

## ZUSAMMENFASSUNG

Arenobufagin, das Hauptbufogenin der südamerikanischen Kröte *Bufo arenarium* HENSEL, wurde als Acetylverbindung mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton oxydiert, wobei saure und neutrale Abbauprodukte erhalten werden konnten. Die rohen Säuren wurden nach Veresterung mit Diazomethan an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographisch aufgeteilt und gaben zur Hauptsache  $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-14-hydroxy- $5\beta, 14\beta$ -ätiansäure-methylester. Daneben konnte noch ein weiterer, noch nicht näher untersuchter Ester erhalten werden. Aus den neutralen Anteilen der  $\text{KMnO}_4$ -Oxydation liess sich  $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-14-hydroxy-20-keto- $5\beta, 14\beta$ -pregnan-21-säure-lacton-(21 → 14) in Kristallen gewinnen. Arenobufagin ist somit  $3\beta, 11\alpha, 14$ -Trihydroxy-12-keto- $5\beta$ -bufa-20, 22-dienolid.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel

---

## 241. Konstitution des Cinobufagins<sup>1)</sup>

Über Krötengifte, 24. Mitteilung<sup>2)</sup>

von Peter Hofer, Horst Linde und Kuno Meyer

(19. IX. 60)

Cinobufagin (I), das Hauptbufogenin der chinesischen Krötengiftdroge *Ch'an Su*, besitzt die Formel  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_6$ <sup>3)</sup><sup>4)</sup>. Seine Steroidnatur ist von TSCHESCHE & OFFE<sup>5)</sup> durch Selendehydrierung bewiesen worden. Die 6 Sauerstoffatome sind im Laufe der Zeit in ihrer Funktion eindeutig abgeklärt worden und verteilen sich auf die folgenden Gruppen: ein sekundäres Hydroxyl (vermutlich an C-3)<sup>6)</sup>, den Lactonring<sup>7)</sup>, eine Acetoxygruppe<sup>8)</sup>, welche schon durch  $\text{KHCO}_3$  verseift wird (vermutlich an C-16)<sup>4)</sup><sup>9)</sup> und eine Oxidogruppe (vermutlich an C-14/C-15)<sup>4)</sup>. Vor kurzem ist der Abbau des O-Acetylcinobufagins (II) mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton beschrieben worden, wobei der dem acetylierten Bufogenin zugrunde liegende Ätiansäure-methylester  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7$ , IV in Kristallen erhalten werden konnte<sup>4)</sup>. Weitere Abbauversuche mit diesem Ester führten aber nicht zu einem Steroid bekannter Struktur.

<sup>1)</sup> Auszug aus dem 3. Teil der Diss. P. HOFER, Basel 1960. – Das Ergebnis dieser Arbeit wurde kurz publiziert in *Experientia* 15, 297 (1959).

<sup>2)</sup> 23. Mitteilung: P. HOFER, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* 43, 1950 (1960).

<sup>3)</sup> D. CROWFOOT, *Chemistry & Ind.* 54, 568 (1935); D. CROWFOOT & H. JENSEN, *J. Amer. chem. Soc.* 58, 2018 (1936).

<sup>4)</sup> J. P. RUCKSTUHL & K. MEYER, *Helv.* 41, 2121 (1958); ältere Literatur siehe daselbst.

<sup>5)</sup> R. TSCHESCHE & H. A. OFFE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 68, 1998 (1935).

<sup>6)</sup> M. KOTAKE, *Liebigs Ann. Chem.* 465, 1 (1928); M. KOTAKE & K. KUWADA, *Scient. Pap. Inst. physic. chem. Res. (Tokio)* 32, 1 (1937); *Chem. Zbl.* 1937, II, 1588.

<sup>7)</sup> R. TSCHESCHE & H. A. OFFE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 69, 2361 (1936).

<sup>8)</sup> H. JENSEN, *Science* 75, 53 (1932); H. JENSEN & E. A. EVANS jr., *J. biol. Chemistry* 104, 307 (1934).

<sup>9)</sup> J. P. RUCKSTUHL & K. MEYER, *Helv.* 40, 1270 (1957).

Wie kürzlich am Beispiel des Resibufogenins<sup>10)</sup> und des Marinobufagins<sup>11)</sup> gezeigt worden ist, lassen sich die diesen Bufogeninen zugrunde liegenden  $14\beta, 15\beta$ -Epoxy- $\alpha$ -tiensäureester sehr leicht mit  $\text{LiAlH}_4$  in die entsprechenden  $14\beta$ -Hydroxyverbindungen überführen, wodurch die Möglichkeit der Verknüpfung mit bekannten Steroiden gegeben ist. Wir haben deshalb nochmals eine grössere Menge des Abbauesters IV aus II bereitet und ihn mit  $\text{LiAlH}_4$  in Äther reduziert. Das Reduktionsprodukt VII war einheitlich, liess sich in Kristallen gewinnen und gab die kristallisierte Acetylverbindung VIII. VII und VIII konnten in derselben Weise aus dem bekannten  $3\beta, 16\beta$ -Diacetoxy- $14$ -hydroxy- $5\beta, 14\beta$ - $\alpha$ -tiensäure-methylester (VI) bereitet werden, der zum erstenmal<sup>12)</sup> beim Abbau des Di-O-acetylbufogenins (XI) mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton und später nach dem gleichen Verfahren aus O-Acetylbufotalin<sup>13)</sup> erhalten worden war. Damit ist Cinobufagin über seinen Abbauester IV erstmals mit einem Steroid bekannter Struktur verknüpft worden, und es ergibt sich daraus für dieses Bufogenin die mit Formel I wiedergegebene Konstitution. Durch die Überführung von IV in VII bzw. VIII ist insbesondere auch die eine Haftstelle der Oxidogruppe an C-14 festgelegt. Da das IR.-Absorptionspektrum von II, wie früher dargelegt worden ist<sup>4)</sup>, bei  $3,31-3,32 \mu$  eine gut sichtbare Bande zeigt, die der CH-Schwingung einer tertiär-sekundären Epoxygruppe zukommt, handelt es sich beim Cinobufagin ebenfalls um ein  $14, 15$ -Epoxysteroid, dessen Oxidogruppe, wie in anderen Fällen<sup>10) 11)</sup>, auch  $\beta$ -orientiert sein muss.

Von RUCKSTUHL *et al.*<sup>4)</sup> ist vor kurzem festgestellt worden, dass der Ester IV beim Stehenlassen mit KOH in wässrigem Methanol ausser der Verseifung der Estergruppen grösstenteils auch eine Isomerisierung erfährt. Analoge Isomerisierungen sind auch früher schon bei den Abbauestern aus O-Acetylresibufogenin<sup>13)</sup> und O-Acetylmarinobufagin<sup>14)</sup> beobachtet worden und konnten inzwischen<sup>10) 11)</sup> eindeutig als Epimerisierung an C-17 erkannt werden. Diese leichte Isomerisierbarkeit ist bei allen anderen sonst bekannten  $14\beta$ -Hydroxy- $17\beta$ - $\alpha$ -tiensäureestern nicht beobachtet worden. Somit muss diese bisher nur an  $14\beta, 15\beta$ -Oxido- $\alpha$ -tiensäureestern festgestellte leichte Isomerisierbarkeit an C-17 durch die  $\beta$ -orientierte Epoxygruppe an C-14/C-15 bedingt sein<sup>15)</sup>. Neuerdings haben ZINGG *et al.*<sup>16)</sup> gezeigt, dass auch solche  $14\beta$ -Hydroxy- $17\beta$ - $\alpha$ -tiensäureester unter der Einwirkung von Alkali eine Umlagerung erfahren, die an C-16 eine  $\beta$ -ständige HO- bzw. Acetoxy-Gruppe aufweisen. Es wurde dort bereits die Vermutung ausgesprochen, dass auch in diesen Fällen die Isomerisierung lediglich in einer Epimerisierung an C-17 besteht. Dies konnte inzwischen auch bewiesen werden<sup>17)</sup>. Wir haben deshalb auch den aus IV durch Alkalieinwirkung leicht zu bereitenden epimeren Abbauester V der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion unterworfen. Aus

<sup>10)</sup> H. LINDE & K. MEYER, Helv. 42, 807 (1959).

<sup>11)</sup> H. SCHRÖTER, R. REES & K. MEYER, Helv. 42, 1385 (1959).

<sup>12)</sup> K. MEYER, Helv. 29, 718 (1946).

<sup>13)</sup> K. MEYER, Helv. 35, 2444 (1952).

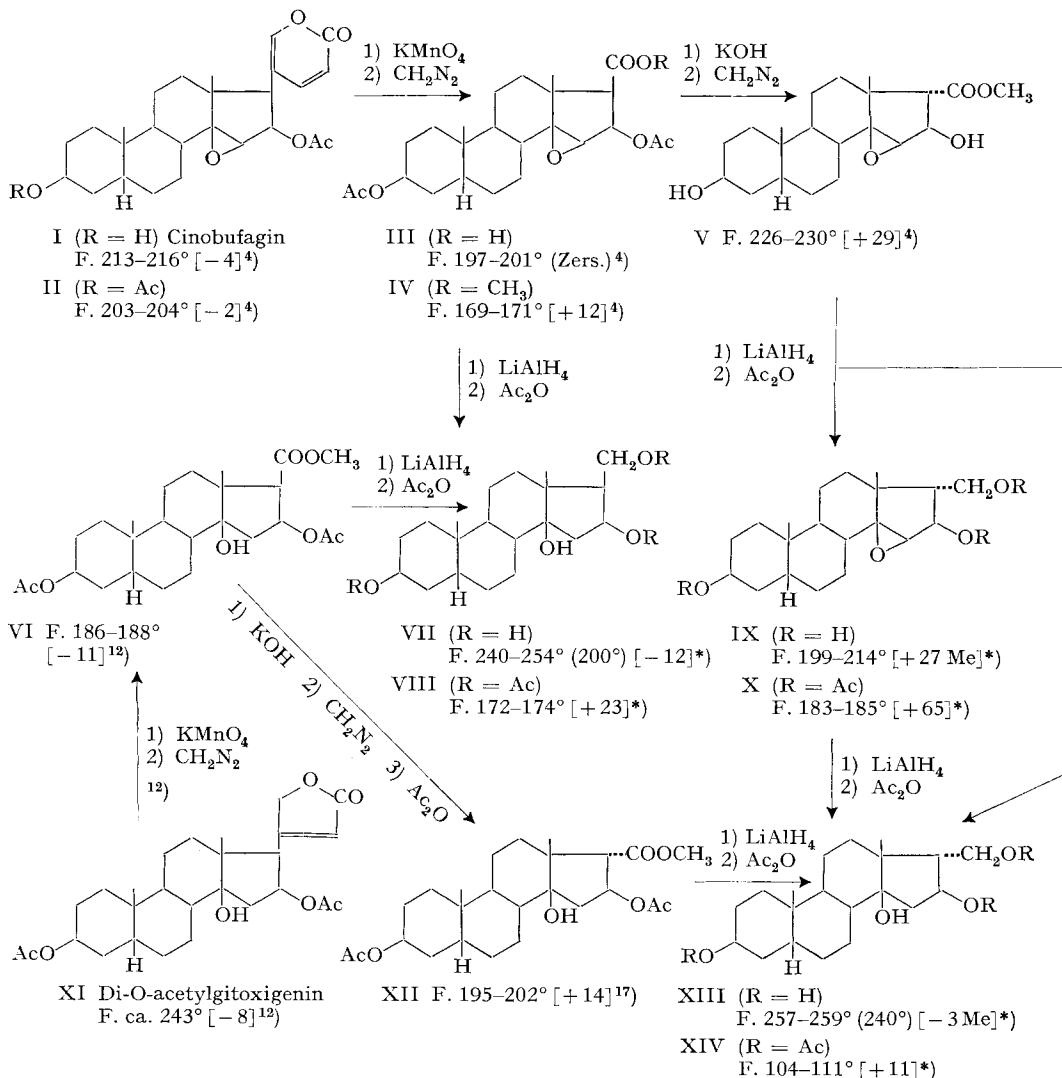
<sup>14)</sup> ST. PATAKI & K. MEYER, Helv. 38, 1631 (1955).

<sup>15)</sup> Ob  $14\alpha, 15\alpha$ -Epoxy- $\alpha$ -tiensäureester unter den von uns angewandten Verseifungsbedingungen (siehe Exper. Teil dieser Arbeit) ebenfalls eine Epimerisierung an C-17 erfahren, ist bisher noch nicht näher untersucht worden. Es ist aber anzunehmen, dass dies nicht der Fall ist.

<sup>16)</sup> M. ZINGG & K. MEYER, Helv. 43, 145 (1960).

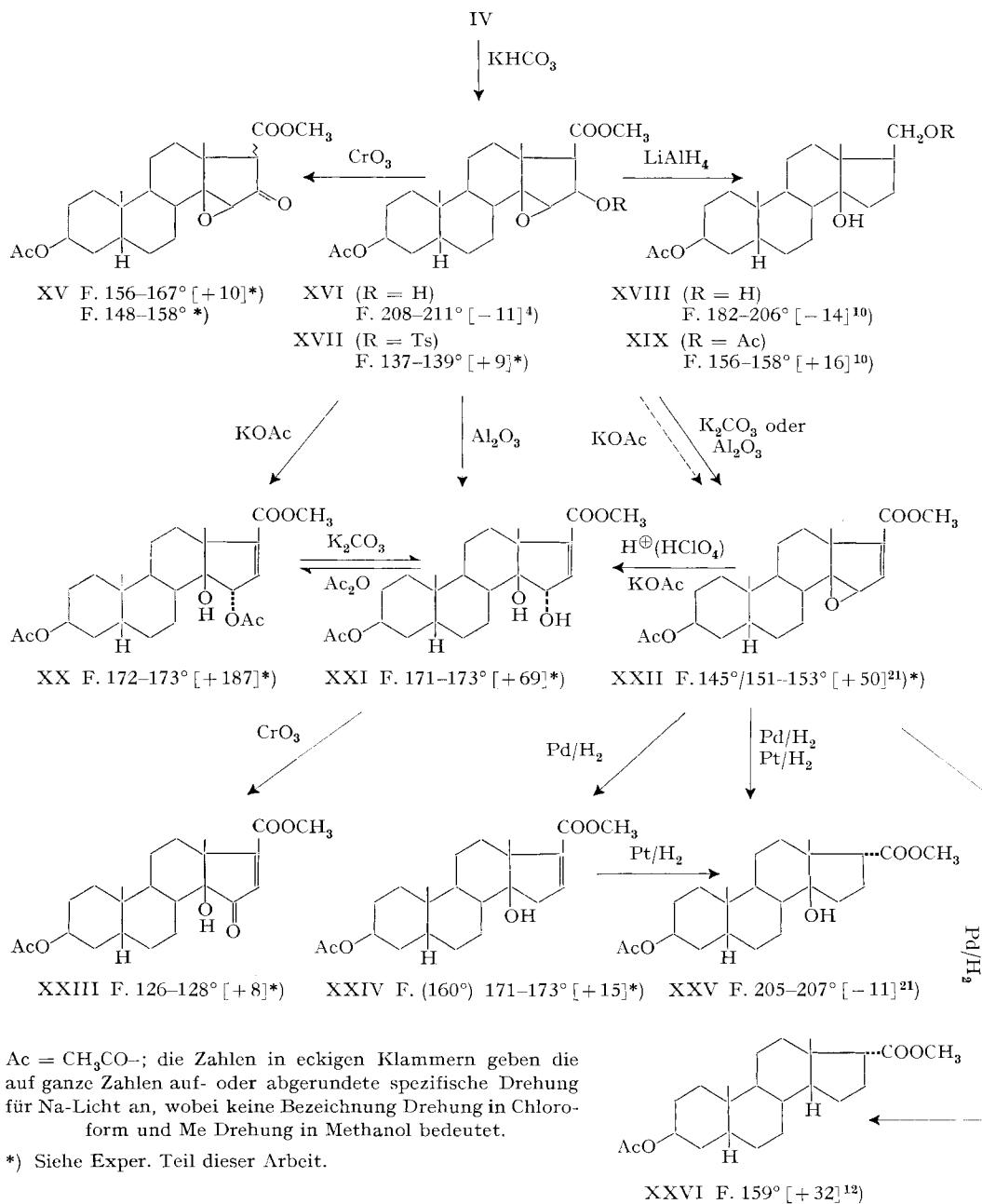
<sup>17)</sup> Unveröffentlichte Versuche aus der Dissertation M. RAGAB, Basel, die demnächst erscheint.

dem rohen Reduktionsprodukt liessen sich Kristalle von IX gewinnen, die einheitlich waren und eine kristallisierte Acetylverbindung gab. Diese zeigte im IR. (in  $\text{CCl}_4$  und mit  $\text{CaF}_2$ -Prisma) noch deutlich eine Bande bei  $3,31 \mu$  (14,15-Epoxydring), so dass dieser Verbindung die Formel X zukommen muss. Die Mutterlauge von IX wurde nach Acetylierung an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert und gab außer X noch die polarere Substanz XIV, die sich als völlig identisch mit dem acetylierten  $\text{LiAlH}_4$ -



$\text{Ac} = \text{CH}_3\text{CO}-$ ; die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Zahlen auf- oder abgerundete spezifische Drehung für Na-Licht an, wobei keine Bezeichnung Drehung in Chloroform und Me Drehung in Methanol bedeutet.

\*) Siehe Exper. Teil dieser Arbeit.



Reduktionsprodukt aus dem Ester XII erwies. Eine erneute Reduktion des Epoxyds X mit  $\text{LiAlH}_4$  gab wiederum ein Gemisch des Triols IX und des Tetrols XIII. Während also der Ester IV glatt und vollständig durch  $\text{LiAlH}_4$  zum Tetrol VII reduziert wird, stellt der analoge 17 $\alpha$ -Ester einer  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion ganz erheblichen Wider-

stand entgegen. Dies kann nur so gedeutet werden, dass der Angriff des Reduktionsmittels bei V und IX durch den in 17-Stellung  $\alpha$ -orientierten Substituenten eine sterische oder elektrostatische Hinderung erfährt.

Obwohl die oben geschilderte auf verschiedenen Wegen durchgeführte Verknüpfung des Abbauesters IV mit bekannten Steroiden die Struktur des Cinobufagins restlos zu klären vermochte, interessierte uns im Hinblick vor allem auf die Konstitutionsaufklärung anderer Bufogenine noch die Frage der Eliminierung der 16-ständigen Acetoxygruppe im Ester IV, wodurch man an diesem Beispiel in die Reihe der Abbauester des Resibufogenins bzw. Digitoxigenins gelangen kann.

Wie früher<sup>4)</sup> gezeigt wurde, lässt sich die  $16\beta$ -Acetoxygruppe im Abbauester IV leicht und selektiv mit  $\text{KHCO}_3$  verseifen. Wir haben diesen 16-Hydroxyester XVI mit Tosylchlorid in Pyridin in den entsprechenden 16-Tosylester XVII übergeführt. Dieser wurde durch  $\text{LiAlH}_4$  unter reduktiver Eliminierung der 16-Tosyloxygruppe<sup>18)</sup> in das Triol XVIII übergeführt, das erstmals von LINDE *et al.*<sup>19)</sup> sowohl aus dem Abbauester des Resibufogenins wie auch aus demjenigen des Digitoxigenins gewonnen worden war. Acetylierung von XVIII gab die Diacetylverbindung XIX, die sich bei direktem Vergleich als identisch mit authentischem Material<sup>19)</sup> erwies.

Die Tosyloxygruppe im Ester XVII lässt sich nicht nur leicht reduktiv entfernen, sondern kann auch unter Solvolysebedingungen eliminiert werden, wobei die entsprechende  $\Delta^{16}$ -Verbindung gebildet wird. In jüngster Zeit wurde diese längst bekannte und oft benutzte Methode von NACE<sup>19)</sup> eingehender im Hinblick auf die bei der Reaktion zu benützenden Lösungsmittel untersucht. Dieser amerikanische Autor fand, dass sich u. a. das hoch polare Dimethylformamid besonders gut für diese Reaktion eignet. Wir mussten aber am Beispiel des Esters XVII feststellen, dass dieser unter den angegebenen Bedingungen praktisch völlig intakt blieb. Nach Zugabe von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in wenig Wasser, oder noch besser durch einfachen Kontakt mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>20)</sup> («MERCK» standardisiert nach BROCKMANN), das noch freies Carbonat enthält (alkalisch gegen Phenolphthalein), liess sich dann die gewünschte Abspaltung der Tosyloxygruppe mit guten Ausbeuten an XXII erzielen; als Nebenprodukt wird dabei noch der Ester XXI gebildet (siehe weiter unten). Der Ester XXII zeigte im UV. die erwartete<sup>23)</sup> selektive Absorption bei  $233 \text{ m}\mu$  mit  $\log \epsilon = 3,85$  und erwies sich nach Smp., Mischprobe, IR.-Spektrum (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und spez. Drehung als identisch mit dem von RUZICKA *et al.*<sup>21)</sup> auf teilsynthetischem Wege bereiteten  $3\beta$ -Acetoxy- $14,15\beta$ -epoxy- $5\beta,14\beta$ -äti-en-(16)-säure-methylester (XXII)<sup>22)</sup>. Dies stellt einen zusätzlichen Beweis dafür dar, dass der Brückensauerstoff im Cinobufagin an C-14/C-15 lokalisiert ist.

<sup>18)</sup> H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 32, 1371 (1949); P. KARRER, H. ASMIS, K. N. SAREEN & R. SCHWYZER, Helv. 34, 1022 (1951).

<sup>19)</sup> H. R. NACE, J. Amer. chem. Soc. 81, 5428 (1959).

<sup>20)</sup> A. RUFF & T. REICHSTEIN, Helv. 34, 70 (1951); R. J. W. CREMLYN & C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. 1954, 3515; CH. R. ENGEL, K. F. JENNINGS & G. JUST, J. Amer. chem. Soc. 78, 6153 (1956); G. H. DOUGLAS, P. S. ELLINGTON, G. D. MEAKINS & R. SWINDELLS, J. chem. Soc. 1959, 1720.

<sup>21)</sup> L. RUZICKA, PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER & K.D. MEIER, Helv. 30, 1342 (1947).

<sup>22)</sup> Wir danken den Herren Prof. PL. A. PLATTNER, Basel, und Dr. B. ENGEL, Zürich, für die Überlassung einer Substanzprobe.

<sup>23)</sup> L. RUZICKA, PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER & J. PATAKI, Helv. 29, 936 (1946).

Der der ungesättigten Verbindung XXII entsprechende Ester der  $5\alpha$ -Reihe geht nach Ruzicka *et al.*<sup>23)</sup> beim Hydrieren mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in den gesättigten  $14\beta, 15\beta$ -Oxido- $17\alpha$ -ester über. Auch bei Verwendung von verschiedenen Pd-Katalysatoren erhielten wir aus unserem Ester XXII *nie* den gesättigten  $14, 15$ -Epoxyester.

Mit *schwach aktiven* Katalysatoren wurde bei der Hydrierung von XXII in erster Linie<sup>24)</sup> die Oxidogruppe angegriffen, wobei der  $14\beta$ -Hydroxy- $\Delta^{16}$ -ester XXIV entstand. Dies ergab sich ganz einwandfrei aus dem UV.-Spektrum des in Kristallen isolierten Hydrierungsproduktes, das bei  $223 \text{ m}\mu$  selektive Absorption ( $\log \epsilon = 3,83$ ) zeigte. Eine spektroskopische Untersuchung des von Ruzicka *et al.*<sup>23)</sup> aus  $3\beta$ -Acetoxy- $14, 15\beta$ -epoxy- $5\alpha, 14\beta$ -ätiens-(16)-säure-methylester durch katalytische Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator erhaltenen Esters<sup>25)</sup> ergab ebenfalls selektive Absorption bei  $223 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,75$ ) ( $\alpha, \beta$ -ungesättigter Ester) und im IR. (in KBr und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) bei  $2,85 \mu$  (HO-Gruppe) und  $6,24 \mu$  (Doppelbindung). Das von Ruzicka *et al.*<sup>23)</sup> erhaltene Reduktionsprodukt ist somit der  $3\beta$ -Acetoxy- $14$ -hydroxy- $5\alpha, 14\beta$ -ätiens-(16)-säure-methylester, und nicht der  $3\beta$ -Acetoxy- $14, 15\beta$ -epoxy- $5\alpha, 14\beta, 17\alpha$ -ätiensäure-methylester. Auch die Verschiebung der spez. Drehung beim Übergang vom Epoxyd zur Hydroxylverbindung zeigt völlige Übereinstimmung in den beiden Reihen (siehe Tabelle).

Vergleich der spez. Drehungen in der  $5\alpha$ - und  $5\beta$ -Reihe

|                                |                                | $\Delta$    |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------|
| $5\alpha$ -Reihe = $+48^\circ$ | $5\alpha$ -Reihe = $+14^\circ$ | $-34^\circ$ |
| $5\beta$ -Reihe = $+50^\circ$  | $5\beta$ -Reihe = $+15^\circ$  | $-35^\circ$ |

Die Befunde bei der Hydrierung des Esters XXII sind nicht so verwunderlich: das allylische Epoxyd zeigt, wie andere allylische funktionelle Gruppen auch, eine erhöhte Reaktionsbereitschaft und wird schon unter recht milden katalytischen Bedingungen hydrogenolytisch aufgespalten, während das gesättigte Epoxyd unter den gleichen Bedingungen völlig intakt bleibt<sup>26)</sup>. Die sonst leicht hydrierbare Doppelbindung an C-16/C-17 ist infolge Konjugation zur Carbomethoxygruppe an C-17 schwerer hydrierbar geworden.

Bei der Hydrierung von XXII mit *starker aktiven* Pd-Katalysatoren wurden in erster Linie die gesättigten Ester XXV und XXVI gebildet, bei Verwendung von Pt in Alkohol war – wenigstens in unserem Versuch – XXV das einzige isolierbare

<sup>24)</sup> Bei der Aufarbeitung solcher Hydrierungsversuche konnte in Kristallen jeweils nur die  $14$ -Hydroxy- $\Delta^{16}$ -Verbindung erhalten werden. Im Dünnschichtchromatogramm liess sich u. a. noch der völlig hydrierte Ester XXV nachweisen.

<sup>25)</sup> Wir danken den Herren Prof. Pl. A. PLATTNER, Basel, und Dr. B. ENGEL, Zürich, für die Überlassung einer Substanzprobe.

<sup>26)</sup> Die Oxidogruppe im  $3\beta$ -Acetoxy- $14, 15\beta$ -oxido- $5\beta, 14\beta$ -ätiensäure-methylester wird erst durch Hydrierung mit Pt angegriffen; vgl. H. LINDE & K. MEYER, Helv. 42, 807 (1959).

Reaktionsprodukt. XXV wurde auch durch Hydrierung von XXIV mit Hilfe von Pt in Alkohol in quantitativer Reaktion erhalten.

In diesem Zusammenhang interessierte uns auch das  $16\alpha$ -Epimere des Esters IV. Wir haben deshalb den oben erwähnten Tosylester XVII mit K-Acetat in feuchtem Dimethylformamid erhitzt, um an C-16 eine Epimerisierung zu erzielen<sup>27)</sup>. Das gesuchte  $16\alpha$ -Isomere wurde dabei nicht erhalten. Zum weitaus kleineren Teil entstand die bereits oben beschriebene  $\Delta^{16}$ -Verbindung XXII. Das Hauptprodukt (Smp. 172–173°) stellte ebenfalls einen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester dar ( $\lambda_{\max} = 218 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,85$ ), dessen CH-Werte sehr gut auf die Formel  $C_{25}H_{36}O_7$  passten. Durch  $KHCO_3$  in wässrigem Methanol tritt teilweise, mit  $K_2CO_3$  dagegen quantitative Verseifung zum Monoacetylprodukt der Formel  $C_{23}H_{34}O_6$  ein. Derselbe Ester war auch als Nebenprodukt bei der oben erwähnten Tosylatabspaltung an XVII durch  $Al_2O_3$  erhalten worden. (Acetylierung gibt in quantitativer Ausbeute den Ausgangsester  $C_{25}H_{36}O_7$  zurück.) Das UV.-Spektrum des Monoacetylproduktes zeigte ein Maximum bei  $218 \text{ m}\mu$  mit  $\log \epsilon = 3,77$ . Das IR.-Spektrum (in KBr) wies eine aufgespaltene HO-Bande mit Maxima bei 2,87 und  $2,93 \mu$  (Dihydroxyverbindung) und die für Doppelbindungen charakteristische Bande bei  $6,17 \mu$  auf. Das IR.-Spektrum (in KBr) des Diacetoxyesters  $C_{25}H_{36}O_7$  zeigte eine ausgeprägte HO-Bande bei  $2,80$ – $2,90 \mu$ . Diese Befunde lassen sich am ehesten mit den Formelbildern XX bzw. XXI vereinbaren. Bemerkenswert ist die bei XX und XXI beobachtete Verschiebung des für  $\Delta^{16}$ -Ester typischen Absorptionsmaximums von  $228 \text{ m}\mu$ <sup>28)</sup> nach  $218 \text{ m}\mu$ . Eine analoge Beobachtung haben eben SONDHEIMER und Mitarb.<sup>29)</sup> beim Vergleich von  $\Delta^{15}$ -Androsten- $3\beta$ -ol-17-on bzw.  $\Delta^{15}$ -14-iso-Androsten- $3\beta$ -ol-17-on mit  $3\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{15}$ -androsten- $14\beta$ -ol-17-on gemacht. Während die beiden zuerst genannten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone Maxima bei  $231 \text{ m}\mu$  bzw.  $229 \text{ m}\mu$  aufweisen, lag das Maximum der entsprechenden 14-Hydroxyverbindung bei  $213 \text{ m}\mu$ . Das Hinzukommen einer HO-Gruppe in  $\alpha$ -Stellung zum Chromophor bewirkt also eine hypsochrome Verschiebung von rund 17 bzw.  $10 \text{ m}\mu$  (bei XX bzw. XXI). Beim Ester XXIV scheint sich sogar die in  $\beta$ -Stellung zum absorbierenden System befindliche HO-Gruppe noch im gleichen Sinn, allerdings viel weniger ausgeprägt ( $-5 \text{ m}\mu$ ), auszuwirken. Der beim Ester XXII beobachtete bathochrome Effekt ( $+5 \text{ m}\mu$ ) wird durch den in Konjugation zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten System befindlichen Epoxydring, der eine grössere Elektronendichte als eine C-C-Einfachbindung aufweist, verursacht.

Der Reaktionsverlauf beim Übergang von XVII nach XX muss so gedeutet werden: bei der Einwirkung von K-Acetat wird primär XXII gebildet. Dessen Epoxygruppe zeigt in bezug auf die C-15-O-Bindung infolge der zu ihr in Allylstellung eingetretenen Doppelbindung eine grössere Reaktionsfähigkeit: die von C-15 ausgehende Bindung wird gelöst, und es kommt zu einer Substitution an C-15 durch das von der  $\alpha$ -Seite her angreifende Acetat-Ion. (Aus XXII liess sich durch Erhitzen mit K-Acetat in feuchtem Dimethylformamid tatsächlich XX gewinnen.) Ganz analog ist der Übergang von XXII nach XXI bzw. XVII nach XXI zu deuten. Die dem Ester XXII entsprechende gesättigte Verbindung wurde früher<sup>10)</sup> durch

<sup>27)</sup> P. ZIEGLER & K. R. BHATUCHA, Chemistry & Ind. 1955, 1351; vgl. auch <sup>19)</sup>; W. NAGATA, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 42, 1399 (1959); ältere Literatur siehe daselbst.

<sup>28)</sup> L. DORFMANN, Chem. Reviews 53, 47 (1953).

<sup>29)</sup> F. SONDHEIMER, S. BURSTEIN & R. MECHOULAM, J. Amer. chem. Soc. 82, 3212 (1960).

Erwärmten mit  $\text{HClO}_4$  in Aceton in den  $3\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methyl-ester (als einziges fassbares Produkt) umgelagert<sup>30)</sup>. Dort kam es also zuerst zu einer Lösung der C-14-O-Bindung und anschliessend zu einer Hydridwanderung von C-15 nach C-14. Dieses Resultat steht nicht im Widerspruch zu unserer eben gegebenen Deutung der Bildung von XX und XXI aus XVII bzw. von XXI aus XXII, sondern macht im Gegenteil deutlich, wie durch den Eintritt einer zur Epoxydgruppe benachbarten Doppelbindung der an C-15 befindliche Sauerstoffligand nun leichter als der von C-14 ausgehende angreifbar geworden ist.

Wird der Ester XXI mit  $\text{CrO}_3$  vorsichtig dehydriert, so resultiert ein gelb gefärbtes Produkt, dessen UV.-Spektrum zwei Maxima bei 238 und 375  $\text{m}\mu$  zeigt ( $\log \epsilon = 3,91$  bzw. 1,63) und dessen IR.-Spektrum (in KBr) eine deutliche HO-Bande aufweist. Da die für XXI angegebene Konstitution kaum angezweifelt werden kann, muss dem durch Dehydrierung gewonnenen gelb gefärbten Ester die mit XXIII wiedergegebene Struktur zukommen. – Der Ester XVI gibt bei der Dehydrierung ein farbloses Produkt, welches auf Grund des IR.-Spektrums (in KBr) und des UV.-Spektrums ( $\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ m}\mu$ ;  $\log \epsilon = 2,93$ ) die Formel XV besitzen dürfte, wobei die Konfiguration an C-17 infolge Enolisation (positive  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion) offen ist.

### Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze bis  $200^\circ \pm 2^\circ$ , darüber  $\pm 3^\circ$ . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform-Äther-(1:4) (andere Lösungsmittel in Klammern), Waschen mit 2 N  $\text{HCl}$ , 2 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und Wasser, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen im Vakuum. Die Zahlenangaben bei Lösungsmitteln bedeuten Volumenteile. Alle UV.-Spektren wurden in absolutem Alkohol aufgenommen. Substanzproben zur Drehungsbestimmung wurden 1 Std. bei  $80^\circ$  und 0,02 Torr, zur Analyse 5 Std. bei  $80^\circ$  und 0,01 Torr getrocknet.

Es gelten folgende Abkürzungen: Ac =  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$  = Acetanhärid, Ä = Diäthyläther, An = Aceton, Bz = Benzol, Chf = Chloroform, Al = 95-proz. Äthanol, Ee = Essigester, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Pn = Pentan, Py = Pyridin, W = Wasser, ML = Mutterlaugenrückstände.

*O-Acetylcinobufagin (II)*<sup>4)</sup>. 6,25 g Cinobufagin (I) vom Smp. 213–216° wurden in 20 ml Py gelöst, mit 15 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  versetzt und 15 Std. bei  $40^\circ$  stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 7,6 g Rohprodukt. Aus An-Ä 6,3 g feine Plättchen vom Smp. 190–200°, nach dem Umlösen aus An-Ä Smp. 203–204°.

*3 $\beta$ ,16 $\beta$ -Diacetoxy-14,15 $\beta$ -epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure (III) und Methylester IV*<sup>4)</sup>. In eine Lösung von 3,14 g O-Acetylcinobufagin (II) vom Smp. 190–200° in 50 ml An wurde während  $\frac{1}{2}$  Std. unter Umschwenken in kleinen Portionen 3,0 g fein gepulvertes  $\text{KMnO}_4$  eingetragen und anschliessend  $\frac{3}{4}$  Std. auf der Maschine geschüttelt. Nach dieser Zeit war praktisch alles  $\text{KMnO}_4$  verbraucht. Nun wurde nochmals 1,0 g gepulvertes  $\text{KMnO}_4$  zugegeben, 1 Std. geschüttelt und schliesslich noch mit 0,5 g  $\text{KMnO}_4$  versetzt. Nach weiterem 2stdg. Schütteln war nur noch ein sehr geringer  $\text{KMnO}_4$ -Überschuss vorhanden. Die braun gefärbte Suspension wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand fein verrieben, in einen Scheidetrichter gebracht, mit W und verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bis zur kongosauren Reaktion versetzt und nach Zugabe von Chf kräftig geschüttelt. Eine Schichtentrennung liess sich in der Regel erst durch Zentrifugieren erzielen. Die Chf-Lösung wurde 1mal mit W gewaschen. Die wässrige  $\text{MnO}_2$ -Suspension wurde noch 2ma $\ddot{\text{z}}$  in analoger Weise mit Chf ausgeschüttelt. Die vereinigten Chf-Auszüge wurden im Vakuum auf wenige ml eingeengt und hierauf mit viel Äther versetzt. Dabei schied sich der «gelöste» Braunkstein in Flocken ab und konnte so leicht durch Filtration entfernt werden. Die klare, nur schwach gefärbte Lösung wurde in üblicher Weise in neutrale und saure Anteile aufgetrennt. Die sauren

<sup>30)</sup> Auffallenderweise gelingt es nicht, unter gleichen Bedingungen den Ester IV zur 15-Keto-verbindung umzulagern. Der 16-ständige Substituent scheint dies zu verhindern.

Anteile (2,1 g) gaben in wenig An gelöst nach dem Versetzen mit Ä 0,96 g feine Nadeln von III, die nach dem Umlösen aus An-Ä bei 197–201° schmolzen. Die ML (1,1 g) wurden mit ätherischer Diazomethanlösung verestert und an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Dabei konnten 0,49 g des Methylesters IV vom Smp. 169–171° gewonnen werden. Die neutralen Anteile wurden nicht weiter untersucht.

*$3\beta,16\beta,20$ -Triacetoxy-14-hydroxy-21-nor- $5\beta,14\beta$ -pregnan (VIII).* – a) Durch Reduktion des *O*-Acetylcinobufagin-abbauesters IV. 345 mg Methylester IV vom Smp. 167–171° wurden in 100 ml trockenem Ä gelöst, mit 1,0 g  $\text{LiAlH}_4$  versetzt und 17 Std. bei 22° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  kongosauer gemacht, mit 30 ml Chf versetzt und wie üblich aufgearbeitet: 295 mg Lack. Aus An mit wenig Ä kristallisierten 165 mg Plättchen von VII, die nach Umlösen aus An bei 240–254° (Tröpfchen ab 200°) schmolzen;  $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,037$  in Chf). – 50 mg wurden in 5 ml Py gelöst, mit 3,5 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  versetzt und  $14\frac{1}{2}$  Std. bei 40° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 68 mg Lack. Aus An-Ä 55 mg prismatische Säulen von VIII vom Smp. 172–174°;  $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,140$  in Chf). Die Mischprobe mit dem unter b) beschriebenen VIII schmolz gleich. Auch die IR.-Spektren zeigten völlige Übereinstimmung.

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_7$  (464,58) Ber. C 67,21 H 8,68% Gef. C 67,25 H 8,62%

b) Durch Reduktion von *3 $\beta,16\beta$ -Diacetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure-methylester (VI)*<sup>12</sup>. 42 mg Methylester VI vom Smp. 186–188° wurden in 20 ml trockenem Ä gelöst, mit 120 mg  $\text{LiAlH}_4$  versetzt und 17 Std. bei 22° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 42 mg Lack. Aus An+wenig Ä Plättchen von VII vom Smp. 240–254° (Tröpfchen ab 200°). Kristalle und ML wurden vereinigt und in 5 ml Py mit 3,5 ml  $\text{A}_2\text{O}$  wie unter a) beschrieben acetyliert und aufgearbeitet: 47 mg Lack. Aus wenig An auf Zusatz von Ä 32 mg prismatische Nadeln von VIII vom Smp. 171–173°.

*$3\beta,16\beta$ -Dihydroxy-14,15 $\beta$ -epoxy- $5\beta,14\beta,17\alpha$ -ätiensäure-methylester (V)*<sup>4</sup>. 477 mg Methylester IV vom Smp. 165–171° wurden in 15 ml Me unter Erwärmung gelöst, mit 1,5 ml 25-proz. KOH versetzt (wobei schwache Gelbfärbung eintrat) und 40 Std. auf 35° erwärmt. Nach dem Ansäuern mit HCl (kongosauer) wurde das Me im Vakuum verdampft. Die dabei gebildete wässrige Suspension wurde 4mal mit Chf und 3mal mit Chf-Me-(4:1) ausgezogen. Diese Auszüge enthielten total 76 mg Substanz (größtenteils *3 $\beta,16\beta$ -Dihydroxy-14,15 $\beta$ -epoxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure). Das in Chf und Chf-Me-(4:1) unlösliche wurde durch Abnutschen isoliert, mit W gewaschen und getrocknet: 280 mg. Diese wurden mit wenig Me übergossen und mit einem Überschuss an ätherischem Diazomethan versetzt. Nach beendetem  $\text{N}_2$ -Entwicklung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand gab aus An-Ä 255 mg farblose Plättchen von V, die nach dem Umlösen aus An-Ä bei 226–230° (Tröpfchen ab 220°) schmolzen.*

*$3\beta,16\beta,20$ -Trihydroxy-14,15 $\beta$ -epoxy-21-nor- $5\beta,14\beta,17\alpha$ -pregnan (IX), Triacetylverbindung X und  $3\beta,16\beta,20$ -Triacetoxy-14-hydroxy-21-nor- $5\beta,14\beta,17\alpha$ -pregnan (XIV) durch Reduktion des Esters V.* 200 mg Ester V vom Smp. 226–230° wurden in 350 ml trockenem Ä gelöst, mit 600 mg  $\text{LiAlH}_4$  versetzt und 18 Std. bei 23° stehengelassen. Die Aufarbeitung [mit Chf-Me-(4:1)] gab 145 mg Lack. Aus An 73 mg Prismen von IX vom Smp. 199–214°;  $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,994$  in Me). – ML und 53 mg Kristalle wurden in 5 ml Py gelöst, mit 3,5 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  versetzt, 17 Std. bei 40° stehengelassen und hierauf wie üblich aufgearbeitet. Aus Ä Nadeln vom Smp. 170–177°, die sich bei der Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan-Ee-(4:1), Anfärbung mit  $\text{SbCl}_3$ ) als ein Gemisch zweier Substanzen erwiesen. Kristalle und ML wurden deshalb vereinigt (177 mg) und an 4 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Mit Bz wurden 90 mg Substanz eluiert. Aus Ä-Pn Nadeln von X vom Smp. 183–185°;  $[\alpha]_D^{20} = +65,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,840$  in Chf). Das IR.-Spektrum ist im Theoretischen Teil dieser Arbeit erwähnt. Bz-Chf-(9:1) eluierte ein Gemisch (40 mg) von X und XIV. Mit Bz-Chf-(9:1) wurden 10 mg abgelöst. Aus Ä-Pn Nadeln von XIV vom Smp. 100–110°. Misch-Smp. mit der weiter unten beschriebenen Triacetylverbindung XIV ohne Depression. Auch die IR.-Spektren beider Produkte zeigten völlige Übereinstimmung. – Eine erneute Reduktion des Gemisches von X und XIV brachte wiederum keine vollständige Reduktion der Epoxygruppe in X.

*$3\beta,14,16\beta,20$ -Tetrahydroxy-21-nor- $5\beta,14\beta,17\alpha$ -pregnan (XIII) und Triacetylverbindung XIV durch Reduktion des Esters XII.* 52 mg Ester XII vom Smp. 195–202° wurden in 17 ml trockenem Ä gelöst, mit 180 mg  $\text{LiAlH}_4$  versetzt und 18 Std. bei 25° stehengelassen. Die Aufarbeitung [mit Chf-Me-(4:1)] gab 33 mg Lack. Aus An Nadeln (17 mg) von XIII vom Smp. 257–259° (Tröpfchen

ab 240°);  $[\alpha]_D^{25} = -3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,062$  in Me). ML und 10 mg Kristalle wurden wie üblich acetyliert und gaben nach der Aufarbeitung 34 mg Lack. Aus Ä-Pn Nadeln von XIV, die nach dem Umlösen bei 104–111° schmolzen;  $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,758$  in Chf).

*3β-Acetoxy-14,15β-epoxy-16β-hydroxy-5β,14β-ätiensäure-methylester (XVI)*<sup>4)</sup>. 510 mg Ester IV vom Smp. 165–171° wurden in 100 ml Me gelöst, mit einer Lösung von 1 g  $\text{KHCO}_3$  in 20 ml W versetzt und 6 Tage bei 25° stehengelassen. Die Lösung wurde mit 2N HCl kongosauer gemacht und das Me im Vakuum entfernt. Die wässrige Suspension wurde mit Chf extrahiert, die Chf-Auszüge wie üblich gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 480 mg; aus An-Ä grobe Prismen von XVI, Smp. nach Umlösen aus An-Ä 208–212° (Sintern ab 203°).

*3β-Acetoxy-14,15β-epoxy-16β-tosyloxy-5β,14β-ätiensäure-methylester (XVII)*. 370 mg Ester XVI vom Smp. 208–212° wurden in 3,5 ml Py gelöst, mit 280 mg Tosylchlorid (in 3,5 ml Py) versetzt und 15 Std. bei 21° stehengelassen. Hierauf wurden 2 ml W zugegeben und weitere 1 $\frac{1}{2}$  Std. stehengelassen. Dann wurde das Py im Vakuum grösstenteils weggedampft, der Rückstand in Chf-Ä-(1:3) aufgenommen und diese Lösung wie üblich aufgearbeitet. Es resultierten 550 mg Rohprodukt; aus An-Ä 440 mg Prismen von XVII, die nach dem Umlösen bei 137–139° schmolzen;  $[\alpha]_D^{23} = +9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,303$  in Chf). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  225 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,95$  (andere Maxima nicht ausgemessen). IR.-Spektrum (in  $\text{CCl}_4$ , mit  $\text{CaF}_2$ -Prisma) mit Formel XVII vereinbar (keine HO-Bande, Tosylbande bei 7,275 m $\mu$ ).

*Umsetzungen des 16-Tosyloxyesters XVII.* – a) *Mit  $\text{LiAlH}_4$ :* *3β,20-Diacetoxy-14-hydroxy-21-nor-5β,14β-pregnan (XIX)*. 50 mg Ester XVII vom Smp. 137–139° wurden in 15 ml trockenem Ä gelöst, mit 150 mg  $\text{LiAlH}_4$  versetzt und 17 Std. bei 20° stehengelassen. Nachdem das Reaktionsprodukt mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  kongosauer gemacht worden war, wurde wie üblich aufgearbeitet: 32 mg Rohprodukt. Aus An 15 mg Kristalle von XVIII, die nach dem Umlösen bei 180–203° schmolzen. 15 mg des Triols XVIII vom Smp. 180–203° wurden in Py/ $\text{Ac}_2\text{O}$  acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 23 mg Rohprodukt erhalten. Aus Ä-Pn 13 mg Prismen von XIX, nach Umlösen Smp. 146–156°. Misch-Smp. mit authentischem Material<sup>10)</sup> ohne Depression.

b) *Mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$ :* *3β-Acetoxy-14,15β-epoxy-5β,14β-ätiens-(16)-säure-methylester (XXII)*. 200 mg Ester XVII vom Smp. 137–139° wurden in 1,8 ml N, N-Dimethylformamid gelöst, mit 300 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (gelöst in 0,18 ml W) versetzt und 3 $\frac{1}{2}$  Std. auf 110–120° erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab 186 mg Rohprodukt, das an 5 g «neutralem»  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde. Pe-Bz-(1:1) eluierte 94 mg Substanz. Aus Ä-Pn 72 mg lange Nadeln von XXII, die nach dem Umlösen bei 151–153° schmolzen;  $[\alpha]_D^{21} = +50,0^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,030$  in Chf)<sup>31)</sup>. UV.-Spektrum siehe Theoret. Teil. Die Mischprobe mit authentischem Ester XXII<sup>21)</sup> gab keine Depression; auch die IR.-Spektren (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) des durch Abbau erhaltenen und des auf teilsynthetischem Wege bereiteten Esters XXII zeigten völlige Übereinstimmung. – Mit Bz und Chf liessen sich schliesslich noch 56 mg Ausgangsmaterial (Ester XVII) eluieren<sup>32)</sup>.

c) *Mit alkalischem  $\text{Al}_2\text{O}_3$ :* *3β-Acetoxy-14,15β-epoxy-5β,14β-ätiens-(16)-säure-methylester (XXII)* und *3β-Acetoxy-14,15α-dihydroxy-5β,14β-ätiens-(16)-säure-methylester (XXI)*. 515 mg Ester XVII vom Smp. 134–137° wurden in 1 ml Bz gelöst und auf eine mit Pe-Bz-(1:1) bereitete Säule von 15 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  «MERCK», standardisiert nach BROCKMANN, gebracht. Nachdem diese Lösung eben in die Säule eingedrungen war, wurde noch mit 2 ml Bz nachgespült und 48 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde das Chromatogramm nach der Durchlaufmethode entwickelt. Pe-Bz-(1:1),-(1:2),-(1:3) und reines Bz eluierten insgesamt 300 mg Substanz. Aus Ä-Pn 275 mg lange Nadeln von XXII, die nach dem Umlösen aus Ä-Pn bei 145–146° schmolzen. Manchmal wurde auch der Smp. 151–153° oder auch ein Doppel-Smp. beobachtet; Misch-Smp. mit dem oben unter b) beschriebenen Ester XXII ohne Depression. – Mit Chf-Bz-(19:1) bis -(1:1) wurden nur 7 mg amorphe Substanz eluiert, mit Chf dann weitere 71 mg, die aus Ä-Pn 55 mg Plättchen von XXI vom Smp. 171–173° gaben;  $[\alpha]_D^{23} = +70,3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,140$  in Chf). Misch-Smp. mit dem aus XX bzw. XXII bereiteten Ester (siehe weiter unten) ohne Depression.

<sup>31)</sup> Ruzicka *et al.*<sup>21)</sup> fanden  $[\alpha]_D^{21} = +66,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,912$  in Chf). Für deren Präparat fanden wir  $[\alpha]_D^{21} = +50,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,133$  in Chf).

<sup>32)</sup> Das hier zur Chromatographie verwendete «neutrale»  $\text{Al}_2\text{O}_3$  war mehrmals regeneriert worden und zeigte in wässriger Suspension ein pH von 5–6 (Glaselektrode). Dieses  $\text{Al}_2\text{O}_3$  ist praktisch indifferent für den Ester XVII.

d) *Mit K-Acetat: 3β-Acetoxy-14,15β-epoxy-5β,14β-äten-(16)-säure-methylester (XXII) und 3β,15α-Diacetoxy-14-hydroxy-5β,14β-äten-(16)-säure-methylester (XX).* 200 mg Ester XVII vom Smp. 137–139° wurden in 1,8 ml N, N-Dimethylformamid gelöst, mit 350 mg KOAc (gelöst in 0,18 ml W) versetzt und 3½ Std. auf 110–120° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 183 mg Rohprodukt, das an 5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Mit Pe-Bz-(1:1) wurden 38 mg eluiert, die aus Ä-Pn 24 mg Nadelchen von XXII gaben. Die Fraktionen mit Pe-Bz-(1:2) eluierten ein Gemisch (total 13 mg); aus Ä-Pn Kristalle vom Smp. 125–170°. Pe-Bz-(1:3), Bz, Bz-Chf-(4:1) und Chf gaben noch 93 mg Substanz. Aus Ä-Pn 70 mg grobe Prismen von XX, die nach dem Umlösen bei 172–173° schmolzen;  $[\alpha]_D^{22} = +187,0^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 1,030$  in Chf). UV.-Spektrum siehe Theoret. Teil.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09 O 24,97% Gef. C 66,93 II 8,08 O 24,93%

*3β,15α-Diacetoxy-14-hydroxy-5β,14β-äten-(16)-säure-methylester XX aus XXII.* 50 mg Ester XXII vom Smp. 145–146° wurden in 0,5 ml Dimethylformamid gelöst, mit 100 mg KOAc (in 2 Tropfen W) versetzt und 3¼ Std. auf 110–120° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung (mit Chf) gab 60 mg Rohprodukt (Dimethylformamid-haltig), das an 2 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Pe-Bz-(1:1) bis Bz eluierten 22 mg Substanz. Aus Ä-Pn 17 mg Kristalle vom Smp. 150–153° (Ausgangsmaterial XXII). Bz-Chf-(1:1) und Chf eluierten 23 mg Substanz. Aus Ä-Pn 2 mg Kristalle vom Smp. (157°) 166–171°; Misch-Smp. mit XX ohne Depression. Nach Acetylierung der ML liessen sich noch weitere 7 mg XX vom Smp. (158°) 168–173° gewinnen.

*3β-Acetoxy-14,15α-dihydroxy-5β,14β-äten-(16)-säure-methylester (XXI).* – a) *Aus XX durch partielle Verseifung mit KHCO<sub>3</sub>.* 50 mg Ester XX vom Smp. 172–173° wurden in 10 ml Me gelöst, mit 100 mg KHCO<sub>3</sub> (gelöst in 2 ml W) versetzt und 6 Tage bei 20° stehengelassen. Nachdem die Lösung mit 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> schwach sauer gemacht worden war, wurde sie im Vakuum vom Me befreit. Übliche Aufarbeitung (in Chf) gab 48 mg Rohprodukt, das an 1,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Pe-Bz-(1:2), -(1:3), Bz, Bz-Chf-(19:1) und -(9:1) eluierten insgesamt 28 mg Substanz. Aus Ä-Pn Kristalle vom Smp. 172–173° (Ausgangsmaterial XX). Mit Bz-Chf-(4:1) und -(1:1) liess sich keine Substanz von der Säule ablösen. Mit Chf wurden 19 mg Substanz eluiert. Aus Ä-Pn Plättchen von XXI, Smp. 171–173°.

b) *Aus XX durch partielle Verseifung mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.* 25 mg Ester XX vom Smp. 172–173° wurden in 2,5 ml Me gelöst, mit 40 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (gelöst in 0,5 ml W) versetzt und 15 Std. bei 20° stehengelassen. Die Lösung wurde mit 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> schwach sauer gemacht und im Vakuum vom Me befreit. Übliche Aufarbeitung (in Chf) gab 21 mg Rohprodukt, das an 0,7 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Mit Bz bis Bz-Chf-(3:2) wurden 4 mg amorphe Substanz eluiert. Bz-Chf-(3:7) und Chf lösten 16 mg Substanz von der Säule. Aus Ä-Pn Plättchen vom Smp. 171–173°;  $[\alpha]_D^{21} = +68,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,016$  in Chf). Misch-Smp. mit dem unter a) beschriebenen Ester XXI ohne Depression.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (406,52) Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 67,76 H 8,45%

Eine Probe von XXI wurde in üblicher Weise in Py/Ac<sub>2</sub>O acetyliert und gab in quantitativer Ausbeute die Acetylverbindung XX.

c) *Aus XXII mit HClO<sub>4</sub>.* 16 mg Ester XXII vom Smp. 151–153° wurden in 2 ml An gelöst, mit 0,04 ml einer Lösung von 0,01 ml 60-proz. HClO<sub>4</sub> in 1 ml An versetzt und 15 Min. unter Rückfluss auf dem Dampfbad erhitzt. Hierauf wurde mit 2 ml W versetzt und das An im Vakuum verjagt. Übliche Aufarbeitung (in Chf) gab 18 mg Rohprodukt, das an 0,8 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Mit Pe-Bz-(1:1) bis Bz-Chf-(3:2) wurden 3 mg amorphe Substanz eluiert. Bz-Chf-(3:7) und Chf eluierten dann 12 mg XXI. Aus Ä-Pn Plättchen vom Smp. 171–173°. Die Mischprobe mit dem nach b) erhaltenen Ester XXI schmolz ohne Depression. Das IR.-Spektrum (in KBr) war völlig identisch mit dem Spektrum des aus XX durch partielle Verseifung gewonnenen Esters XXI.

#### Hydrierungsversuche mit dem Ester XXII

1. *Mit schwach aktiven Katalysatoren.* – *3β-Acetoxy-14-hydroxy-5β,14β-äten-(16)-säure-methylester (XXIV).* – a) *Mit Pd auf BaSO<sub>4</sub>.* 20 mg Ester XXII vom Smp. 151–153° wurden in 5 ml wasserfreiem Al gelöst, mit 20 mg vorhydriertem 5-proz. Pd/BaSO<sub>4</sub>-Katalysator versetzt und in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Nach 30 Min. wurde die Hydrierung abgebrochen (H<sub>2</sub>-Verbrauch: 4,1 ml). Hierauf wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur

Trockne gebracht. Der Rückstand<sup>33)</sup> gab aus Ä-Pn 10 mg Plättchen von XXIV, die nach dem Umlösen bei 171–173° (Tröpfchen ab 160°) schmolzen;  $[\alpha]_D^{22} = +14,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,760$  in Chf). UV.-Spektrum siehe Theoret. Teil.

b) *Mit Pd auf Kohle*: 20 mg Ester XXII vom Smp. 151–153° wurden in 10 ml wasserfreiem Al gelöst, mit 20 mg Pd-Kohle (vermutlich 5%) versetzt und 4 Std. hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen im Vakuum wurden 20 mg Rohprodukt erhalten, die an 0,7 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurden. Pe-Bz-(1:1) eluierten 7 mg Substanz, die amorph blieb. Bz und Bz-Chf-(9:1) eluierten 12 mg Substanz. Aus Ä-Pn Plättchen von XXIV vom Smp. (160°) 170–171°.

2. *Mit stärker aktiven Katalysatoren*. –  $3\beta$ -*Acetoxy-5β,14β,17α-ätiensäure-methylester (XXVI),  $3\beta$ -*Acetoxy-14-hydroxy-5β,14β,17α-ätiensäure-methylester (XXV) und  $3\beta$ -*Acetoxy-14-hydroxy-5β,14β-ätiens-(16)-säure-methylester (XXIV). – a) *Mit Pd auf  $\text{CaCO}_3$* : 100 mg Ester XXII vom Smp. 145–146° wurden in 13 ml trockenem Al gelöst, mit 100 mg 5-proz. Pd- $\text{CaCO}_3$ -Katalysator versetzt und 3 Std. in  $\text{H}_2$ -Atmosphäre geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen der Lösung im Vakuum wurde der Rückstand an 4 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Mit Pe-Bz-(1:1) wurden 15 mg Substanz eluiert. Aus Pn 7 mg Nadeln, nach Umlösen Smp. 147–151°; Misch-Smp. mit authentischem<sup>12)</sup> Ester XXVI (Smp. 153–155°) bei 147–154°. Die ML zeigten im Dünnschichtchromatogramm [Pe-Ee-(19:1), mit  $\text{SbCl}_3$  besprührt] 4 weitere Flecke von polaren Substanzen. Eine Zuordnung dieser Flecke wurde nicht versucht. Pe-Bz-(1:2), -(1:3) und Bz eluierten 21 mg Substanz. Aus An-Ä 14 mg Prismen von XXV, nach Umlösen Smp. 201–205°, ohne Depression mit authentischem Ester XXV<sup>21)</sup>. Bz-Chf-(9:1), -(4:1) und -(1:1) eluierten 55 mg Substanz. Aus Ä-Pn 49 mg Plättchen von XXIV, die nach dem Umlösen bei 161–167° schmolzen.***

b) *Mit Pd auf Kohle*: 300 mg Ester XXII vom Smp. 145°/151–153° wurden in 18 ml trockenem Al gelöst, mit 300 mg 10-proz. Pd-Kohle versetzt und  $3\frac{1}{2}$  Std. in  $\text{H}_2$ -Atmosphäre geschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung 285 mg Rohprodukt, die an 9 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurden. Pe-Bz-(1:1) eluierte 114 mg Substanz. Aus Ä-Pn 75 mg Nadeln von XXVI, nach Umlösen Smp. 153–155°. Pe-Bz-(1:3) gab ein Gemisch von XXVI und XXV (49 mg). Bz und Bz-Chf-(9:1) eluierten 122 mg Substanz. Aus An-Ä 127 mg Prismen von XXV, nach Umlösen Smp. 202–205°.

c) *Mit  $\text{PtO}_2, \text{H}_2\text{O}$* : 23 mg Ester XXII vom Smp. 151–153° wurden in 5 ml wasserfreiem Al gelöst, mit 10 mg  $\text{PtO}_2, \text{H}_2\text{O}$  versetzt und  $3\frac{1}{2}$  Std. bei 20° hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht. Aus Ä-Pn 15 mg Prismen von XXV, nach Umlösen Smp. 205–207° (Tröpfchen ab 200°). Die Mischprobe mit einem früher<sup>8)</sup> gewonnenen Präparat von XXV gab keine Depression.

$3\beta$ -*Acetoxy-14-hydroxy-5β,14β,17α-ätiensäure-methylester (XXV) aus XXIV. 9 mg Ester XXIV vom Smp. (160°) 171–173° wurden in 5 ml wasserfreiem Al gelöst, mit 10 mg  $\text{PtO}_2, \text{H}_2\text{O}$  versetzt und  $2\frac{1}{2}$  Std. bei 20° hydriert. Nach Aufarbeitung wie unter c) beschrieben konnten aus Ä-Pe die gleichen Prismen (8 mg) wie dort erhalten werden. Smp. 205–207° (Tröpfchen ab 200°); Mischprobe ebenso.*

*Chromtrioxyd-Oxydationen der Ester XVI und XXI*. – a)  $3\beta$ -*Acetoxy-14-hydroxy-15-keto-5β,14β-ätiens-(16)-säure-methylester (XXIII) aus XXI. 20 mg Ester XXI vom Smp. 172–174° wurden in 7 ml An gelöst, mit 0,06 ml KILIANI-Lösung (266 g  $\text{CrO}_3$  + 230 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  + W ad 1000 ml) bei 0° versetzt und 5 Min. stehengelassen. (Vorübergehende Bildung eines Niederschlags.) Das Gemisch wurde mit 7 ml W und einer Spatelspitze NaOAc versetzt und das An im Vakuum entfernt. Die übliche Aufarbeitung (mit Chf) ergab 20 mg Rohprodukt, das an 1,0 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde. Pe-Bz-(1:1) bis Bz-Chf-(4:1) eluierten 3 mg amorphe Substanz. Bz-Chf-(2:3) bis Chf lösten 13 mg Substanz von der Säule. Aus Ä-Pn gelbe grobe Nadeln, Smp. nach dem Umlösen 126–129°;  $[\alpha]_D^{22} = +8,4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,075$  in Chf). IR.- und UV.-Spektrum siehe Theoret. Teil.*

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$  (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97 O 23,73% Gef. C 68,22 H 7,90 O 23,97%

b)  $3\beta$ -*Acetoxy-14,15β-epoxy-16-keto-5β,14β,17ξ-ätiensäure-methylester (XV) aus XVI. 50 mg Ester XVI vom Smp. 209–211° wurden in 17 ml An gelöst, auf 0° abgekühlt, mit 0,14 ml KILIANI-*

<sup>33)</sup> Eine Probe wurde in der Dünnschichtchromatographie [Pe-Ee-(4:1), mit  $\text{SbCl}_3$  besprührt] untersucht und gab dabei 3 Flecke. Der Hauptfleck (polarste Substanz) wurde durch den Ester XXIV, der nächst kleinere Fleck durch den Ester XXV hervorgerufen. Der Fleck der unpolarsten Substanz konnte dem Ausgangsester XXII zugeordnet werden.

Lösung versetzt und 5 Min. bei 0° stehengelassen. (Vorübergehende Bildung eines Niederschlages.) Das Reaktionsgemisch wurde mit 17 ml W von 0° und einer Spatelspitze NaOAc versetzt und wie bei XXIII beschrieben aufgearbeitet. Es resultierten 50 mg Rohprodukt. Aus Ä-Pn 43 mg feine Prismen vom Smp. 156–167°, die nach dem Umlösen bereits bei 148–158° schmolzen (Epimerisierung an C-17?).  $[\alpha]_D^{23} = +9,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,008$  in Chf). UV.- und IR.-Spektrum siehe Theoret. Teil. FeCl<sub>3</sub>-Reaktion erst schwach, nach längerer Zeit stark positiv (wie Acetessigester).

## SUMMARY

The structure of cinobufagin is shown to be 3 $\beta$ -hydroxy-14,15 $\beta$ -epoxy-16 $\beta$ -acetoxy-5 $\beta$ -bufa-20,22-dienolide.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel

## 242. Untersuchung über die Umisopropenylierung

von H. Hopff, U. Wyss und H. Lüssi

(20. IX. 60)

Carbonsäuren und Alkohole lassen sich mit Vinylacetat bzw. Vinyläthern in Gegenwart von Quecksilberverbindungen unter milden Reaktionsbedingungen in ihre Vinylderivate überführen<sup>1)</sup>. Ebenso konnten wir aus heterocyclischen Stickstoffverbindungen wie Saccharin, Benztriazol, Benzimidazol und 2-Methylbenzimidazol<sup>2)</sup> durch Umsetzen mit Vinylacetat in Gegenwart von Mercurisulfat deren N-Vinyl-derivate mit sehr guten Ausbeuten erhalten. WATANABE und Mitarb<sup>3)</sup> konnten Allyl-äther durch Umallylierung in Gegenwart von Mercurisulfat darstellen.

Analoge Austauschreaktionen mit Isopropenylacetat wurden schon von HURD und Mitarb.<sup>4)</sup> versucht, jedoch ohne Erfolg. Diese setzten Isopropenylacetat mit Benzoesäure in Gegenwart von Mercuriacetat und p-Toluolsulfonsäure um, erhielten aber statt des Isopropenylbenzoats nach zwölfständigem Erhitzen unter Rückfluss 90% Benzoesäureanhydrid. Wir erhielten mit Mercurisulfat oder reiner Schwefelsäure als Katalysator unter milderen Bedingungen mit Benzoesäure und p-Chlorbenzoesäure ähnliche Resultate.

Da sich Benztriazol mit Vinylacetat in Gegenwart von Mercurisulfat praktisch quantitativ zu N-Vinylbenztriazol umsetzen liess<sup>2)</sup>, versuchten wir mit Isopropenylacetat eine ähnliche Austauschreaktion durchzuführen. Mit Mercurisulfat als Katalysator erhielten wir 81% N-Isopropenylbenztriazol, welches noch geringe Mengen N-Acetylbenztriazol enthielt. Letzteres wurde durch Chromatographie entfernt. Mit Mercuriacetat als Katalysator erhielten wir 20% eines teilweise kristallinen Gemisches ähnlicher Anteile von N-Isopropenylbenztriazol und N-Acetylbenztriazol, während mit Schwefelsäure als Katalysator N-Acetylbenztriazol in 95-proz. Ausbeute anfiel.

<sup>1)</sup> R. L. ADELMANN, J. org. Chemistry 14, 1057 (1949); W. H. WATANABE, J. Amer. chem. Soc. 79, 2828 (1957).

<sup>2)</sup> H. HOPFF, U. WYSS & H. LÜSSI, Helv. 43, 135 (1960).

<sup>3)</sup> W. H. WATANABE & L. E. CONLON, J. org. Chemistry 23, 1666 (1958).

<sup>4)</sup> C. D. HURD, R. ROACH & C. W. HUFFMAN, J. Amer. chem. Soc. 78, 104 (1956).