

Table I. - Summary of Rates and Relative Rates

$k_1 a \times 10^3, s^{-1}$	111.0	45.4	9.0	3.36	2.56	0.33 e	0.16 e, f	0.18 g	0.0023 g
Relative k_1	340	138	25	10	7.5	1	0.5 ₀	0.5 ₄	0.007
$k_2 \times 10^3, s^{-1} \text{ mole}^{-1}$	13,000	h, j	1360 h, k	5.4 m, l, o	1.5 × 10 ⁶ h, l	0.89 m, l, o	—	> 1 × 10 ⁵ h, l	33 n
relative k_2	500	50	6n	5 × 10 ⁴	5 × 10 ³	1 n	—	> 4 × 10 ³	—

a At 50°, in 80-9% aqueous ethanol; b 6.88 × 10⁻⁵ s⁻¹ at 25°; c 2.36 × 10⁻⁵ s⁻¹ in absolute methanol at 23.9°; d 0-5-closure¹³; e 0-5-closure¹⁴; f 0-5-closure¹⁵; g Calculated from data at higher temperatures; h at 25° in absolute ethanol with methoxide ion; i O[−]-5-closure¹⁶; j N[−]-5-closure¹⁷; k N[−]-5-closure¹⁸; l N[−]-5-closure¹⁹; m At 25° in absolute methanol with methoxide ion; n Rough relative k_2 value in ethanol, obtained by multiplying k_2 in methanol by 30, this factor being derived from comparison of incursion of as much as 1/4 or 1/2 of first order reaction at the concentrations employed.

13

S.

WINSTEIN

and R.

BOSCHAN,

J.

Amer.

chem.

Soc.

72,

4669

(1950).

— R.

E.

GLICK,

Ph.

D.

Thesis,

U.C.L.A.

1954.

— H.

W.

HEINE,

J.

Amer.

chem.

Soc.

78,

3708

(1956).

Table III. — Some Possibilities for Stereospecific Transformations

	Conversion		Participating Group
	HO	NHAR	
			Acetoxy ¹² Urethano
			Urethano
			Benzamido ⁵ Ureido
			Ureido

important aids in stereospecific transformations. Table III illustrates schematically some of the possibilities, Walden inversion at the starred (*) reaction side being achieved *via* neighboring group participation and hydrolysis of the resultant product.

This work will be published in fuller detail elsewhere.

Acknowledgement. Two of the authors (F. L. SCOTT and R. E. GLICK) are indebted to Eli Lilly and Co. for fellowship grants in support of this work, and one (F.L.S.) is further indebted to the National University of Ireland, for its Travelling Studentship Award.

F. L. SCOTT, R. E. GLICK, and S. WINSTEIN

Department of Chemistry University of California, Los Angeles, December 7, 1956.

Zusammenfassung

Bei der Ionisation eines 2-substituierten 1-Äthylhalogenides oder -toluolsulfonates mit Beteiligung benachbarter Amidgruppen handelt es sich entweder um eine Ionisation (Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_Δ) mit Beteiligung der neutralen Amidgruppe, oder um eine Zykлизierung (Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_Δ^\ominus), bei der die anionische Form der Amidgruppe beteiligt ist. Solche Zykлизierungen sind von der Basenkonzentration abhängig; die gemessene Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_2 ist gleich $K k_\Delta^\ominus$, wobei K die Gleichgewichtskonstante für die Neutralisation des Substratmoleküls ist. Unter neutralen Bedingungen in 80%igem Äthanol ist die beobachtete Sequenz für k_Δ Werte für verschiedene benachbarte Gruppen die folgende: Benzamido > Ureido > Urethano > Acetoxy, während in äthanolischer Natriumäthoxyd-Lösung die Sequenz die folgende ist: Urethano > Benzamido > Ureido.

Beweis des Steringerüstes von Ouabagenin¹

Ouabagenin (I) ist zum ersten Male von MANNICH und SIEWERT² aus Ouabain (II) erhalten worden. Es besitzt die Formel $C_{23}H_{34}O_8$ und ist damit das sauerstoffreichste der bisher bekannten Cardenolide. Die Untersuchungen

¹ Glykoside und Aglykone, 178. Mitteilung.

² C. MANNICH und G. SIEWERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 737 (1942).

verschiedener Arbeitskreise haben ergeben, dass von den acht Sauerstoffatomen zwei im Butenolidring³ und eines als tertiäre HO-Gruppe an C-14⁴ festgelegt sind. Für die fünf weiteren alkoholischen Hydroxylgruppen, von denen vier acetylierbar sind⁵, konnten die Stellungen 1, 3, 5, 11 und 19 gesichert werden⁶. Dabei wurde angenommen, dass Ouabagenin das normale Steringerüst der Cardenolide besitzt. Durch unsere Versuche, über die wir im folgenden kurz berichten möchten, wird der bisher noch ausstehende Beweis für diese Annahme geliefert.

³ W. A. JACOBS und N. M. BIGELOW, J. biol. Chem. 96, 647 (1932). – A. MEYRAT und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 31, 2104 (1948). – R. F. RAFFAUF und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 31, 2111 (1948).

⁴ W. A. JACOBS und N. M. BIGELOW, J. biol. Chem. 96, 647 (1932); 101, 15 (1933).

⁵ A. MEYRAT und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 31, 2104 (1948).

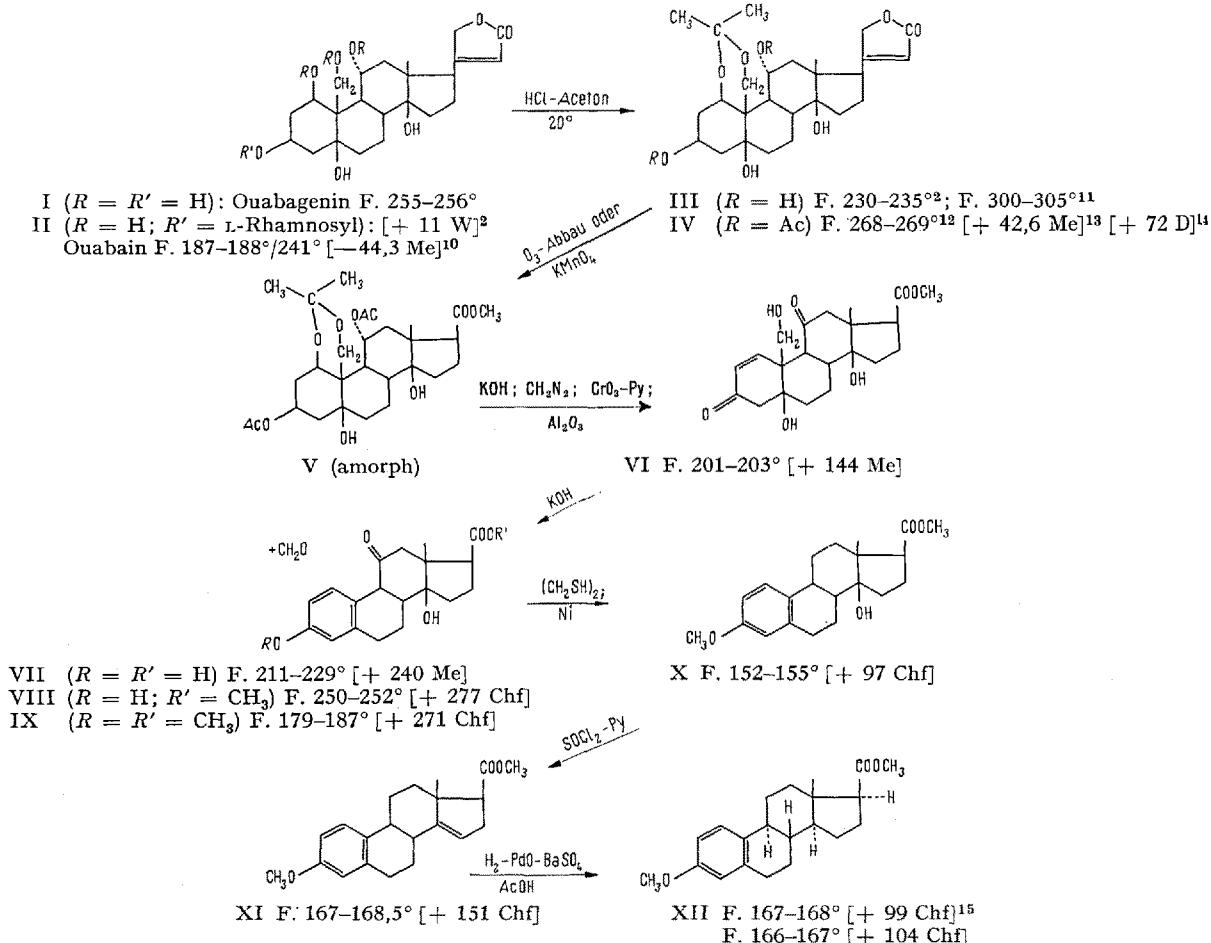
⁶ K. FLOREY und M. EHRENSTEIN, J. org. Chem. 19, 1174 (1954). – B. P. A. SNEEDEN und R. B. TURNER, J. Amer. Chem. Soc. 77, 130 (1955). – CH. TAMM, Helv. chim. Acta 38, 147 (1955). – R. TSCHESCHE und G. SNATZKE, Chem. Ber. 88, 1558 (1955). – R. B. TURNER und J. A. MESCHINO, J. Amer. chem. Soc. 78, 5130 (1956).

Als Ausgangsmaterial diente das bekannte $1\beta, 19\beta$ -Isopropyliden- $3\beta, 11\alpha$ -di-O-acetyl-ouabagenin (IV)⁷. Die 1,19-Stellung des Isopropylidenrests ist früher bewiesen worden⁸. Die folgenden Reaktionen erhärten diesen Befund. Sowohl der «Ozon»-Abbau (O_3 , Zn-Eisessig, $KHCO_3$ und Na_2JO_4) als auch der Abbau mit $KMnO_4$ in Aceton von IV lieferten vorwiegend saure Anteile. Diese gaben bei der Methylierung mit CH_3N_2 den Ätiensäureester V (amorph). Nach sukzessiver Behandlung von V mit KOH , CH_3N_2 , CrO_3 -Pyridin-Komplex⁹ und Al_2O_3 -Chromatographie des Rohprodukts wurde der um 1 O-Atom ärmer Ester VI erhalten. Er zeichnet sich durch eine A^{1-3} -Ketongruppierung (UV- und IR-Spektrum) und eine 11-Ketogruppe (Beweise siehe unten) aus. Ring A dieses Esters VI liess sich mit wässriger methanolischer KOH äußerst leicht (15 min bei 20°) aromatisieren. Es entstanden Formaldehyd (als Dime-

⁷ C. MANNICH und G. SIEWERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 737 (1942). – R. P. A. SNEEDEN und R. B. TURNER, J. Amer. chem. Soc. 75, 3510 (1953).

⁸ CH. TAMM, Helv. chim. Acta 38, 147 (1955).

⁹ G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER und L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. 75, 422 (1953).



Die in eckigen Klammern angegebenen Zahlen sind die spez. Drehungen für Na-Licht. Es bedeutet: Chf = Chloroform; D = Dioxyan, Me = Methanol, Py = Pyridin, W = Wasser und Ac = $-COCH_3$.

¹⁰ A. ARNAUD, C. r. Acad. Sci. 106, 1011 (1888). – W. A. JACOBS und N. M. BIGELOW, J. biol. Chem. 96, 647 (1932); 101, 15 (1933). – C. MANNICH und G. SIEWERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 737 (1942).

¹¹ R. P. A. SNEEDEN und R. B. TURNER, J. Amer. chem. Soc. 75, 3510 (1953). – CH. TAMM, Helv. chim. Acta 38, 147 (1955).

¹² C. MANNICH und G. SIEWERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 737 (1942). – R. P. A. SNEEDEN und R. B. TURNER, J. Amer. chem. Soc. 75, 3510 (1953). – CH. TAMM, Helv. chim. Acta 38, 147 (1955).

¹³ R. P. A. SNEEDEN und R. B. TURNER, J. Amer. chem. Soc. 75, 3510 (1953).

¹⁴ C. DJERASSI und R. EHRLICH, J. org. Chem. 19, 1353 (1954).

¹⁵ C. DJERASSI und C. R. SCHOLZ, J. Amer. chem. Soc. 71, 3962 (1949).

don-Derivat isoliert) und die phenolische Ketosäure VII (UV-Spektrum, $K_{\text{d}}[\text{Fe}(\text{CN})_6]\text{-FeCl}_3$ -Reaktion¹⁶). Nach kurzer Einwirkung von CH_2N_2 gab VII den phenolischen Ketoester VIII, der nach längerem Stehen mit CH_2N_2 oder bei der Behandlung mit Dimethylsulfat in den Phenoläther IX überging. Die 11-Ketogruppe von IX zeigte gegenüber Ketonreagenzien normale Reaktionsfähigkeit (krist. Oxim). Sie erlaubte dadurch die Bildung eines Thioketals (amorph) mit Äthandithiol, das nach reduktiver Entschwefelung mit *Raney-Ni* den Ester X lieferte (IR-Spektrum). Mit SOCl_2 -Pyridin wurde aus X der ungesättigte Ester XI (IR-Spektrum) erhalten. Die selektive Absättigung der isolierten Doppelbindung in XI gelang durch Hydrierung mit Hilfe eines $\text{PdO}\text{-BaSO}_4$ -Katalysators nach KUHN und HAAS¹⁷ in Eisessiglösung. Der als Hauptprodukt erhaltene Ester XII war mit 3-Methoxy-17 β -carbomethoxy-östra-trien-(1,3,5:10) von DJERASSI und SCHOLZ¹⁸ identisch (Smp., Mischsmp., Spez. Drehung, UV- und IR-Spektrum). Die 17 β -ständige Carbomethoxygruppe von X beweist gleichzeitig die 17 β -Stellung des ursprünglichen Butenolidrings von Ouabagenin (I)¹⁹.

Damit ist für Ouabagenin die von MANNICH und SIEWERT² seinerzeit ohne weitere Begründung vorgeschlagene Formel I endgültig bewiesen.

Einzelheiten dieser Untersuchungen werden später in den *Helvetica chimica Acta* publiziert werden.

Herrn Prof. T. REICHSTEIN danken wir für das grosse Interesse, das er unserer Arbeit entgegengebracht hat.

Wir danken dem «Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung» für die gewährte Unterstützung. Ferner dankt der eine von uns (G. V.) der «Hermann-Schlosser-Stiftung», Frankfurt a.M., für ein Stipendium.

CH. TAMM, G. VOLPP und
G. BAUMGARTNER

*Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel, den
2. April 1957.*

Summary

Ouabagenin (I) has been degraded stepwise to the known 3-methoxy-17 β -carbomethoxy- $\Delta^{1,3,5:10}$ -estratriene (XII). Thus the presence of a normal steroid skeleton and the β -configuration of the butenolidering at C-17 is proven. The 14 β -configuration of the hydroxyl at C-14 was also proven. As a result of these and earlier findings, structure I can be definitely assigned to ouabagenin.

¹⁶ G. M. BARTON, R. S. EVANS und J. A. F. GARDNER, *Nature* **170**, 249 (1952).

¹⁷ R. KUHN und H. J. HAAS, *Angew. Chemie* **67**, 785 (1955).

¹⁸ C. DJERASSI und C. R. SCHOLZ, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3962 (1949). — Wir danken Herrn Prof. C. DJERASSI bestens für die Überlassung einer Probe von authentischem 3-Methoxy-17 β -carbomethoxy-östra-trien-(1,3,5:10).

¹⁹ Auch die *cis*-Stellung bzw. β -Konfiguration der HO-Gruppe an C-14 haben wir durch die Überführung von Tetra-O-acetyl-ouabagenin in das 1 β ,3 β ,11 α ,19-Tetraacetoxy-5,14-dihydroxy-20-keto-14 β -pregnan-21-säure-lacton (21 → 14) bewiesen. (Siehe spätere Mitteilung.)

Abhängigkeit der Antiviruswirkung bakterieller Polysaccharide von Behandlungszeitpunkt, Behandlungsdosis und Infektionsstärke

Wirkungsbereich und Wirkungsqualitäten der in unseren Laboratorien untersuchten gereinigten Polysaccharide bakteriellen Ursprungs (MEIER *et al.*^{1, 2, 7}) unterscheiden sich in mancher Hinsicht von anderweitig beschriebenen Polysaccharidwirkungen. Bei dem von MEIER und NEIPP² erstmals beschriebenen günstigen Effekt der Behandlung der experimentellen Pneumokokkensepsis mit Polysacchariden liegen andere Verhältnisse vor als bei den von anderer Seite mitgeteilten Schutzwirkungen gewisser Lipopolysaccharide gegenüber Infektionen mit gram-negativen Bakterien (LANDY³ ROSS⁴, ROWLEY⁵, KISER⁶). Für die mit einem bakteriellen Polysaccharid erzielbare Schutzwirkung an Mäusen gegen die Infektionen mit Col.-SK.-Encephalomyelitis-Virus (MEIER und KRADOLFER⁷) sind die Wirkungsbedingungen wiederum gänzlich verschieden von denjenigen, welche für die Befunde von HORSFALL *et al.* und GINSBERG *et al.*⁸ zum Beispiel mit Klebsiella-Kapsel-Antigen gegenüber anderen Virusinfektionen Geltung hatten. Es erschien deshalb angezeigt, die von uns gefundene neuartige Wirkung gegenüber Virusinfektionen in ihrer besonderen Gesetzmässigkeit näher abzuklären.

Für die beschriebenen Versuche wurde folgende Technik angewendet: Der Stamm des Col.-SK.-Encephalomyelitis-Virus war dem früher verwendeten gleich⁷. Mäuse wurden mit 30 ID₅₀ virushaltiger Hirnsuspension intraperitoneal infiziert. Unbehandelte Kontrolltiere wiesen zu 100% innert 4–6 Tagen Paralyse einzelner Extremitäten auf und gingen innert weiteren 1–2 Tagen ein. Eine Erholung gelähmter Mäuse haben wir in diesen Versuchen nie beobachten können. Eine Lebensdauer ohne Paralyseerscheinungen von 10 Tagen wurde als *Schutzeffekt*, eine Verkürzung des Intervalls zwischen Infektion und Paralyse bzw. Tod um mehr als 2 Tage als *Aggravationseffekt* ausgelegt.

Bei den Versuchen mit Ektromelie, zu denen ein Virus-Stamm «Brovo» (4. intraplantar Mäusepassage eines spontan aufgetretenen Falles) verwendet wurde, gelangte das Virus in 2 Infektionsstärken zur Anwendung. Je 30 ID₅₀ und $1/10$ dieser Dosis wurde Mäusen intraplantar in den linken Hinterfuss injiziert. Der sich entwickelnde lokale Infektionsprozess kann durch Messungen der Pfotendicke mit geringer Streuung der Werte quantitativ verfolgt werden. Zur Auswertung wurden die täglichen Querschnittswerte im Gruppendurchschnitt vom 5. bis 12. Tag post infectionem kumuliert.

Das verwendete, aus *Proteus vulgaris* gewonnene Polysaccharid-Präparat⁹, das wirkungsmässig dem frü-

¹ R. MEIER, P. A. DESAULLES und B. SCHÄR, *Arch. exp. Path. Pharm.* **224**, 104 (1955). — R. MEIER, H. J. BEIN und R. JAQUES, *Exper.* **12**, 235 (1956).

² R. MEIER und L. NEIPP, *Schweiz. med. Wschr.* **86**, 249 (1956).

³ M. LANDY, *Fed. Proc.* **15**, 598 (1956).

⁴ O. A. ROSS, N. Y. *Acad. Sci.* **66**, 274 (1956).

⁵ D. ROWLEY, N. Y. *Acad. Sci.* **66**, 304 (1956).

⁶ J. S. KISER, H. LINHD und G. C. DE MELLO, N. Y. *Acad. Sci.* **66**, 312 (1956).

⁷ R. MEIER und F. KRADOLFER, *Exper.* **12**, 213 (1956).

⁸ F. L. HORSFALL und M. McCARTHY, *J. exp. Med.* **85**, 623 (1947). — H. S. GINSBERG und F. L. HORSFALL, *J. exp. Med.* **93**, 161 (1951).

⁹ Das Präparat wurde in den chemischen Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, von Dr. F. W. KAINT hergestellt.