

## 205. Abbauversuche an Strophanthidin.

24. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Glykoside und Aglykone

von H. Koechlin und T. Reichstein.

(14. VIII. 47).

Strophanthidin ist das Aglykon vieler in der Natur vorkommender herzaktiver Glykoside<sup>2)</sup>. Auf Grund sehr zahlreicher Untersuchungen von *Windaus*, *Jacobs*, *Elderfield* u. a.<sup>3)</sup> kommt ihm Formel (VIII) zu. In dieser Formel sind die angegebenen funktionellen Gruppen sowie ihre Beziehungen zueinander gut begründet. Auch bezüglich des räumlichen Baues lassen sich aus dem vorliegenden experimentellen Material viele Schlussfolgerungen ziehen<sup>4)</sup>, die aber meistens unsicher sind, da sie sich teilweise auf Reaktionen stützen, die Umlagerungen hervorrufen können, wie Einwirkung von starken Säuren oder *Wolff-Kishner*-Reduktionen. Um die Konstitution des Strophanthidins zu sichern, wäre es daher erwünscht, dieses Genin durch milde Abbaureaktionen in bekannte Stoffe überzuführen. Vorversuche in dieser Richtung werden in der vorliegenden Arbeit beschrieben.

Strophanthidin (VIII) lässt sich nach *Jacobs*<sup>b)</sup><sup>5)</sup> mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton in mässiger Ausbeute zu Strophanthidinsäure (II) oxydieren, deren kryst. Methylester (III)<sup>b)</sup> ebenfalls beschrieben ist. Wir fanden, dass die Oxydation des Strophanthidin-acetats (IX) mit  $\text{CrO}_3$  in Eisessig in besserer Ausbeute die kryst. Strophanthidin-acetat-säure (IV) liefert. Ein daneben entstehendes kryst. Neutralprodukt vom Smp. ca. 205° wurde nicht weiter untersucht. Die Säure (IV) gab einen kryst. Methylester (V)<sup>c)</sup>.

<sup>1)</sup> 23. Mitteilung, vgl. *A. Katz, T. Reichstein*, Pharm. Acta Helv. **22**, 437 (1947).

<sup>2)</sup> Es wurde zuerst von *Feist*<sup>3)</sup> durch Hydrolyse von „Strophanthin kombé“, später von *Windaus* und *Hermanns*<sup>4)</sup> aus Cymarin gewonnen und ist auch im Convallatoxin<sup>5)</sup> sowie im Cheirotoxin<sup>6)</sup> enthalten.

<sup>3)</sup> *F. Feist*, B. **31**, 534 (1898); **33**, 2069 (1900).

<sup>4)</sup> *A. Windaus, L. Hermanns*, B. **48**, 997 (1915).

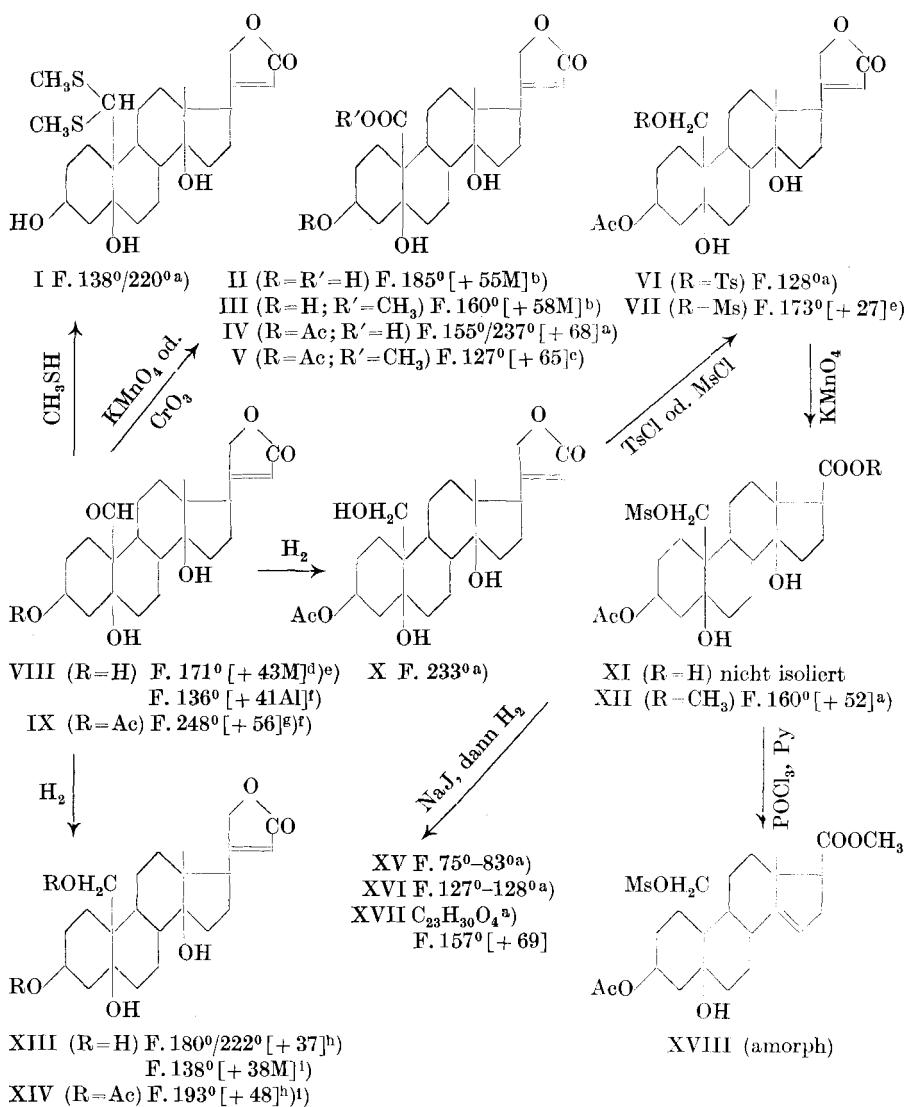
<sup>5)</sup> *L. F. Fieser, R. P. Jacobsen*, Am. Soc. **59**, 2335 (1937); *T. Reichstein, A. Katz*, Pharm. Acta Helv. **18**, 521 (1943).

<sup>6)</sup> *H. Schwarz, A. Katz, T. Reichstein*, Pharm. Acta Helv. **21**, 250 (1946).

<sup>7)</sup> Über die ältere Literatur vgl. *L. F. Fieser*, Chemistry of Natural Products Related to Phenanthrene, 2nd ed. New York 1937, p. 275/6, 413; ferner *C. W. Shoppee*, Ann. Rev. of Biochemistry **11**, 105 (1942).

<sup>8)</sup> Vgl. z. B. die Diskussion in der Diss. *W. Lang*, Eidg. Techn. Hochschule, Zürich 1946.

<sup>9)</sup> Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe auf der Formelseite.



a) Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

b) W.A.Jacobs, J. Biol. Chem. **57**, 553 (1923).

c) Dieser Ester wurde von Hrn. Dr. A. Buzas hergestellt.

d) F. Feist, B. **31**, 534 (1898).

e) W.A.Jacobs, M. Heidelberger, J. Biol. Chem. **54**, 253 (1922).

f) T. Reichstein, H. Rosenmund, Pharm. Acta Helv. **15**, 150 (1940).

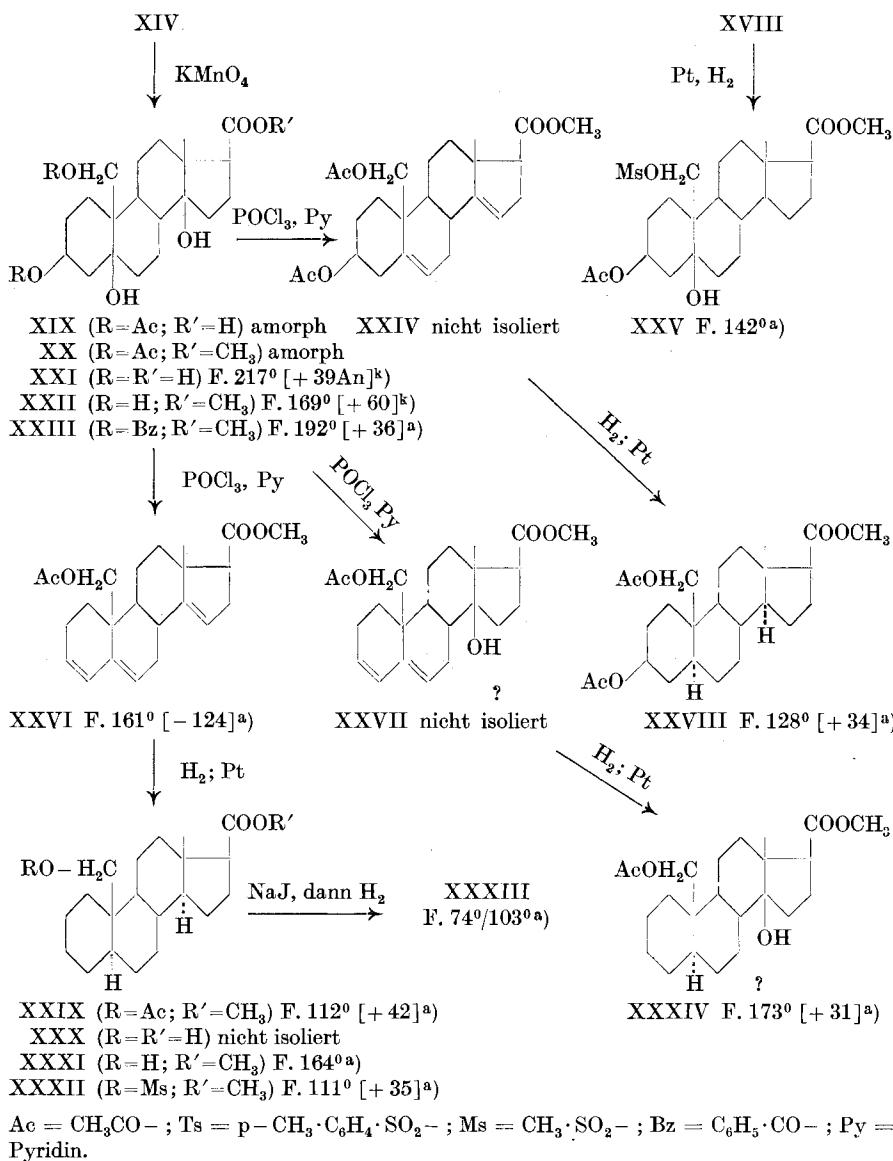
g) Schering-Kahlbaum A.G., D.R.P. 506046, 508096; Schw. P. 140534 (1928/9).

h) E. Rabald, J. Kraus, Z. physiol. Ch. **265**, 39 (1940); vergl. auch D.R.P. 723224;

C. **1943**, I, 60.

i) W. Blome, A. Katz, T. Reichstein, Pharm. Acta Helv. **21**, 325 (1946).

k) M. Ehrenstein, A. R. Johnson, J. Org. Chem. **11**, 823 (1946).



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: ohne Bezeichnung = Chloroform; M = Methanol; Al = Alkohol; An = Aceton.

Nach *Rabald* und *Kraus*<sup>h)</sup> lässt sich Strophanthidin (VIII) durch Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf*<sup>1,2)</sup> oder mit Al-Amalgam in Strophanthidol (XIII) überführen, das ein kryst. Diacetat (XIV)<sup>h)</sup>,

<sup>1)</sup> *H. Meerwein*, A. **444**, 221 (1925).

<sup>2)</sup> *W. Ponndorf*, Angew. Ch. **39**, 138 (1926).

sowie ein kryst. Dibenzoat<sup>1)</sup> liefert. Strophantidol (XIII) kommt an Zucker gebunden auch in Strophanthus kombé vor<sup>1)</sup>. Das Diacetat (XIV) schien für Abbauversuche besonders geeignet zu sein. Solche sind von *Ehrenstein* und *Johnson*<sup>k)</sup> vor kurzem beschrieben worden. Sie erhielten durch Oxydation von (XIV) mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton<sup>1)</sup> eine amorphe acetylierte Säure (XIX), deren Methylester (XX) ebenfalls nicht krystallisierte. Nach alkalischer Verseifung konnten sie jedoch eine kryst. Tetraoxy-säure (XXI) gewinnen, die einen kryst. Methylester (XXII) gab. Durch Einwirkung von HCl in Alkohol auf die Tetraoxy-säure (XXI) und nachfolgende Hydrierung erhielten *Ehrenstein* und *Johnson*<sup>k)</sup> u. a. eine kryst. Trioxy-säure, der sie die Konstitution einer 3,5,19-Trioxo-äthiocholansäure zuschreiben. Auch der Methylester, der Äthylester und das Diacetat des Äthylesters dieser Säure krystallisierten. Wir haben zunächst Strophantidol-diacetat (XIV) in genau gleicher Weise mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton oxydiert und erhielten (XIX) und (XX) ebenfalls nur in amorpher Form<sup>2)</sup>, hingegen liess sich das Dibenzoat (XXIII) krystallisieren<sup>3)</sup>. Das rohe Methylester-diacetat (XX) wurde zur Wasserabspaltung mit  $\text{POCl}_3$  in Pyridin bei 20° stehen gelassen. Es entstand ein Gemisch, in dem sich in einem Falle durch direkte Krystallisation ein Stoff der Zusammensetzung  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$  isolieren liess, dem wahrscheinlich die Formel (XXVI) zukommt. Er zeigte starke Linksdrehung, und seine alkoholische Lösung wies im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei ca. 232 m $\mu$  und  $\log \epsilon = \text{ca. } 4,42$  auf (siehe Kurve).

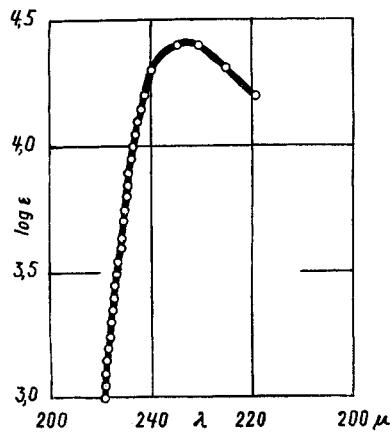


Fig. 1.

<sup>1)</sup> Vgl. den analogen Abbau von Digoxigenin-acetat, *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 828 (1938); von Digitoxigenin-acetat, *F. Hunziker, T. Reichstein*, Helv. **28**, 1472 (1945) und von Gitoxigenin-acetat, *K. Meyer*, Helv. **29**, 718 (1946).

<sup>2)</sup> Diese Versuchsreihe war abgeschlossen, als uns die Resultate der amerikanischen Autoren durch eine mündliche Mitteilung von Hrn. Dr. *M. Ehrenstein* bekannt wurden.

<sup>3)</sup> Aus den bei *P. Speiser, T. Reichstein*, Exper. **3**, 323 (1947) mitgeteilten Gründen formulieren wir I–XIV, sowie XIX–XXIII als 14-iso-Steroide.

In einem anderen Versuch konnten nach Chromatographie Krystalle vom Smp. 136° isoliert werden, die mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung gaben und deren Analyse am besten auf die Formel  $C_{23}H_{34}O_6$  passte. Wegen der relativ schlechten Ausbeuten wurde auf weitere Trennungen verzichtet und das rohe Gemisch mit  $PtO_2$  in Eisessig hydriert. Durch Chromatographie liessen sich hierauf bei allen Versuchen in reichlicher Menge zwei Stoffe isolieren, deren Analysen auf die Formeln  $C_{23}H_{36}O_4$  und  $C_{25}H_{38}O_6$  passten. Wir glauben, dass ihnen die Formeln (XXIX) und (XXVIII) zukommen<sup>1)</sup>. In einem Versuch liess sich ausserdem noch ein dritter Stoff fassen, dessen Analyse auf die Formel  $C_{23}H_{36}O_5$  stimmte. Ihm könnte Formel (XXXIV) zu kommen. Bei der Wasserabspaltung müsste demnach zur Hauptsache ein Gemisch von (XXVI) und (XXIV), sowie eine kleine Menge eines Stoffes der Formel (XXVII) entstanden sein. Möglicherweise enthielt das rohe Wasserabspaltungsprodukt noch andere ungesättigte Stoffe, deren Hydrierungsprodukte sich bisher nicht fassen liessen.

Zur Überführung in Verbindungen mit bekannter Konstitution waren (XXIX) und (XXVIII) nicht sehr geeignet. Wir haben daher Strophanthidin (VIII) mit Methylmercaptan in Gegenwart von etwas  $ZnCl_2$  umgesetzt und ein kryst. Reaktionsprodukt erhalten, dessen Analysen auf die Formel (I) passten. Die Entschwefelung mit *Raney-Nickel* nach *Mozingo* und Mitarb.<sup>2)</sup> sollte in die Periplogenin-Reihe führen, doch wurde von der Ausarbeitung dieser Reaktion abgesehen, da uns mitgeteilt wurde, dass solche Versuche in Zürich bereits im Gange sind.

Wir haben deshalb Strophanthidin-acetat (IX) mit Al-Amalgam reduziert, wobei wir das gut kryst. Strophanthidol-monoacetat-(3) (X) gewannen. Die Umsetzung dieses Stoffes mit Tosylchlorid in Pyridin gab in mässiger Ausbeute ein sehr langsam krystallisierendes Produkt, dessen Analysen mit der Formel (VI) eines 19-Tosylats nur vereinbar sind, wenn man annimmt, dass es noch zwei Mol Krystallwasser enthält. Leicht erhältlich und sehr gut krystallisierbar war das 19-Mesylat (VII). Bei Abbau dieses Stoffes mit  $KMnO_4$  in Aceton erhielten wir eine Säure (XI), deren Methylester (XII) krystallisierte. Bei der Wasserabspaltung mit  $POCl_3$  und Pyridin in Gegenwart von wenig Wasser<sup>3)</sup> entstand ein amorphes Produkt, das zur Hauptsache (XVIII) enthalten haben dürfte, denn nach Hydrierung mit Platin in Eisessig liess sich ein kryst. Methylester  $C_{24}H_{38}O_8S$  gewinnen, dem am ehesten Formel (XXV) zukommen dürfte. Da eine Steigerung der Temperatur bei der Wasserabspaltung wegen der Mesyloxygruppe

<sup>1)</sup> Die Formulierung als Abkömmlinge der Allo-äatio-cholansäure stützt sich auf den analogen Reaktionsverlauf beim Abbau des Periplogenin. Vergl. *P. Speiser, T. Reichstein*, Exper. **3**, 323 (1947).

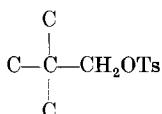
<sup>2)</sup> *R. Mozingo, D.E. Wolf, S.A. Harris, K. Folkers*, Am. Soc. **65**, 1013 (1943).

<sup>3)</sup> Vgl. *K. Meyer*, Helv. **29**, 1908 (1946).

Anlass zu Sekundärreaktionen geben könnte, wurde davon abgesehen und versucht, die Mesyloxygruppe bereits in einer früheren Reaktionsstufe durch Erhitzen mit NaJ in Aceton gegen Jod<sup>1)</sup> auszutauschen. Das Mesylat (VII) reagierte bei 100° nur sehr unvollständig, und aus den braungefärbten Reaktionslösungen liess sich ein beträchtlicher Teil unverändertes Ausgangsmaterial (VII) zurückgewinnen. Bei 150° und 180° wurden nur amorphe, braungefärbte Produkte erhalten, die sich als jodfrei erwiesen. Etwas bessere Resultate lieferte die Umsetzung mit dem Ester (XII). Nach 5-stündigem Erhitzen mit NaJ in Aceton auf 140° war ungefähr die theoretische Menge Natrium-mesylat abgeschieden. Das Reaktionsprodukt erwies sich jedoch auf-fallenderweise als jodfrei. Da eine Krystallisation nicht gelang, wurde es hydriert, und nach Reacetylierung chromatographiert. Es liessen sich hierbei in kleinen Mengen drei kryst. Substanzen (XV), (XVI), (XVII) fassen, von denen nur die letztgenannte für eine Analyse ausreichte. Die Verbrennungswerte waren am besten mit einer Formel C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> vereinbar, so dass dieser Stoff wahrscheinlich drei schwer hydrierbare Doppelbindungen, also möglicherweise einen Benzolring enthält. Es stellt sich die Frage, ob dieser anomale Reaktionsverlauf lediglich der Tatsache zuzuschreiben ist, dass die MsO-CH<sub>2</sub>-Gruppe an einem quartär substituierten C-Atom haftet (Typus des Neopentyl-alkohols), oder ob auch die beiden tertiären HO-Gruppen an C-5 und C-14 dafür verantwortlich sind. Um dies zu entscheiden, wurde der Ester (XXIX), der in 5- und 14-Stellung keine HO-Gruppen mehr besitzt, verseift, die rohe Säure (XXX) in den kryst. Methylester (XXXI) übergeführt und dieser ins Mesylat (XXXII) verwandelt, das ebenfalls krystallisierte. Beim Erhitzen dieses Stoffes mit NaJ in Aceton auf 130° bildete sich die berechnete Menge Natrium-mesylat, doch erwies sich das Reaktionsprodukt auch in diesem Falle als jodfrei. Es liess sich teilweise krystallisieren, doch konnten keine scharf schmelzenden Krystalle erhalten werden. Das ganze Material wurde deshalb zunächst mit *Raney*-Nickel, dann mit PtO<sub>2</sub> in Eisessig hydriert. Nach Chromatographie liess sich hierauf eine kleine Menge von Krystallen vom Doppelschmelzpunkt 74°/103° isolieren, die mit Tetranitromethan noch eine starke Gelbfärbung gaben und demnach ungesättigt waren. Die Analyse stimmte ungefähr auf die Formel C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>. Ätio-cholan-säure- oder Ätio-allo-cholansäure-methylester konnten nicht aufgefunden werden. Aus diesen Versuchen geht eindeutig hervor, dass die Mesylate (XII) und (XXXII) beim Erhitzen mit NaJ lediglich Methan-sulfonsäure abspalten und ein Gemisch ungesättigter Stoffe, aber nicht die entsprechenden Jodide liefern. Bei dieser Reaktion dürften wahrscheinlich Umlagerungen erfolgen, wie sie auch bei vielen Umsetzungen von Neopentyl-halogeniden

<sup>1)</sup> Vgl. *J. W. H. Oldham, J. K. Rutherford*, Am. Soc. **54**, 366 (1932); *B. Helferich, E. Günther*, B. **72**, 338 (1939).

$((\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}_2 \cdot \text{Hlg}$ ) beobachtet wurden<sup>1)</sup>. Auch beim Erhitzen von Dihydro-betulin-monoacetat-monomesylat mit NaJ wurde ein jod-freies Produkt erhalten<sup>2)</sup>, das durch Abspalten von Methan-sulfon-säure und Umlagerung entstanden war. Hingegen sind in der Tri-terpen-Reihe Beispiele beschrieben, bei denen sich die Überführung einer analogen Tosyloxy-Gruppe ins entsprechende Jodid glatt vollzog<sup>3)</sup>.



Für die Umwandlung des Strophanthidins in Stoffe mit bekannter Konstitution scheint diese Reaktion somit nicht brauchbar zu sein.

Wir danken Herrn Dr. H. Reich für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ . Substanzproben zur Analyse und zur spez. Drehung wurden, wenn nichts anderes erwähnt, 1–2 Std. im Hochvakuum bei 60–80° getrocknet. Die Schwefel-bestimmungen wurden nach Bürger<sup>4)</sup> ausgeführt.

#### Gewinnung von Strophanthidin.

Ein Teil des verwendeten Strophanthidins wurde aus 200 g Samen von *Strophanthus kombé* gewonnen, die zunächst gemahlen und mit Petroläther entfettet wurden. Der hierauf durch Auskochen mit insgesamt 1,8 l Methanol erhaltene Extrakt wog 26 g und nach Reinigung mit Bleihydroxyd 22,5 g. Die anschliessende Verteilung zwischen Wasser und Chloroform-Alkohol (1:1) und (2:1) gab 12,5 g Glykosid-Gemisch, das durch Hydrolyse mit 0,1-n. Schwefelsäure gespalten wurde. Die Ausbeute an Aglykonen betrug 4,83 g Rohkrystalle. Die Chromatographie von 1,05 g der Rohkrystalle über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  ergab, dass sie zur Hauptsache aus Strophanthidin (790 mg) bestanden. Daneben wurde noch etwas Strophanthidol (XIII) erhalten, aber kein Periplogenin. Die restlichen 3,78 g Rohkrystalle wurden durch Umkristallisieren gereinigt (3,25 g) und entweder direkt zu Strophanthidol reduziert oder nach vorheriger Acetylierung.

Weitere Mengen von Strophanthidin wurden durch saure Hydrolyse von 20 g k-Strophanthin der Fa. S. B. Penick & Co., New York, gewonnen. Es wurden 5,8 g Rohkrystalle erhalten, die wiederum zur Hauptsache aus Strophanthidin bestanden und noch etwas Strophanthidol enthielten (Nachweis des letzteren durch die  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Reaktion!). Diese Krystalle wurden ebenso wie die aus den Samen gewonnenen weiter verarbeitet.

#### Strophanthidin-acetat-säure (IV).

150 mg Strophanthidin-acetat (IX) vom Smp. 243°–247°<sup>g)f)</sup> wurden in 2 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst, mit 0,4 cm<sup>3</sup> 2-proz.  $\text{CrO}_3$ -Eisessig-Lösung versetzt und 1 Std. stehen gelassen (der anfänglich ausgeschiedene orange-braune Niederschlag ging innerhalb von 15 Min. wieder in Lösung). Dann wurden noch im Verlaufe von 4 Std. 4-mal 0,2 cm<sup>3</sup> Chromsäure-Lösung zugegeben, worauf sich überschüssiges  $\text{CrO}_3$  nachweisen liess. Nach

<sup>1)</sup> Vgl. F.C. Whitmore, H.S. Rothrock, Am. Soc. **54**, 3431 (1932).

<sup>2)</sup> Diss. M. Brenner, Eidg. Techn. Hochschule, Zürich 1940.

<sup>3)</sup> Vgl. z. B. L. Ruzicka, S. Szpilfogel, O. Jeger, Helv. **29**, 1520 (1946); V. Prelog, J. Norymberski, O. Jeger, Helv. **29**, 360 (1946).

<sup>4)</sup> K. Bürger, Angew. Ch. **54**, 479 (1941); **55**, 245 (1942).

Eindampfen im Vakuum bei 25° wurde der Rückstand in Chloroform und Wasser aufgenommen, die Chloroformlösung mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gewaschen und mehrmals mit kleinen Portionen 2-n. Sodalösung ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen gab sie 73 mg Neutralprodukt, das aus Methanol-Äther umkristallisiert wurde. Es wurden 11 mg Prismen vom Smp. 205—208° erhalten, die mit Strophanthidin-acetat (IX) eine starke Schmelzpunktserniedrigung gaben. Sie wurden nicht weiter untersucht. — Die alkalischen Lösungen wurden mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert, mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformlösungen getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (90 mg) gab nach Umkristallisieren aus Chloroform bei -10° feine, verfilzte Nadeln, die mit Chloroform-Äther und Äther gewaschen wurden. Sie schmolzen bei 145—155°, erstarnten wieder zwischen 160° und 170° und schmolzen definitiv bei 246—250° (Zers.). Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Chloroform lagen die Schmelzpunkte bei 155—163°/237—240<sup>1)</sup>. Die spez. Drehung betrug nach 8-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 110° [α]<sub>D</sub><sup>19</sup> = + 67,6° ± 3° (c = 0,728 in Chloroform).

7,345 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm; [α]<sub>D</sub><sup>19</sup> = + 0,49° ± 0,02°.

Zur Analyse wurde 8 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,740 mg Subst. gaben 0,199 mg Gewichtsverlust

3,541 mg Subst. gaben 8,402 mg CO<sub>2</sub> und 2,360 mg H<sub>2</sub>O (E.T.H.)

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> · 1,5 H<sub>2</sub>O (489,56) Ber. H<sub>2</sub>O 5,52, Gef. H<sub>2</sub>O 5,32%

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> (462,53) Ber. C 64,92 H 7,41%

Gef. „ 64,75 „ 7,46%

Mit konz. Schwefelsäure färbte sich die Substanz zuerst zinnoberrot. Die Färbung ging nach kurzer Zeit in Karminrot und nach ca. 10 Min. in Violett über.

#### Strophanthidin-acetat-säure-methylester (V)<sup>c</sup>.

30 mg Strophanthidin-acetat-säure (IV) vom Smp. 155°/237° wurden in wenig Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach ca. 10 Min. wurde im Vakuum eingeengt, nach Zusatz von CHCl<sub>3</sub> neutral gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand gab nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther 29 mg Plättchen vom Smp. 127—130°. Die spez. Drehung betrug [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = + 65,1° ± 2° (c = 1,745 in Chloroform).

17,660 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = + 1,14° ± 0,02°

3,911 mg Subst. gaben 9,40 mg CO<sub>2</sub> und 2,70 mg H<sub>2</sub>O (F. W.)

4,449 mg Subst. gaben 2,167 mg AgJ (F. W.)

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub> (476,56) Ber. C 65,53 H 7,61 -OCH<sub>3</sub> 6,51%

Gef. „ 65,59 „ 7,73 „ 6,44%

#### 3,19-Diacetoxy-5,14-dioxy-äthio-14-iso-cholansäure (XIX) und Methylester (XX).

4,75 g Strophanthidol-diacetat (XIV) vom Smp. 187—192<sup>b</sup>) wurden in 220 cm<sup>3</sup> reinstem Aceton (über KMnO<sub>4</sub> destilliert) gelöst, und nach Zusatz von 4,75 g gepulvertem KMnO<sub>4</sub> in einer Flasche 2 Std. geschüttelt, worauf eine abfiltrierte Probe farblos war. Nach Abdampfen des Acetons im Vakuum wurde der Rückstand mit etwas Wasser verrieben, verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bis zur kongosauren Reaktion zugegeben, und die Suspension viermal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden bei 0° mehrmals mit kleinen Portionen eiskalter verd. Sodalösung ausgezogen, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der verbleibende Neutralteil wurde nochmals wie oben mit KMnO<sub>4</sub> oxydiert. Die alkalischen Lösungen wurden sofort mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert, mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösungen mehrmals mit Wasser gewaschen,

<sup>1)</sup> Dr. A. Buzas fand nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther den Smp. 262—263°.

getrocknet und eingedampft. Es wurden 1,10 g rohe Säure (XIX) erhalten. Die zweite Oxydation gab 0,95 g Säure und eine dritte noch 0,30 g, so dass die gesamte Ausbeute an Rohprodukt von (XIX) 2,35 g betrug. Der nach der dritten Oxydation noch verbleibende Neutralteil wog 1,62 g und krystallisierte nicht. Er wurde nicht weiter untersucht. Die 2,35 g Säure wurden in üblicher Weise mit Diazomethan verestert und gaben in quantitativer Ausbeute den rohen acetylierten Methylester (XX), der ebenso wie die Säure (XIX) nicht zur Krystallisation zu bringen war, auch nicht, nachdem er nochmals acetyliert und chromatographiert worden war.

### 3,19-Dibenzoxy-5,14-dioxy-äthio-14-iso-cholansäure-methylester (XXIII).

237 mg amorphe 3,19-Diacetoxy-5,14-dioxy-äthio-14-iso-cholansäure (XIX) wurden mit 5 cm<sup>3</sup> 5-proz. methylalkoholischer KOH 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 1 cm<sup>3</sup> Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, konz. HCl bis zur eben kongosäuren Reaktion zugegeben und zweimal mit Essigester ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen Lösungen gaben nach Trocknen und Eindampfen 180 mg Rückstand (XXI)<sup>k</sup>), der wie üblich durch Einwirkung von ätherischer Diazomethanlösung verestert wurde. Der so erhaltene rohe Methylester (XXII)<sup>k</sup>) wurde nach gründlichem Trocknen in 2 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,4 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid versetzt und 16 Std. bei 18° stehen gelassen. Nach Zusatz von 1 cm<sup>3</sup> Methanol wurde nochmals 1 Std. stehen gelassen, dann im Vakuum bei 30° eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst, die Lösung mit verd. HCl, Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 330 mg gelbes Öl erhalten, das über 7 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol und reinem Benzol eluierten Fraktionen enthielten nur Benzoësäure-methylester. Zwei mit Benzol-Äther (9:1) und (5:1) abgelöste Fraktionen wogen 78 mg und krystallisierten nicht. Dann folgte eine mit Benzol-Äther (1:1) eluierte Fraktion (56 mg), die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Äther bei 183—187° schmolz. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther wurden zu Drusen vereinigte Prismen vom Smp. 192—196° erhalten, die das Dibenzoot (XXIII) darstellten. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{19} = +35,6^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,779$  in Chloroform).

7,860 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +0,28^\circ \pm 0,02^\circ$

3,667 mg Subst. gaben 9,521 mg CO<sub>2</sub> und 2,449 mg H<sub>2</sub>O (E.T.H.)

C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub> (590,67) Ber. C 71,16 H 7,17%

Gef. „, 70,86 „, 7,47%

Mit Benzol-Chloroform-Gemischen und reinem Chloroform wurden noch 140 mg Material von der Säule abgelöst, aus denen sich keine Krystalle mehr isolieren liessen.

### Wasserabspaltung von 3,19-Diacetoxy-5,14-dioxy-äthio-14-iso-cholan-säure-methylester (XX).

a) 430 mg amorpher Ester (XX) wurden in 7,3 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst und bei 0° mit 1,79 cm<sup>3</sup> POCl<sub>3</sub> versetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei 18° (Feuchtigkeitsausschluss) wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur auf die Hälfte eingeengt, 10 g Eis zugegeben, und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. HCl, Soda-Lösung und Wasser gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen hinterliessen nach dem Abdampfen 325 mg gelbes Öl, das bei 0,005 mm und 140—170° im Molekularkolben destilliert wurde. Das Destillat gab aus Äther-Petroläther bei 0° lange, dünne Nadeln (34 mg) vom Smp. 153—161°. Nach erneutem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther und aus Methanol wurden zu Drusen vereinigte Nadeln vom Smp. 161—163° erhalten. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{22} = -123,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,575$  in Chloroform).

5,801 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{22} = -0,71^\circ \pm 0,02^\circ$

3,655 mg Subst. gaben 9,966 mg CO<sub>2</sub> und 2,644 mg H<sub>2</sub>O (E.T.H.)

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (370,46) Ber. C 74,56 H 8,16%

Gef. „, 74,42 „, 8,10%

Der Analyse nach handelt es sich wahrscheinlich um den dreifach ungesättigten Ester (XXVI). Mit Tetranitromethan gab er dementsprechend eine starke Gelbfärbung. Mit konz. Schwefelsäure färbte er sich zunächst braun. Die Färbung ging nach kurzer Zeit in Dunkelviolett und später in Hellviolettt über. Das U.V.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben, Fig. 1. Die vereinigten Mutterlaugen wogen 157 mg und dienten zur Hydrierung (siehe unten).

b) 535 mg amorpher Ester (XX) wurden wie unter a) mit 2,2 cm<sup>3</sup> POCl<sub>3</sub> in 9,3 cm<sup>3</sup> Pyridin umgesetzt und analog aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wog roh 365 mg und wurde an 8 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (3:2) bis (1:3) und reinem Benzol eluierten Fraktionen krystallisierten auf Zusatz von Methanol. Sie wurden vereinigt (106 mg), bei 0,003 mm und 150—160° Badtemperatur im Molekularkolben destilliert und aus Methanol-Äther umkristallisiert. Es wurden 35 mg quaderförmige Prismen vom Smp. 136—138° erhalten.

3,752 mg Subst. gaben 9,354 mg CO<sub>2</sub> und 2,720 mg H<sub>2</sub>O (E.T.H.)

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub> (406,49)	Ber. C 67,95	H 8,43%
	Gef. „, 68,04	„, 8,11%

Die Substanz zeigte mit Tetranitromethan Gelbfärbung. Der Analyse nach muss es sich um das Monoacetat eines Trioxy-äthio-cholensäure-methylesters handeln.

Die mit Benzol-Äther-Gemisch und reinem Äther eluierten Fraktionen wogen 190 mg und wurden für eine spätere Hydrierung verwendet (s. unten).

#### Wasserabspaltung von 3,19-Diacetoxy-5,14-dioxy-äthio-14-iso-cholan-säure-methylester (XX) und nachfolgende Hydrierung.

2,3 g Ester (XX) wurden mit 35 cm<sup>3</sup> Pyridin und 9 cm<sup>3</sup> POCl<sub>3</sub> über Nacht bei 18° stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie im vorhergehenden Versuch und lieferte 1,74 g gelbes Öl, das zur Reinigung in Äther gelöst und durch 1 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und anschliessend durch wenig Tiere Kohle filtriert wurde. Nach Abdampfen des Äthers im Vakuum wurde der Rückstand in 34 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst und nach Zusatz von 476 mg PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 1 Std. war die Gasaufnahme beendet und betrug 338 cm<sup>3</sup> (ber. für den Katalysator 87 cm<sup>3</sup>, für 2 Doppelbindungen 182 cm<sup>3</sup>, für 3 Doppelbindungen 316 cm<sup>3</sup>). Es wurde vom Platin abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung mit verd. Soda-Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und abgedampft. Es verblieben 1,68 g hell-gelbes Öl, das über 52 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Zur Elution dienten je 170 cm<sup>3</sup> der in der folgenden Tabelle genannten Lösungsmittel.

Die Fraktionen 14—17 wurden aus Äther-Methanol umkristallisiert und gaben 110 mg Nadeln vom Smp. 108—111°. Die spez. Drehung betrug [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +42,0° ± 2° (c = 1,645 in Chloroform).

16,603 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm; [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +0,69° ± 0,02°

Zur Analyse wurde 1 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet und unmittelbar vor der Verbrennung geschmolzen.

3,812 mg Subst. gaben 10,245 mg CO<sub>2</sub> und 3,272 mg H<sub>2</sub>O (E.T.H.)

C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> (376,50)	Ber. C 73,36	H 9,64%
	Gef. „, 73,34	„, 9,60%

Der Analyse nach handelt es sich bei diesem Stoff wahrscheinlich um den Monoacetoxy-ester (XXIX).

Die Fraktionen 20—22 wurden aus wenig Äther umkristallisiert und mit Äther-Petroläther 1:10 und Petroläther gewaschen. Es wurden 25 mg kleine Spiesse vom Smp. 122—124° erhalten. Nach erneutem Umkristallisieren schmolzen sie bei 128—130°. Die spez. Drehung betrug [α]<sub>D</sub><sup>19</sup> = +34,15° ± 3° (c = 1,007 in Chloroform).

10,168 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm; [α]<sub>D</sub><sup>19</sup> = +0,34° ± 0,02°

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	Gew. mg	Aussehen, Smp.
1—2	Petroläther-Benzol (4:1)	7	Öl
3—12	Petroläther-Benzol (2:3)	0	—
13	Petroläther-Benzol (1:1)	2	Öl
14	Petroläther-Benzol (3:7)	8	Drusen, 108—118°
15	Benzol	10	Stäbchen, 110—114°
16—17	Benzol-Äther (99:1) . .	156	Stäbchen, 109—113°
18—19	Benzol-Äther (99:1) . .	59	Öl
20—21	Benzol-Äther (49:1) . .	45	Spiesse, 121—125°
22	Benzol-Äther (24:1) . .	12	Spiesse, 115—122°
23—24	Benzol-Äther (24:1) . .	84	Öl
25	Benzol-Äther (23:2) . .	75	Nadeln, 80—150°
26	Benzol-Äther (23:2) . .	69	Nadeln, 170—176°
27	Benzol-Äther (4:1) . .	93	Nadeln, 171—178°
28	Benzol-Äther (4:1) . .	120	Nadeln, 156—160°
29	Benzol-Äther (1:1) . .	113	Nadeln, 165—177°
30	Benzol-Äther (1:1) . .	106	Nadeln, 150—160°
31	Benzol-Äther (1:1) . .	254	weisser Schaum
32—35	Äther . . . . .	228	Schaum oder Öl
36—40	Chloroform, Methanol .	166	gelbes Öl

Zur Analyse wurde 1 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet und unmittelbar vor der Verbrennung geschmolzen.

3,670 mg Subst. gaben 9,285 mg CO<sub>2</sub> und 2,852 mg H<sub>2</sub>O (E.T.H.)

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (434,58)      Ber. C 69,09      H 8,81%  
Gef. „, 69,04      „, 8,70%

Der Analyse nach handelt es sich wahrscheinlich um das Diacetat eines Dioxy-esters (XXVIII).

Die Fraktionen 25—30 wurden aus Äther-Petroläther und dann aus Aceton-Methanol umkristallisiert. Es wurden Nadeln vom Smp. 173—177° erhalten. Die spez. Drehung betrug [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 31,2° ± 2° (e = 1,217 in Chloroform).

12,283 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm; α<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 0,38° ± 0,02°

Zur Analyse wurde 2 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,660 mg Subst. gaben 9,38 mg CO<sub>2</sub> und 3,01 mg H<sub>2</sub>O (F. W.)  
C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (392,51)      Ber. C 70,28      H 9,26%  
Gef. „, 69,94      „, 9,20%

Der Analyse nach handelt es sich um das Monoacetat eines Dioxy-esters (XXXIV).

In andern Ansätzen konnte der Ester (XXXIV) nicht aufgefunden werden, hingegen entstanden immer die beiden Ester (XXIX) und (XXVIII), letzterer in grösserer Menge als in dem beschriebenen Versuch.

#### 19-Mesyloxy-älio-allo-cholansäure-methylester (XXXII).

97 mg 19-Acetoxy-älio-allo-cholansäure-methylester (XXIX) vom Smp. 108—111° wurden in 3 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 100 mg KOH in 0,1 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 2½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Einengen im Vakuum fiel das K-Salz der Säure (XXX) in Prismen aus. Nach Ansäuern mit verd. HCl wurde mit Äther

ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Äther gelöst, und mit überschüssiger Diazomethanlösung 10 Min. stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 85 mg Rohprodukt, das aus wenig Äther hexagonale Prismen vom Smp. 162—164° lieferte. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther schmolzen die Krystalle (XXXI) bei 164,5—165°. Die Hauptmenge dieses Esters wurde in 0,9 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, bei 0° mit 60 mg Mesylchlorid versetzt und 3 Std. bei 18° stehen gelassen. Anschliessend wurde im Vakuum auf die Hälfte eingeengt, etwas Eis zugegeben, und noch ½ Std. stehen gelassen. Dann wurde mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt, die Lösungen mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 99 mg Rohprodukt, das aus wenig Äther umkristallisiert wurde. Die so erhaltenen 64 mg Prismen schmolzen bei 108—110°. Nach erneutem Umkristallisieren aus Aceton-Äther lag der Smp. bei 111—112°. Die spez. Drehung einer 3 Std. bei 18° getrockneten Probe betrug  $[\alpha]_D^{16} = +35,0^\circ \pm 3^\circ$  ( $e = 0,720$  in Chloroform).

$$7,237 \text{ mg Subst. zu } 1,0052 \text{ cm}^3, l = 1 \text{ dm}; [\alpha]_D^{16} = +0,25^\circ \pm 0,02^\circ$$

Zur Analyse wurde 3 Std. im Hochvakuum bei 20° getrocknet.

3,796 mg Subst. gaben 8,92 mg CO<sub>2</sub> und 2,96 mg H<sub>2</sub>O (F. W.)

4,231 mg Subst. verbr. 1,011 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJ<sub>0</sub><sub>3</sub> (F. W.)

C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub> S (412,55)	Ber. C 64,04	H 8,80	S 7,77%
	Gef. „ 64,13	„ 8,73	„ 7,66%

#### Umsetzung mit Natriumjodid.

35 mg Mesylat (XXXII) vom Smp. 108—110° wurden in einem evakuierten Bombenrohr mit 50 mg NaJ in 1,5 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton 3 Std. erhitzt, wobei sich lange Plättchen von Natriummesylat abschieden. Diese wurden abgesaugt (11 mg = berechnete Menge), mit Äther und Aceton gewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther und Wasser aufgenommen und die Ätherlösung mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 24 mg und krystallisierte nach längerem Stehen mit wenig Methanol bei —10°. Die Krystalle schmolzen unscharf bei 35—80°. Eine qualitative Analyse ergab, dass sie jodfrei waren. Das gesamte Material (inkl. Mutterlaugen) wurde mit einem analogen Ansatz vereinigt (total 62 mg) und bei 0,003 mm und 100—130° Badtemperatur im Molekularkolben destilliert. Das Destillat (59 mg) wurde in 20 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit dem Raney-Nickel aus 2 g Ni-Al-Legierung versetzt und in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt<sup>1)</sup>. Nach Absättigung des Katalysators mit Wasserstoff wurden 0,3 cm<sup>3</sup> 4-proz. methylalkoholische Natronlauge zugesetzt, worauf innerhalb von 45 Min. noch 2,9 cm<sup>3</sup> Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach Abfiltrieren des Nickels wurde die Lösung im Vakuum eingeengt, etwas Wasser zugegeben, mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, etwas eingeengt und mit ätherischer Diazomethanlösung nachmethyliert. Das so erhaltene Produkt wurde wiederum bei 0,003 mm und 100—130° Badtemperatur destilliert, und das Destillat anschliessend in 1,5 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig mit 23 mg PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O nachhydriert, wobei nochmals 6,7 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> (berechnet für den Katalysator 4,2 cm<sup>3</sup>) aufgenommen wurden. Die übliche Aufarbeitung lieferte 59 mg eines Öles, das über 1,8 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Petroläther eluierten Fraktionen wogen 28 mg und krystallisierten aus Äther-Methanol nach längerem Stehen bei —10°. Die Krystalle schmolzen zwischen 69° und 83°. Nach Umkristallisieren aus Methanol mit einer Spur Äther und Waschen mit reinem und 90-proz. Methanol wurden 1,5 mg Krystalle erhalten, die bei 74—80° schmolzen. Die Schmelze erstarrte bei 85—90° zu Nadeln, die definitiv bei 103° schmolzen. Aus den Mutterlaugen liess sich auf gleiche

<sup>1)</sup> Die Hydrierung wurde ausgeführt, bevor die Analyse des vermeintlichen Jodids vorlag.

Weise noch 1 mg Krystalle vom Smp. 70—80°/98° gewinnen, die mit den obigen Krystallen vereinigt wurden.

2,001 mg Subst. gaben 5,73 mg CO<sub>2</sub> und 1,83 mg H<sub>2</sub>O (F. W.)  
 $C_{21}H_{32}O_2$  (306,47)      Ber. C 79,70    H 10,25%  
                               Gef. „ 78,15    „ 10,23%

Die Tetranitromethanprobe gab eine starke Gelbfärbung. Mit Petroläther-Benzol (49:1) wurden 8 mg Öl erhalten. Weitere mit Petroläther-Benzol (49:1), sowie die mit Petroläther-Benzol (9:1) und (4:1) eluierten Fraktionen wogen 12 mg und krystallisierten nach längerem Stehen mit Äther-Methanol. Nach Umkristallisieren aus dem gleichen Gemisch wurde 1 mg Krystalle erhalten, die bei 70—75° schmolzen. Aus der Schmelze schieden sich einige Nadeln ab, die sich erst bei 93° verflüssigten. Die Mischprobe mit dem ersteren Produkt gab eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Außerdem zeigten diese Krystalle mit Tetranitromethan eine nur schwache Gelbfärbung. Die geringe Menge reichte für eine Analyse nicht aus.

#### Strophanthidin-dimethylmercaptal (I).

50 mg Zinkchlorid wurden in einem Bombenrohr im Vakuum geschmolzen, auf —80° abgekühlt und mit 2 cm<sup>3</sup> Methyl-mercaptan, 100 mg frisch entwässertem Natrium-sulfat und 50 mg Strophanthidin (VIII) versetzt. Das Rohr wurde zugeschmolzen und 14 Std. unter öfterem Umschütteln bei 0° stehen gelassen. Dann wurde das überschüssige Methyl-mercaptan im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser und Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit verd. Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum abgedampft. Es verblieben 41 mg Öl, das über 1,2 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Chloroform (9:1) bis (7:3) eluierten Fraktionen gaben nur wenig nach Mercaptan riechendes Öl. Eine weitere mit Benzol-Chloroform (7:3), sowie je eine mit Benzol-Chloroform (3:2) und (1:1) eluierte Fraktion krystallisierten beim Befeuchten mit Äther in Plättchen vom Doppelschmelzpunkt 132—140°/216—222°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther wurden 18 mg rechteckige, lange Plättchen erhalten, die zuerst bei 138—140° schmolzen. Die Schmelze erstarrte zwischen 150° und 170° und schmolz erneut bei 220—222°.

3,550 mg Subst. gaben 8,22 mg CO<sub>2</sub> und 2,49 mg H<sub>2</sub>O (Schweinchen) (F. W.)  
 3,758 mg Subst. verbr. 1,517 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub> (F.W.)

$C_{25}H_{38}O_5S_2$  (483,67)      Ber. C 62,07    H 8,13    S 13,26%  
                               Gef. „ 63,19    „ 7,85    „ 12,94%

#### Strophanthidol-monoacetat-(3) (X).

2,52 g Strophanthidin-acetat (IX)<sup>1)g</sup> vom Smp. 243—247° wurden in 200 cm<sup>3</sup> 96-proz. Alkohol und 20 cm<sup>3</sup> Essigester gelöst und 2,6 g amalgamierte Aluminiumblech-streifen<sup>1)</sup> zugesetzt. Das Gemisch wurde auf der Maschine schwach geschüttelt, und jeden Tag 0,3 cm<sup>3</sup> Wasser zugesetzt. Nach 12 Tagen war die Wasserstoffentwicklung beendet und das Al-Blech bis auf geringe Reste zerfallen. Nach Zusatz von etwas Kieselgur wurde abgenutscht und der Rückstand noch dreimal mit je 20 cm<sup>3</sup> Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden in Vakuum bei 50° stark eingeengt, in 50 cm<sup>3</sup> Chloroform aufgenommen und zweimal mit wenig verd. Soda-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 2,2 g Rohprodukt, das in wenig Aceton aufgenommen

<sup>1)</sup> 0,5 mm dickes Aluminiumblech wurde in Streifen von ca. 3 mm Breite und 2 cm Länge geschnitten, mit Äther und Alkohol gewaschen, und mit 2-n. NaOH bei 18° stehen gelassen, bis starke H<sub>2</sub>-Entwicklung eintrat. Nach Waschen mit Wasser wurde mit 3,5-proz. wässriger HgCl<sub>2</sub>-Lösung bedeckt und zwei Min. stehen gelassen, und nochmals analog zwei Min. mit frischer HgCl<sub>2</sub>-Lösung behandelt. Hierauf wurde mit dest. Wasser gewaschen, und bis zur beginnenden H<sub>2</sub>-Entwicklung mit H<sub>2</sub>O stehen gelassen, mit Alkohol gewaschen und sofort in das Reaktionsgemisch eingetragen.

wurde. Auf Zusatz von Äther krystallisierten lange, rechteckige Plättchen aus, die bei 205—239° schmolzen.

Krystalle und Mutterlaugen wurden vereinigt und in 23 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol gelöst. Nach Zugabe von 1,8 g Girard's Reagens T<sup>1)</sup> und 2,3 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde 1 Std. auf 60° erwärmt. Dann wurde mit Eis und mit der zur Neutralisation von 98% des Eisessigs notwendigen Menge 2-n. Natronlauge versetzt und sofort mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die so erhaltenen ketonfreien Anteile wogen 1,82 g. Sie wurden wiederum in Aceton aufgenommen und mit Äther versetzt, worauf langsam Plättchen vom Smp. 223—232° krystallisierten. Nach Umkrystallisieren aus Methanol-Äther und nochmals aus Aceton-Äther wurden lange, dünne Prismen vom Smp. 233—237° erhalten, die bei der Mischprobe mit Strophanthidin-acetat (IX) eine starke Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{21} = +102,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,013$  in Chloroform).

10,198 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $[\alpha]_D^{21} = +1,03^\circ \pm 0,02^\circ$

3,851 mg Subst. gaben 9,452 mg CO<sub>2</sub> und 2,765 mg H<sub>2</sub>O (Schweinchen) (E.T.H.)

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (448,52) Ber. C 66,94 H 8,09%

Gef. „, 66,98 „, 8,03%

Mit konz. Schwefelsäure färbte sich die Substanz zuerst dunkel-zinnoberrot. Die Färbung ging nach kurzer Zeit in Violett und später in Braun über.

#### Strophanthidol-acetat-(3)-tosylat-(19) (VI).

99 mg Strophanthidol-monoacetat-(3) (X) vom Smp. 233—237° wurden durch Abdampfen mit abs. Benzol und anschliessend noch ½ Std. im Hochvakuum getrocknet (bei 25°), in 0,9 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und mit 103 mg Tosylechlorid versetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei 20° wurde etwas Eis zugefügt und nochmals 1 Std. stehen gelassen. Dann wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und die Lösungen mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das Rohprodukt (152 mg) wurde über 4,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (1:1) eluierten Fraktionen krystallisierten nach 14-tägigem Stehen mit Methanol-Äther und gaben 61 mg Drusen von breiten Prismen, die bei 125—130° schmolzen. Nach erneutem Umkrystallisieren lag der Smp. bei 128—130°. Die Schmelze zersetzte sich bei ca. 155° unter Gasentwicklung und Braufärbung. Die spez. Drehung betrug nach 3-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 20°  $[\alpha]_D^{22} = +47,7^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,606$  in Chloroform).

6,120 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $[\alpha]_D^{22} = +0,29^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Std. im Hochvakuum bei 20° getrocknet.

3,800 mg Subst. gaben 8,44 mg CO<sub>2</sub> und 2,39 mg H<sub>2</sub>O (F.W.)

4,992 mg Subst. verbr. 0,847 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub> (F.W.)

C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>9</sub>S (602,70) Ber. C 63,77 H 7,02 S 5,31%

C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>9</sub>S·2 H<sub>2</sub>O (638,73) „ „ 60,18 „ 7,25 „ 5,02%

Gef. „, 60,61 „, 7,04 „, 5,44%

#### Strophanthidol-acetat-(3)-mesylat-(19) (VII).

3,5 g Strophanthidol-monoacetat-(3) (X) vom Smp. 233—237° wurden wie im vorhergehenden Versuch getrocknet, in 22 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und bei -15° mit 1,6 cm<sup>3</sup> Mesylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 6 Std. bei 0° stehen gelassen, mit etwas Eis versetzt und nach einer weiteren Std. wie das im vorigen Versuch beschriebene Tosylat aufgearbeitet. Es wurden 4 g Rohprodukt erhalten, die nach Umkrystallisieren aus Aceton 3,77 g quaderförmige Plättchen gaben. Sie schmolzen bei raschem Erhitzen bei

<sup>1)</sup> A. Girard, G. Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936).

180—182,5°, bei langsamem Erhitzen bei 173—174°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton war der Schmelzpunkt unverändert. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{19} = +26,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,977$  in Chloroform).

9,860 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = 0,26^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Std. im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

3,683 mg Subst. gaben 8,00 mg CO<sub>2</sub> und 2,44 mg H<sub>2</sub>O (F.W.)

4,381 mg Subst. verbr. 0,844 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub> (F.W.)

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>9</sub>S (526,62) Ber. C 59,29 H 7,27 S 6,09%

Gef. „, 59,28 „, 7,41 „, 6,18%

Die Substanz färbte sich mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zuerst orange. Die Färbung ging nach kurzer Zeit in Olivgrün über.

Umsetzung mit NaJ. 20 mg Mesylat (VII) wurden in einem evakuierten Bombenrohr mit 20 mg NaJ und 5 cm<sup>3</sup> Aceton 3 Std. auf 100° erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich Krystalle aus. Die Hauptmenge des Acetons wurde im Vakuum entfernt, dann Wasser zugegeben und die Krystalle abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Sie schmolzen bei 174—175° und erwiesen sich als unverändertes Ausgangsmaterial. Aus der Mutterlauge liessen sich durch Ausschütteln mit Chloroform noch 2 mg Material gewinnen, das ebenfalls krystallisierte (Schwefelprobe positiv). Wurde die Umsetzung bei 150° oder bei 180° ausgeführt, so wurden nur ölige Reaktionsprodukte erhalten, die sich nicht zur Krystallisation bringen liessen. Ausgangsmaterial (VII) wurde nicht zurückhalten.

### 3-Acetoxy-5,14-dioxy-19-mesyloxy-äatio-14-iso-cholansäure-methylester (XII).

3,77 g Mesylat (VII) vom Smp. 173—174° wurden in 375 cm<sup>3</sup> über KMnO<sub>4</sub> dest. Aceton gelöst, mit 4,0 g KMnO<sub>4</sub> versetzt und 2½ Std. auf der Maschine geschüttelt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Herstellung von (XIX). Nach dreimaliger Oxydation wogen die erhaltenen neutralen Anteile 0,65 g und schmolzen bei 173—175°, stellten also noch unverändertes Mesylat (VII) dar. Die Säuren wogen 1,74 g und krystallisierten nicht. Aus diesem Grunde wurden sie in 75 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Methylester (1,78 g) über 50 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Mit Benzol-Äther (2:3) und (1:4) wurden insgesamt 1,575 g Material eluiert, das auf Zusatz von Äther und einer Spur Methanol sehr langsam krystallisierte. Da sich alle Fraktionen als identisch erwiesen, wurden sie vereint und aus Methanol-Äther umkristallisiert. Es wurden vierkantige Prismen vom Smp. 160—161° erhalten, die sich bei 165° unter Gasentwicklung braun färbten. Die spez. Drehung einer 3 Std. im Hochvakuum bei 40° getrockneten Probe betrug  $[\alpha]_D^{16} = +52,4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 2,423$  in Chloroform).

24,355 mg Subst. zu 1,0052 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +1,27^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 1 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,858 mg Subst. gaben 8,11 mg CO<sub>2</sub> und 2,60 mg H<sub>2</sub>O (F.W.)

5,282 mg Subst. verbr. 1,052 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub> (F.W.)

C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>9</sub>S (502,60) Ber. C 57,36 H 7,62 S 6,38%

Gef. „, 57,37 „, 7,54 „, 6,39%

### 3-Acetoxy-5-oxy-19-mesyloxy-äatio-cholansäure-methylester (XXV) (?)

286 mg Ester (XII) vom Smp. 160—161 wurden in 3,5 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und bei 0° mit 0,76 cm<sup>3</sup> POCl<sub>3</sub> und einem kleinen Tropfen Wasser versetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei 20° wurde analog wie bei der Wasserabspaltung von (XX) beschrieben aufgearbeitet. Es wurden 231 mg gelbes Öl erhalten, das sich nicht krystallisierten liess. Es wurde daher mit 99,5 mg PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig bei 20° hydriert. Nach 30 Min. betrug die Wasserstoffaufnahme 26,2 cm<sup>3</sup> (ber. für den Katalysator 18,3 cm<sup>3</sup>, für 1 Doppel-

bindung 11,7 cm<sup>3</sup>). Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wog 230 mg und wurde über 7 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (49:1), (19:1) und (9:1) eluierten Fraktionen wogen 118 mg und schmolzen zw. 136° und 145°. Sie wurden vereinigt und aus Aceton-Äther umkristallisiert, worauf quaderförmige Prismen vom Smp. 142—145° erhalten wurden.

Zur Analyse wurde 1 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,992 mg Subst. gaben 8,66 mg CO<sub>2</sub> und 2,79 mg H<sub>2</sub>O (F.W.)

5,401 mg Subst. verbr. 1,083 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub> (F.W.)

C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub>S (486,60) Ber. C 59,24 H 7,87 S 6,59%

Gef. „ 59,20 „ 7,82 „ 6,43%

Der Analyse nach handelt es sich um ein Dihydro-mono-anhydro-Derivat von (XII), wahrscheinlich um den Ester (XXV).

#### Umsetzung von 3-Acetoxy-5,14-dioxy-19-mesyloxy-äthio-14-iso-cholan-säure-methylester (XII) mit NaJ.

195 mg Ester (XII) vom Smp. 160—161° wurden in einem evakuierten Bombenrohr mit 195 mg NaJ und 12 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton 5 Std. auf 140° erhitzt. Nach dieser Zeit hatten sich aus der braun gefärbten Lösung fettglänzende Plättchen abgeschieden, die abfiltriert und mit Aceton und Äther gewaschen wurden. Sie wogen 52 mg (ber. 47 mg) und stellten Natrium-mesylat dar. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand in Chloroform und Wasser aufgenommen und die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 130 mg Öl erhalten, das nicht krystallisierte, sich aber als praktisch jodfrei erwies. Es wurde in 15 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit Raney-Nickel aus 1 g Ni-Al-Legierung unter Zugabe von 1,25 cm<sup>3</sup> 4-proz. methylalkoholischer NaOH hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 1 Std. beendet und betrug 10,1 cm<sup>3</sup>. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt mit 41 mg PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O in 4 cm<sup>3</sup> Eisessig nachhydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug total 13,5 cm<sup>3</sup> (ber. für den Katalysator 7,5 cm<sup>3</sup>). Das hierauf erhaltene Säure-Ester-Gemisch wurde mit Diazomethan nachmethyliert und anschliessend nachacetyliert. Es wurden 103 mg Rohprodukt erhalten, das über 3,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Zur Elution dienten je 12 cm<sup>3</sup> der in der folgenden Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktion Nr.	Lösungsmittel	Gewicht mg	Aussehen, Smp.
1	Petroläther-Benzol (4:1)	5	Öl
2	Petroläther-Benzol (3:2)	14	Spiesse, 117—125°
3	Petroläther-Benzol (1:4)	16	Prismen, 124—159°
4—6	Petroläther-Benzol (1:4)	24	Prismen, 147—157°
7	Benzol . . . . .	8	Prismen, 149—157°
8—10	Benzol-Äther-Gemische.	23	Öl
11	Äther . . . . .	9	gelber Schaum
12	Chloroform . . . . .	2	gelber Schaum

Frakt. 2 wurde mit der Mutterlauge von Frakt. 3 vereinigt und aus Aceton-Methanol umkristallisiert. Es wurden nadelförmige Spiesse vom Smp. 127—128° (XVI) erhalten, deren Menge für eine Analyse nicht ausreichte.

Die Frakt. 3—7 wurden im Molekularkolben bei 0,003 mm fraktioniert destilliert. Bis 90° ging nur etwas Öl über (Frakt. A). Das zwischen 90° und 120° destillierende Material gab beim Befeuchten mit Äther Krystalle vom Smp. 142—150° (Frakt. B). Die von 120—150° destillierenden Anteile kristallisierten ebenso und schmolzen bei 155—160°

(Frakt. C). Die Frakt. B und C wurden vereinigt und aus Äther-Methanol, dann aus Aceton-Methanol umkristallisiert. Es wurden Prismen vom Smp. 157—160° (XVII) erhalten. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{17} = +69,0^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,653$  in Chloroform).

6,530 mg Subst. zu 1,0006 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +0,95^\circ \pm 0,02^\circ$

3,498 mg Subst. gaben 9,56 mg CO<sub>2</sub> und 2,55 mg H<sub>2</sub>O (F.W.)

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (370,46) Ber. C 74,56 H 8,16%

Gef. „, 74,59 „, 8,16%

Die Tetranitromethanprobe gab eine starke Gelbfärbung.

Aus der Mutterlauge von Frakt. B liess sich durch Umkristallisieren aus Äther-Methanol noch eine Druse von Prismen vom Smp. 65—70° isolieren. Nach nochmaligem Umkristallisieren wurden Prismen vom Smp. 75—83° (XV) erhalten. Die geringe Menge reichte nicht für eine Analyse.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (E.T.H.), teils im Laboratorium von *F. Weiser*, Basel (F.W.) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

## 206. Recherches sur l'amidon XXXIII<sup>1)</sup>.

### Analyse chromatographique de mélanges synthétiques de triméthylglucoses isomères

par R. A. Boissonnas.

(16 VIII 47)

Une des méthodes de détermination de la constitution des polysaccharides consiste à méthyler entièrement, puis à hydrolyser le polysaccharide à étudier. L'examen qualitatif et quantitatif des sucres méthylés obtenus par cette hydrolyse permet de tirer des conclusions sur la structure du polysaccharide.

La difficulté principale de cette méthode réside dans la résolution du mélange des sucres méthylés en ses divers constituants.

La cristallisation fractionnée ou la formation de dérivés caractéristiques ne conduisent qu'à des données qualitatives. Du point de vue quantitatif ces deux procédés sont très imprécis malgré les facteurs correctifs empiriques qu'on a essayé d'introduire<sup>2)</sup><sup>3)</sup><sup>4)</sup>.

La distillation fractionnée provoque la destruction partielle des sucres non entièrement méthylés<sup>5)</sup>. Elle permet uniquement d'isoler et de doser les sucres constituant les groupes terminaux non réduc-

<sup>1)</sup> Communication précédente: *Kurt H. Meyer et P. Gürtsler*, Helv. **30**, 761 (1947).

<sup>2)</sup> *K. Hess et coll.*, B. **70**, 721 (1937); **73**, 499, 505 (1940).

<sup>3)</sup> *K. Freudenberg et H. Boppel*, B. **73**, 609 (1940).

<sup>4)</sup> *H. Granichstädt et E. G. V. Percival*, Soc. **1943**, 54.

<sup>5)</sup> *D. J. Bell*, Soc. **1944**, 473.