acetat); 1230 (C—O—C); 1020 cm^{-1} . *100-MHz-NMR-Spektrum* (CDCl_3) (vgl. Fig. 9): u. a. Signale bei 6,04 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 5$ Hz); 5,08 (*m*, 1H, C(3)); 4,97 (*t*, 1H, C(16)); 3,45 (*m*, 1H, C(20)); 3,0–2,2 (3H, C(22), C(15) α -H); 2,05 (*s*, 3H, CH_3 -Acetyl); 1,09 und 0,97 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm. Doppelresonanz-Versuche vgl. Fig. 9.

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (434,5) Ber. C 69,42 H 8,39 CH_3CO 9,95% Gef. C 69,15 H 8,45 CH_3CO 11,28%

5.4. (20 S, 21 R)-3 β ,14-Dihydroxy-21-methoxy-16 β ,21-epoxy-24-nor-5 β ,14 β -cholan-23-säure-methylester (**28**) aus **27**. Eine Lösung von 300 mg **27** in 5 ml 10proz. KOH-Lösung in abs. Methanol wurde nach 20 Min. bei 20° mit 100 ml Methanol verdünnt, mit 2N wässrigem HCl angesäuert und 40 Std. bei 20° stehengelassen. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit 2N Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und mit Methylchlorid extrahiert. Das Rohprodukt (328 mg) wurde an 150 g Kieselgel mit Chloroform/2-Propanol 9:1 chromatographiert. Frakt.-Grösse 14 ml. Aus den Frakt. Nr. 18–22 wurden 133 mg **28**, aus Nr. 26–32 58 mg **33** und aus Nr. 37–45 42 mg **32** erhalten. Aus dem rohen **28** resultierten aus Chloroform/Äther/Petroläther 117 mg reines **28** in Stäbchen vom Smp. 180–183°. $[\alpha]_D^{28} = -97^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,250$ in Chloroform). – *IR-Spektrum* (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 3610, 3600–3400 (breit) (OH); 1730 (C=O); 1220 (C—O—C) cm^{-1} . *100-MHz-NMR-Spektrum* (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,07 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 5$ Hz); 4,63 (*t*, 1H, C(16), $J_{15\alpha,16} = J_{16,17} = 7$ Hz); 4,12 (*m*, 1H, C(3)); 3,66 (*s*, 3H, O— CH_3 , Ester); 3,29 (*s*, 3H, O— CH_3 , Acetal); 2,95 (*m*, breit, 1H, C(20)); 2,75–2,25 (*AB*-System C(22), $J_{\text{gem}22} = -15$ Hz, $J_{20,22\alpha} = 1,5$ Hz, $J_{20,22\beta} \approx 4$ Hz); 1,03 und 0,95 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (436,6) Ber. C 68,77 H 9,24 CH_3O 14,20% Gef. C 68,65 H 9,26 CH_3O 13,90%

5.5. (20 S, 21 R)-3 β -Acetoxy-14-hydroxy-21-methoxy-16 β ,21-epoxy-24-nor-5 β ,14 β -cholan-23-säure-methylester (**29**) aus **28**. Eine Lösung von 201 mg **28** in 2,0 ml abs. Pyridin und 1,6 ml Acetanhydrid wurde 48 Std. bei 20° stehengelassen. Das Rohprodukt (222 mg) wurde an 60 g Kieselgel mit Chloroform/2-Propanol 95:5 chromatographiert. Aus den Frakt. (je 7 ml) Nr. 14–17 resultierten 209 mg reines **29**, das aus Aceton/Äther in Prismen vom Smp. 164–168° kristallisierte. $[\alpha]_D^{23} = -89^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,952$ in Chloroform). – *IR-Spektrum* (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 3600 (schwach) (OH); 2930, 2860 (C—H); 1725 (C=O); 1230 und 1215 (C—O—C) cm^{-1} . *NMR-Spektrum* (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,08 (*m*, 1H, C(3)); 5,04 (*d*, 1H, C(21), $J_{20,21} = 4$ Hz); 4,65 (*t*, 1H, C(16), $J_{15\alpha,16} = J_{16,17} = 7$ Hz); 3,67 (*s*, 3H, O— CH_3 , Ester); 3,30 (*s*, 3H, O— CH_3 , Acetal); 3,0–2,2 (*m*, 3H, C(20), C(22)); 2,04 (*s*, 3H, CH_3 -Acetyl); 1,04 und 0,96 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_7$ (478,6) Ber. C 67,75 H 8,85% Gef. C 67,77 H 8,98%

5.6. (20 S, 21 R)-3 β -Acetoxy-21-methoxy-16 β ,21-epoxy-24-nor-5 β -chol-14(15)-en-23-säure-methylester (**31**) aus **29**. Eine Lösung von 56 mg **29** in 0,5 ml abs. Pyridin wurde bei 0° mit 0,1 ml SOCl_2 versetzt, nach 90 Min. auf Eis gegossen und weitere 30 Min. stehengelassen. Extraktion mit Methylchlorid lieferte nach Entfernen des Pyridins mit 2N wässrigem HCl 53,6 mg Rohprodukt, das an 2 g Kieselgel chromatographiert wurde. Die mit Benzol eluierten Frakt. (je 6 ml ergaben) 32 mg **31**, mit Benzol/Äther 9:1 10 mg Edukt **29**. **31** kristallisierte aus Petroläther in Prismen (30 mg) vom Smp. 88–90°. $[\alpha]_D^{24} = -9,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,302$ in Chloroform). – *UV-Spektrum* (Äthanol): Maxima bei $\lambda = 196$ nm ($\log \epsilon = 4,038$) und 260 nm ($\log \epsilon = 1,53$). *IR-Spektrum* (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 2940, 2860 (C—H); 1725 (C=O); 1645 (C=C); 1220 (C—O—C) cm^{-1} . *NMR-Spektrum* (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,30 (*m*, 1H, C(15)); 5,08 und 5,0 (*m*, 2H, C(3) und C(16)); 5,06 (*d*, 1H, C(21), überlagert); 3,68 (*s*, 3H, O— CH_3 , Ester); 3,32 (*s*, 3H, O— CH_3 , Acetal); 2,8–2,2 (*m*, 3H, C(20), C(22)); 2,04 (*s*, 3H, CH_3 -Acetyl); 1,07 und 1,04 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm.

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (460,6) Ber. C 70,40 H 8,75% Gef. C 70,62 H 8,79%

5.7. (20 S, 21 R)-3 β ,14-Dihydroxy-21-äthoxy-16 β ,21-epoxy-24-nor-5 β ,14 β -cholan-23-säure-äthylester (**30**) aus **27**. 403 mg **27** wurden analog 5.4 behandelt, wobei jeweils anstelle von Methanol abs. Äthanol verwendet wurde. Das Rohprodukt (284 mg) wurde an 150 g Kieselgel mit Chloroform/2-Propanol 9:1 chromatographiert. Aus den Frakt. (je 10 ml) Nr. 16–20 resultierten 161 mg **30**, aus Nr. 25 und 26 45 mg **33** und aus Nr. 30 und 31 29 mg (20 S)-3 β ,14,21 ξ -Trihydroxy-16 β ,21 ξ -epoxy-24-nor-5 β ,14 β -cholan-23-säure-äthylester, der nicht weiter untersucht wurde. **30** bildete aus Aceton/Petroläther lange Nadeln vom Smp. 105–106°. $[\alpha]_D^{24} = -94^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,000$ in Chloroform). – *IR-Spektrum* (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 3600, 3600–3400 (breit) (OH); 2940, 2860 (C—H); 1725 (C=O); 1215 (C—O—C) cm^{-1} . *NMR-Spektrum* (CDCl_3): u. a. Signale bei 5,19

(*d*, 1H, C(21); $J_{20,21} = 5$ Hz); 4,67 (*t*, 1H, C(16), $J_{15\alpha,16} = J_{16,17} = 7$ Hz); $\sim 4,12$ (*m*, 1H, C(3)); 4,1 (*q*, 2H, O—CH₂—CH₃, Ester, $J \approx 7$ Hz); $\sim 3,5$ (*m*, 2H, O—CH₂—CH₃, Acetal); $\sim 2,9$ (*m*, 1H, C(20)); 2,48 (*m*, 2H, C(22)); 1,23 und 1,13 (*t*, je 3H, einander überlagernd, CH₃ an —OCH₂—, Ester und Acetal); 1,03 und 0,95 (*s*, je 3H, C(18) bzw. C(19)) ppm. Das *Massenspektrum* zeigte die intensivste Spitze bei *m/e* 435, was $M^+ - 29$ (C₂H₅) entspricht.

C₂₇H₄₄O₈ (464,6) Ber. C 69,79 H 9,55 C₂H₅O 19,38% Gef. C 70,05 H 9,80 C₂H₅O 19,51%

5.8. (20S, 21R)-3 β , 14-Dihydroxy-21-methoxy-16 β , 21-epoxy-24-nor-5 β , 14 β -cholan-23-säuremethylester (**28**) aus **33**. Eine Lösung von 31 mg **33** in 0,5 ml Methanol wurde mit 1,0 ml 10proz. KOH-Lösung in Methanol versetzt und wie bei 5.4 beschrieben behandelt und aufgearbeitet. Das Produkt (28 mg) war nach DC., Smp. und IR.-Spektrum mit authentischem **28** identisch.

5.9. Hydrolyse von (20S, 21R)-3 β , 14-Dihydroxy-21-methoxy-16 β , 21-epoxy-24-nor-5 β , 14 β -cholan-23-säuremethylester (**28**). – 5.9.1. In Dioxan: Eine Lösung von 21 mg **28** in 1 ml Dioxan und 2 ml 0,01N H₂SO₄ wurde 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Hydrolysenprodukt war nach DC., Smp. und IR.-Spektrum mit **33** identisch.

5.9.2. In Aceton: Eine Lösung von 571 mg **28** in 50 ml Aceton und 50 ml 0,005N H₂SO₄ wurde 72 Std. bei 20° stehengelassen. Das Rohprodukt (591 mg) wurde an 150 g Kieselgel mit Chloroform/2-Propanol 9:1 chromatographiert. Aus den Frakt. (je 11 ml) Nr. 21–24 resultierten 81 mg Edukt **28**, aus Nr. 27–32 125 mg **33** und aus Nr. 33–39 354 mg **32**, leicht verunreinigt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. A. Jacobs & L. Gustus, J. biol. Chemistry 78, 573 (1928).
- [2] A. Windaus & G. Stein, Ber. deutsch. chem. Ges. 61, 2436 (1928).
- [3] C. Lindig & K. R. Repke, Tetrahedron 28, 1847, 1859 (1972).
- [4] O. Schindler & T. Reichstein, Helv. 39, 1876 (1956).
- [5] T. R. Kasturi, G. R. Pettit & J. Occolowitz, Chem. Commun. 1967, 334.
- [6] G. R. Pettit, J. C. Knight & T. R. Kasturi, Chem. Commun. 1967, 688.
- [7] B. G. Katzung, J. A. Munoz, D. Y. Shirachi, A. J. Trevor, H. H. Chang & M. E. Wolff, Experientia 26, 1189 (1970).
- [8] M. Schüpbach, A. F. Krasso, M. Binder & Ch. Tamm, Helv. 54, 2007 (1971).
- [9] M. Karplus, J. chem. Physics 30, 11 (1959); *idem*, J. Amer. chem. Soc. 85, 2870 (1963).
- [10] S. Smith, J. chem. Soc. 1930, 2478.
- [11] W. A. Jacobs & L. Gustus, J. biol. Chemistry 79, 553 (1928).
- [12] W. A. Jacobs & L. Gustus, J. biol. Chemistry 82, 403 (1929).

137. The Crystal Structure of Nonactin

by M. Dobler

Laboratorium für organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(20. 3. 72)

Summary. An X-ray crystal structure investigation of the macrotetrolide antibiotic nonactin is reported. The shape of the molecule is discussed with special reference to the conformational changes involved in passing from free nonactin to the K⁺-complex.

Nonactin (1) [1] is a macrotetrolide belonging to a group of antibiotics whose activity depends on the presence or absence of specific alkali cations and is probably associated with transport of cations across biological membranes [2]. The preparation of crystalline complexes of nonactin with alkali cations [3] made it possible to determine the crystal structure of K⁺NCS⁻-nonactin [4] [5]. This analysis showed that the