

- [3] L. Ruzicka & H. Schinz, *Helv.* **25**, 760 (1942).
 [4] L. Ruzicka, H. Schinz & B. P. Susz, *Helv.* **27**, 1561 (1944).
 [5] F. Sondheimer, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 4040 (1952).
 [6] Y. R. Naves, *Helv.* **32**, 1064 (1949).
 [7] G. Büchi & N. C. Yang, *Helv.* **38**, 1338 (1955).
 [8] D. Felix, G. Ohloff & E. sz. Kováts, *Liebigs Ann. Chem.* **652**, 126 (1962).
 [9] C. H. Eugster, R. Buchecker, Ch. Tschärner, G. Uhde & G. Ohloff, *Helv.* **52**, 1729 (1969).
 [10] Y. R. Naves & P. Ardizio, *Helv.* **32**, 206 (1949).
 [11] E. Demole, P. Enggist, U. Säuberli & M. Stoll, *Helv.* **53**, 541 (1970).
 [12] G. Ohloff & G. Uhde, *Helv.* **53**, 531 (1970).
 [13] K. H. Schulte-Elte, V. Rautenstrauch & G. Ohloff, *Helv.* **54**, 1805 (1971).
 [14] V. Rautenstrauch & G. Ohloff, *Helv.* **54**, 1776 (1971).
 [15] Y. R. Naves, *Helv.* **30**, 769 (1947).
 [16] F. Tiemann, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **31**, 852, 877 (1898).
 [17] Y. R. Naves & G. Mazuyer, *Les Parfums Naturel*, Gauthier-Villars, Paris 1939.
 [18] V. Herout, V. Benesova & J. Pliva, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **18**, 248 (1953).
 [19] J. A. Wenninger, R. L. Yates & M. Dolinski, *J. A.O.A.C.* **50**, 1313 (1967).
 [20] A. Eschenmoser & H. Schinz, *Helv.* **33**, 171 (1950).
 [21] V. K. Honwad & A. S. Rao, *Tetrahedron* **21**, 2593 (1965).
 [22] C. S. Narayanan *et al.*, *Tetrahedron* **20**, 963 (1964).
 [23] S. Witek & J. Krepinski, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **31**, 1113 (1966).
 [24] T. Sakai, K. Nishimura & Y. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Japan* **38**, 381 (1965).
 [25] Y. R. Naves, *Helv.* **49**, 1029 (1966).
 [26] Y. R. Naves & P. Bachmann, *Helv.* **26**, 2151 (1943).
 [27] K. Biemann, *Mass Spectrometry*, McGraw-Hill Book Company Inc., New York 1962.
 [28] E. Demole, P. Enggist & M. Stoll, *Helv.* **52**, 24 (1969).
 [29] L. Palfrey, S. Sabetay & J. Kandel, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **203**, 1376 (1936).

263. Ein neues Bufadienolid aus *Helleborus odoratus* Waldst. et Kit.

Über Krötengifte¹⁾, 40. Mitteilung²⁾

von E. Hauser, H. H. A. Linde und D. Živanov

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

(I. IX. 72)

Zusammenfassung. Die Struktur von 14-Hydroxy-3-oxo-5 α ,14 β -bufa-20,22-dienolid (= 5 α -Bufalon) **1** wird abgeleitet.

Vor einiger Zeit berichteten wir über die Struktur eines neuen Sapogenins [1], das wir u.a. aus dem Wurzelextrakt von *Helleborus odbrus* Waldst. et Kit. isolierten. Es gelang, aus dem gleichen Extrakt eine weitere Substanz **1** zu gewinnen, deren Struktur wir hier beschreiben möchten.

1 zeigte im UV. die für Bufadienolide typische Absorption bei etwa 298 nm ($\epsilon = 5600$) [2]. Das Massenspektrum ergab die Summenformel C₂₄H₃₄O₄ = 386. Im NMR.-Spektrum von **1** lag das typische AMX-Muster des Pyrons zwischen etwa 6,25 und

¹⁾ Von der 42. Mitteilung an (in Vorbereitung) wird der Untertitel durch «Über Bufadienolide» ersetzt.

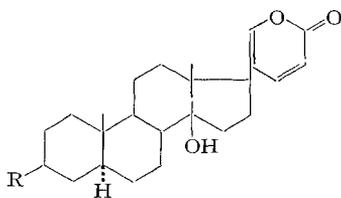
²⁾ 39. Mitteilung siehe [8].

etwa 8,1 ppm [3]. Wichtig war die Abwesenheit jeglicher weiterer Signale zwischen etwa 6,25 und etwa 2,8 ppm. Im IR.-Spektrum von **1** waren neben (H–O)-Streckschwingungen die Pyronbanden zu erkennen. Die Acetylierung von **1** lieferte nur Ausgangsmaterial (nicht im exp. Teil beschrieben). Durch die Spektren haben wir neben dem Pyron eine tert. HO-Gruppe nachgewiesen. Das vierte Sauerstoffatom kann entweder als ein di-tertiär verknüpfter Äther oder aber als ein Keton vorliegen. Reduktion von **1** mit NaBH₄ ergab **2**, das im NMR.-Spektrum das breite Multiplett eines

OH

sekundären (cyclischen) Alkohols mit der Struktur $-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$ zwischen etwa 3,2 und 3,9 ppm zeigte. Das vierte Sauerstoffatom in **1** ist als Keton gebunden. Acetyliert man **2**, so erhält man **3**, das im IR.-Spektrum noch (H–O)-Streckschwingungen aufweist. Die tert. Hydroxylgruppe in **1** dürfte in Analogie zu allen bisher bekannten Bufadienoliden an C(14)- β stehen. Aus der gleichen Analogie legt man das Keton an C(3) des Steroidgerüsts fest, hat man doch bisher bei keinem natürlich vorkommenden Herzgift, sei es pflanzlicher oder tierischer Herkunft, sauerstofffreie C(3)- bzw. C(14)-Atome nachweisen können [4]. Damit kommt für **1** entweder Bufalin (wie **1**, aber 5 β -H) oder 5 α -Bufalin **1** als wahrscheinlichste Struktur in Frage, sieht man von «unnatürlichen» (14 α , 17 α) Isomeren ab. Bufalin scheidet auf Grund der bekannten physikalischen Daten [4] als Möglichkeit aus. Es bleibt 5 α -Bufalin **1** als Struktur übrig, für das sowie für **2** und **3** im NMR.-Spektrum die berechneten [3], [5] Methylverschiebungen der beiden angulären Methylgruppen ausgezeichnet mit den gefundenen Werten übereinstimmen. (Berechnet man, so weit das möglich ist, die Methylverschiebungen von allen an C(3), C(5), C(14) und C(17) isomeren Formen der 3,14-Dihydroxybufadienolide, so scheidet alle bis auf 5 α -Bufalin **2** sowie 5 α ,14 α -Bufalin aufgrund der für **2** und **3** gefundenen Daten aus.)

Nun haben aber vor einiger Zeit *Stache et al.* [6] für die hier abgeleitete Formel **2** andere physikalische Daten veröffentlicht. Sie erhielten **2** durch Reduktion von Anhydro-telocinobufagon (= Scillarenon) [7] mit LiBH₄ in Pyridin bei 0°. Wir wiederholten diese Reduktion unter den von *Stache et al.* [6] angegebenen Bedingungen und erhielten in ähnlichen Ausbeuten ein Substanzgemisch, das nach dem NMR.-Spektrum aus einem ungefähr 1:1-Gemisch von **2** und 3 α -Bufalin [4] bestand. Es wurde durch Chromatographie aufgetrennt. Das eine der beiden Produkte erwies sich als identisch mit Substanz **2**, die man durch Reduktion von **1** erhalten hatte. Die zweite Substanz war aufgrund der physikalischen Daten 3 α -Bufalin [4]. Acetyliert man den mit Substanz **2** identischen Stoff, so gewinnt man ein Monoacetat, das mit **3** übereinstimmt.



1 R = =O
2 R = β OH

3 R = β OAc
 Ac = $-\text{OCCH}_3$

Herrn Prof. Dr. *Kuno Meyer* sei für die wohlwollende Förderung dieser Untersuchung gedankt, den Herren Drs. *G. Englert* und *W. Vetter* sowie *P. Casagrande*, *B. Meier* und *W. Meister* von der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel, und Herrn Dr. *C. Pascual*, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel, für die Aufnahme und die Mithilfe bei der Interpretation der Massen- und NMR.-Spektren. Die Arbeiten wurden ausserdem vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeines siehe [1].

Isolierung von 1: Aus den Fraktionen 313–328 = 210 mg der in [1] (vgl. Tab. 2) beschriebenen Chromatographie kristallisierten aus Aceton/Äther 32 mg **1** als Prismen, Smp. 220–228°, die nach DC. (Chloroform/Methanol 93:7) mit sehr wenig einer polaren Substanz verunreinigt waren.

$M^+ = 384$ ($C_{24}H_{32}O_4$); UV.: λ ^{Äthanol} _{max.} 298 nm ($\epsilon = 5600$); IR. (KBr): etwa 3480 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} , 1695 cm^{-1} (Schulter). NMR. ($CDCl_3$): AMX des Pyrons zentriert bei $\approx 7,85$ ppm (C(22)–H); $\approx 7,27$ ppm (C(21)–H); $\approx 6,29$ ppm (C(23)–H) mit Aufspaltungen von etwa 9,5 Hz, 2,5 Hz und 1,0 Hz; 0,99 ppm (C(19)–3H, s) und 0,73 ppm (C(18)–3H, s); berechnet für **1**: C(19)–3H = 1,01 ppm und C(18)–3H = 0,74 ppm.

Reduktion von 1 zu 2: 17 mg **1**, Smp. 220–228° wurden in 0,5 ml Dioxan/Wasser 4:1 mit 15 mg $NaBH_4$ in 0,5 ml Dioxan/Wasser 4:1 30 Min. bei 20° reduziert, darauf mit Essigsäure angesäuert, im Vakuum bei 40–50° auf etwa $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Flüssigkeitsvolumens eingedampft, 3mal mit Chloroform und 3mal mit Chloroform/Äthanol 4:1 extrahiert, und die vereinigten org. Phasen im Vakuum eingedampft: 13 mg rohes **2**. Nach DC. (Chloroform/Methanol 95:5) ein Hauptfleck und zwei sehr schwache, polare Verunreinigungen. Die 13 mg rohes **2** reinigte man durch präparative DC. im zuletzt erwähnten System. Die Hauptzone ergab nach Extraktion 8 mg **2**, aus Methanol/Aceton 4,5 mg Rosetten, Smp. 262–268°. $M^+ = 386$ ($C_{24}H_{34}O_4$). NMR. ($CDCl_3$): AMX des Pyrons zentriert bei $\approx 7,87$ ppm (C(22)–H); $\approx 7,27$ ppm (C(21)–H); $\approx 6,27$ ppm (C(23)–H); zwischen 3,2 und 3,9 ppm *b m* (C(3)– α H); 0,80 ppm (C(19)–3H, s); 0,71 ppm (C(18)–3H, s); berechnet für **2**: C(19)–3H = 0,80 ppm und C(18)–3H = 0,71 ppm.

Acetylierung von 2 zu 3: 7 mg nach DC. (System wie vorher) einheitliches **2** in 1 ml Pyridin mit 0,5 ml Essigsäureanhydrid 64 Std. bei 20° acetyliert, im Vakuum eingedampft und aus Aceton/Äther kristallisiert: 3,5 mg Nadeln, Smp. 270–275°, nach DC. (Chloroform/Methanol 98:2) einheitlich. $M^+ = 428$ ($C_{26}H_{36}O_5$). IR. ($CHCl_3$): Etwa 1725 cm^{-1} , 1640 cm^{-1} , 1540 cm^{-1} ; in Nujol zusätzlich scharfe Bande bei etwa 3510 cm^{-1} . NMR. ($CDCl_3$): AMX des Pyrons zentriert bei $\approx 7,86$ ppm (C(22)–H); $\approx 7,25$ ppm (C(21)–H); $\approx 6,28$ ppm (C(23)–H); zwischen 5,0 und 4,3 ppm *b m* (C(3)– α H); 2,03 ppm (3H, s, aus Acetylgruppe); 0,82 ppm (C(19)–3H, s); 0,71 ppm (C(18)–3H, s); berechnet für **3**: C(19)–3H = 0,82 ppm und C(18)–3H = 0,71 ppm.

Reduktion von 14-Hydroxy-3-oxo-bufa-4,20,22-trienolid (= Anhydro-telocinobufagon = Scillarenon): 120 mg Scillarenon [7], Smp. 230–250°, nach DC. nicht ganz rein (Diisopropyläther/Methanol 9:1), in 3 ml Pyridin mit 80 mg $LiBH_4$ während 1,5 Std. bei -5° – 0° reduziert, ergaben nach der Aufarbeitung 145 mg Rohprodukt. Nach präparativer DC. im System Methylenchlorid/Methanol 97:3 (7mal entwickelt) 17 mg **2**, aus Chloroform 11 mg Prismen, Smp. 262–270°, sowie 10 mg 3 α -Bufalin, aus Chloroform 8 mg Prismen, Smp. 260–272°. Mischprobe von **2** aus **1** mit **2** aus Scillarenon: 258–270°. Mischprobe von **2** aus Scillarenon mit dem bekannten 3 α -Bufalin [4]: 235–265°. Mischprobe des aus Scillarenon erhaltenen 3 α -Bufalins mit authentischem 3 α -Bufalin [4]: 256–270°. Die IR.-Spektren (KBr) der beiden aus Scillarenon gewonnenen Substanzen waren identisch mit den Spektren des aus **1** erhaltenen **2** bzw. des authentischen aus Bufalin bereiteten 3 α -Bufalins, ebenso ihre NMR.-Spektren ($CDCl_3$). NMR. von 3 α -Bufalin: AMX des Pyrons zentriert bei $\approx 7,87$ ppm (C(22)–H); $\approx 7,28$ ppm (C(21)–H); $\approx 6,28$ ppm (C(23)–H); zwischen 4,0 und 3,3 ppm *b m* (C(3)– α H); 0,92 ppm (C(19)–3H, s); 0,71 ppm (C(18)–3H, s); berechnet für 3 α -Bufalin: C(19)–3H = 0,91 ppm und C(18)–3H = 0,71 ppm.

Acetylierung von 2 aus Scillarenon: 8 mg Mutterlauge in 5 Tropfen Pyridin und 3 Tropfen Essigsäureanhydrid 1 Std. bei 60° acetyliert und im Vakuum eingedampft. Die rohe Acetylverbindung wurde durch präp. DC. (Essigester/Cyclohexan 1:1) gereinigt und danach aus Aceton

kristallisiert: 1 mg Tetraeder, die sich beim Erhitzen zunächst in Nadeln umwandelten und dann bei 280–288° schmolzen. Mischprobe von **3** aus **1** mit **3** aus Scillarenen: 265–282°. Die Lage der Banden beider Acetylverbindungen im IR. stimmte überein.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. F. G. Linde, O. Isaac, H. H. A. Linde & D. Živanov, *Helv.* 54, 1703 (1971).
 [2] Ch. Tamm, *Fortschr. Chem. Organ. Naturstoffe* 13, 137 (1956).
 [3] L. Gsell & Ch. Tamm, *Helv.* 52, 551 (1969).
 [4] H. H. A. Linde & K. Meyer, in «Pharmacognosy and Phytochemistry», Springer-Verlag 1971, S. 239 u. f.
 [5] N. S. Bhacca & D. H. Williams, *Applications of NMR.-Spectroscopy in Organic Chemistry*, Holden Day Inc., San Francisco, Calif., 1964; R. F. Zürcher, *Helv.* 46, 2054 (1963).
 [6] U. Stache, K. Radscheit, W. Fritsch, W. Haede, H. Kohl & H. Ruschig, *Liebigs Ann. Chem.* 750, 149 (1971).
 [7] K. Meyer, *Helv.* 32, 1593 (1949).
 [8] N. Höriger, D. Živanov, H. H. A. Linde & K. Meyer, *Helv.* 55, 2549 (1972).

264. The Ring Expansion – Ring Contraction Dichotomy in Aromatic Nitrene and Carbene Reactions I. Arylcarbenes

Preliminary communication¹⁾

by C. Wentrup, C. Mayor

Institut de Chimie Organique, Université de Lausanne,

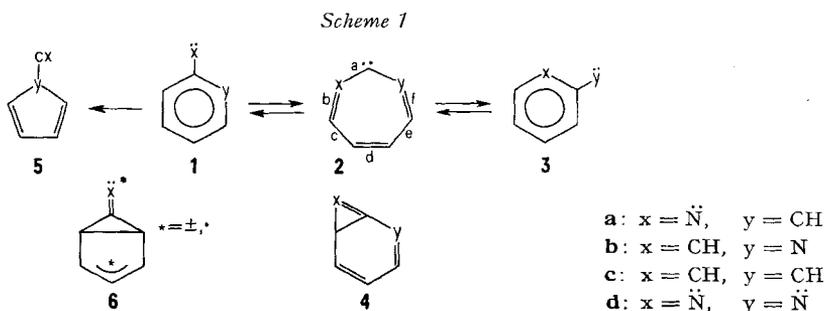
and R. Gleiter

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel

(6. IX. 72)

Summary. Rearrangement experiments and energy calculations by the CNDO/2 and extended Hückel methods indicate that ring expansion and ring contraction in aromatic carbenes and nitrenes can be one-step processes which are governed by the stabilities of the primary products and the energies of the reactants.

It has generally been assumed that ring expansion/ring interconversion in aromatic nitrenes and carbenes ($1 \rightleftharpoons 2 \rightleftharpoons 3$, or $1 \rightleftharpoons 3$) involved the bicyclic intermediates **4**



¹⁾ The full paper will be submitted to *Helv.*