

159. Weitere partielle Strukturbeweise für die Glykoside der Sarmentosid-A- und Thollosid-Reihe¹⁾.

Glykoside von *Strophanthus sarmentosus* P. DC. 9. Mitteilung²⁾

Glykoside und Aglycone, 206. Mitteilung³⁾

von **B. Fechtig, O. Schindler und T. Reichstein**

(4. VI. 59)

Aus dem Samen von *Strophanthus Thollonii* FRANCH. sind 18 Glykoside isoliert worden⁴⁾. Einige davon konnten künstlich ineinander übergeführt werden, wodurch ihre nahe Verwandschaft bewiesen und die Aufstellung von hypothetischen Strukturformeln ermöglicht wurde⁵⁾. Auf Grund analytischer und papierchromatographischer Daten sowie weiterer Reaktionen wurde angenommen, dass die genannten 18 Glykoside (sowie zwei unbekannte, resp. fehlende) sich von insgesamt 10 Geninen ableiten, die jeweils mit zwei verschiedenen Zuckern verknüpft sind und so zwei Reihen bilden, die als Sarmentosid-A-Reihe (oder Gruppe A) und als Thollosid-Reihe (Gruppe B) bezeichnet wurden. Die erstere enthielt als Zucker L-Talomethylose, für die zweite wurde L-Rhamnose wahrscheinlich gemacht.

Von den obigen 18 Glykosiden sind bisher 17 (sowie noch 15 andere) auch aus den Samen von *Strophanthus sarmentosus* var. *senegambiae* (A.DC.) MONACHINO isoliert worden¹⁾). Hier wird die nahe Verwandschaft von weiteren Vertretern dieser Stoffe durch direkte Verknüpfung bewiesen, wodurch sich zusätzliche hypothetische Formeln begründen lassen. Durch präparative Isolierung des Zuckers aus Vertretern der Thollosid-Reihe wurde auch gezeigt, dass es sich tatsächlich um L-Rhamnose handelt. Im folgenden werden die hier untersuchten Stoffe einzeln besprochen. Die gegebenen Strukturformeln sind wie die früheren⁵⁾ hypothetisch, da das Steringerüst noch nicht bewiesen ist. Sie sind aber gut begründet und sollen das Verständnis der Zusammenhänge erleichtern.

Sarmentolosid (IV). Dies ist ein neuer Name für die in *Strophanthus thollonii* vorkommende Substanz T, die dort nicht als freies Glykosid, wohl aber als gut kristallisierendes O-Acetyl-Derivat gefasst werden konnte⁴⁾. Derselbe Stoff wurde auch aus *Strophanthus sarmentosus* var. *senegambiae* erhalten⁶⁾ und mit dem schon von REBER & REICHSTEIN⁷⁾ aus Tetra-O-acetyl-aldehydo-sarmentosid A (XI) durch Reduktion mit NaBH₄ und anschliessender Acetylierung erhaltenen krist. Penta-O-acetyl-Derivat (V) identifiziert. Wir haben nun durch Reduktion von Sarmentosid A (X) mit NaBH₄ das

¹⁾ Auszug aus Diss. B. FECHTIG, Basel, die demnächst erscheint.

²⁾ 8. Mitt.: J. v. EUW, J. GÜRTLER, A. LARDON, K. MOHR, F. REBER, R. RICHTER, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. **40**, 2079 (1957).

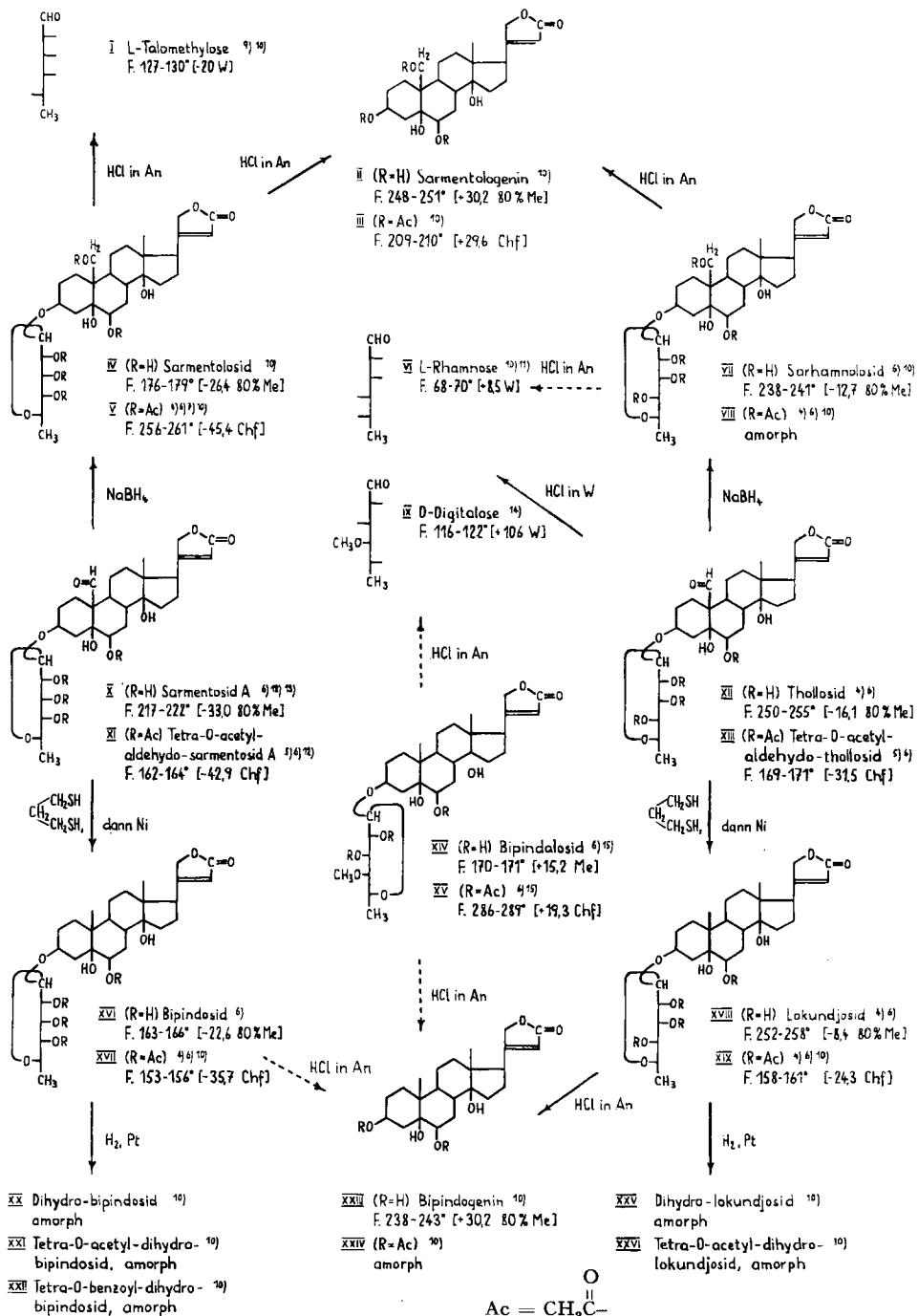
³⁾ 205. Mitt.: J. POLONIA, A. KURITZKES, HERB. JÄGER & T. REICHSTEIN, Helv. **42**, 1437 (1959).

⁴⁾ E. WEISS, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. **40**, 980 (1957).

⁵⁾ E. WEISS, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. **41**, 736 (1958).

⁶⁾ B. FECHTIG, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, vgl. spätere Publikation.

⁷⁾ F. REBER & T. REICHSTEIN, Pharmac. Acta Helv. **28**, 1 (1953).



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung in den angegebenen Lösungsmitteln an (Abkürzungen vgl. Einleitung zum exper. Teil). Gestrichelte Pfeile bedeuten Reaktionen, die nur papierchromatographisch verfolgt wurden.

bisher unbekannte freie Sarmentolosid (IV) bereitet und in Kristallen erhalten. Es gab bei der Acetylierung das erwähnte Penta-O-acetyl-sarmentolosid (V). Durch Hydrolyse des Glykosids IV mit HCl in Aceton¹⁶⁾ konnte neben krist. L-Talosemethylose (I) das noch unbekannte Genin II, das wir als Sarmentologenin bezeichnen, in recht guter Ausbeute¹⁷⁾ gewonnen werden. Außerdem entstanden zwei Nebenprodukte, von denen mindestens eines vermutlich ein Anhydro-genin darstellt. Das Sarmentologenin lieferte ein krist. Tri-O-acetyl-Derivat III.

Herr Dr. CHEN hatte die Freundlichkeit, Sarmentolosid (IV) und Sarmentologenin (II) biologisch an der Katze zu prüfen⁸⁾. Als geometrisches Mittel der letalen Dosis bei intravenöser Infusion fand er an je 10 Tieren für IV $0,0979 \pm 0,0057$ mg/kg, für II $0,3824 \pm 0,0284$ mg/kg. Samentolosid (IV) demnach ein sehr stark wirksames Glykosid.

Nachweis der L-Rhamnose (VI) im TholloSID (XII). Der Zucker des TholloSIDs (XII) wurde durch energische Hydrolyse mit «KILIANI-Mischung»¹⁸⁾ freigesetzt. Er konnte als Hydrat leicht kristallisiert und mit L-Rhamnose identifiziert werden, womit die frühere Vermutung bewiesen war.

Sarhamnolosid (VII). Mit diesem neuen Namen bezeichnen wir jetzt die aus *Strophanthus thollonii*⁴⁾ früher nur in amorpher Form isolierte Substanz γ , die inzwischen auch aus *Strophanthus sarmentosus* var. *senegambiae*⁶⁾ erhalten und kristallisiert werden konnte. Derselbe Stoff wurde jetzt auch durch Reduktion von TholloSID (XII) mit NaBH₄ gewonnen. Auch die reinen Kristalle gaben bei der Acetylierung ein amorphes Penta-O-acetyl-Derivat VIII. Durch Hydrolyse von Sarhamnolosid mit HCl in Aceton wurde außer Zucker (nur papierchromatographisch mit L-Rhamnose identifiziert) wieder krist. Sarmentologenin (II) erhalten, das mit dem Präparat aus Sarmentolosid (IV) identisch war. Damit war ein sicherer präparativer Beweis erbracht, dass die Sarmentosid-A-Reihe und die TholloSID-Reihe sich nur durch verschiedenen Bau des Zuckers voneinander unterscheiden.

Bipindosid (XVI). Dieses Glykosid ist zuerst in amorpher Form beschrieben⁴⁾, seither aber kristallisiert worden⁶⁾. Es lieferte ein gut krist. O-Acetyl-Derivat (XVII). Wir haben vermutet, dass dem Bipindosid und dem isomeren Lokundjosid die Formeln XVI und XVIII zukommen könnten, und es sich somit um die 19-Desoxo-Derivate von Sarmentosid A (X) und TholloSID (XII) handelt. Zuerst dachten wir daran, dies durch Hydrierung des Butenolidrings in X und XII und anschliessende

⁸⁾ Wir danken Herrn Dr. K. K. CHEN auch hier bestens für die Überlassung seiner Resultate.

⁹⁾ E. VOTOČEK & I. ČERVENÝ, Ber. deutsch. chem. Ges. **48**, 658 (1915); E. VOTOČEK & V. KUČERENKO, Coll. czechoslov. Chem. Commun. **2**, 47 (1930); J. SCHMUTZ, Helv. **31**, 1719 (1948).

¹⁰⁾ Exper. Teil dieser Arbeit.

¹¹⁾ E. FISCHER, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, 324 (1896).

¹²⁾ J. SCHMUTZ & T. REICHSTEIN, Helv. **34**, 1264 (1951).

¹³⁾ J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. **38**, 987 (1955).

¹⁴⁾ J. D. LAMB & S. SMITH, J. chem. Soc. **1936**, 442; F. REBER & T. REICHSTEIN, Helv. **29**, 343 (1946).

¹⁵⁾ Diss. K. BRENNISEN, Basel, die demnächst erscheint.

¹⁶⁾ C. MANNICH & G. SIEWERT, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 737 (1942).

¹⁷⁾ Aus Sarmentosid A (X) konnte Sarmentosigenin A bisher nur in sehr schlechter Ausbeute erhalten werden.

¹⁸⁾ H. KILIANI, Ber. deutsch. chem. Ges. **63**, 2866 (1930), Gemisch von 35 ml Eisessig, 55 ml Wasser und 10 ml konz. HCl.

WOLFF-KISHNER-Reduktion nach PLATTNER & Mitarb.¹⁹⁾ zu prüfen. Um die evtl. zu erwartenden Endprodukte kennen zu lernen, haben wir zunächst Bipindosid (XVI) und Lokundjosid (XVIII) hydriert. In beiden Fällen gelang es weder die freien Dihydro-glykoside XX und XXV noch ihre Tetra-O-acetyl-Derivate XXI und XXVI zu kristallisieren. Auch das Benzoylderivat XXII des Dihydro-bipindosids kristallisierte nicht. Da diese Stoffe zu Identifizierungszwecken somit ungeeignet sind, wurde auf weitere Versuche in dieser Richtung verzichtet.

Hingegen gelang es, die Aldehydgruppe in Sarmentosid A nach HAUPTMANN²⁰⁾ durch Überführung in ein cyclisches Mercaptal und anschliessende Entschwefelung mit RANEY-Nickel²¹⁾ direkt zur Methylgruppe zu reduzieren, wobei der Butenolid-ring intakt blieb. Diese Reaktion ist zuerst von SPEISER²²⁾ zur Überführung von Strophanthidin in Periplogenin benutzt worden, doch waren die Ausbeuten schlecht und nicht immer gleich reproduzierbar. Kürzlich zeigte KATZ²³⁾, dass sich die Ausbeute bei Verwendung von Propandithiol-(1,3)²⁴⁾ in Methanolösung wesentlich verbessern lässt. Wir haben für die Reduktion das Tetra-O-acetyl-aldehydo-sarmentosid A (XI) eingesetzt. Von der Verwendung von HCl in Methanol wollten wir aber absehen, um die Verseifung sowie die Bildung cyclischer Halbacetale zu vermeiden, die aus dem Sarmentosid A und Thollosid leicht entstehen⁵⁾. Einige Vorversuche mit verschiedenen Lösungsmitteln haben wir papierchromatographisch verfolgt. Danach gab Chlороform-Äther-(1:1) enthaltend ca. 2% HCl-Gas die besten Resultate. Beim entsprechend durchgeführten präparativen Versuch wurde das erhältene Rohprodukt direkt mit RANEY-Nickel entschwefelt. Nach Reacetylierung liessen sich durch Chromatographie an SiO₂ sowie Entfernung der Reste von unverändertem Ausgangsmaterial (XI) durch Oxydation etwa 20% krist. Tetra-O-acetyl-bipindosid (XVII) isolieren. Damit war die vermutete Verwandtschaft bewiesen. Dies ist unseres Wissens das erste Beispiel, bei dem diese Reaktion an einem intakten Glykosid gelungen ist.

Lokundjosid (XVIII). Dieses Glykosid ist aus beiden eingangs erwähnten *Strophanthus*-Arten in Kristallen isoliert und als gut krist. Tetra-O-acetyl-Derivat XIX charakterisiert worden. Durch Reduktion von Tetra-O-acetyl-aldehydo-thollosid (XIII) nach HAUPTMANN, genau wie oben durchgeführt, liessen sich 39% analysenreiner Kristalle gewinnen, die mit Tetra-O-acetyl-lokundjosid (XIX) identisch waren. Damit war auch hier die vermutete Verwandtschaft bewiesen.

Die Hydrolyse von Lokundjosid mit HCl in Aceton¹⁶⁾ lieferte ein neues Genin, das wir Bipindogenin (XXIII) nennen. Auf die Isolierung des dabei entstehenden Zuckers wurde verzichtet, weil schon durch die Verknüpfung von Lokundjosid mit Thollosid bekannt war, dass es sich um L-Rhamnose handelt. Bipindogenin gab nur ein amorphes Di-O-acetyl-Derivat (XXIV). Durch die oben beschriebene Überführung von X und XII über IV und VII in dasselbe Genin II ist es sicher, dass auch Bipindosid (XVI) und Lokundjosid (XVIII) dasselbe Genin XXIII enthalten müs-

¹⁹⁾ PL. A. PLATTNER, A. SEGRE & O. ERNST, Helv. 30, 1432 (1947).

²⁰⁾ H. HAUPTMANN, J. Amer. chem. Soc. 69, 562 (1947).

²¹⁾ R. MOZINGO, D. E. WOLF, S. A. HARRIS & K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. 65, 1013 (1943).

²²⁾ P. SPEISER, Helv. 32, 1368 (1949).

²³⁾ A. KATZ, Helv. 41, 1399 (1958).

²⁴⁾ J. C. SHEEHAN, R. A. CODERRE & P. A. CRUICKSHANK, J. Amer. chem. Soc. 75, 6231 (1953).

sen. Präparativ haben wir es aus Bipindosid (XVI) noch nicht bereitet. Ein Spaltungsversuch im Mikromästab lieferte jedoch eine Geninfraktion, die im Papierchromatogramm den Fleck von XXIII sehr deutlich zeigte.

Bipindalosid (XIV). Dieses Glykosid ist zuerst aus den Samen von *Strophanthus vanderijstii*¹⁵⁾ isoliert und kristallisiert worden und wurde auch aus den Samen von *Strophanthus sarmentosus* var. *senegambiae*⁶⁾ erhalten. Bipindalosid gab Analysenwerte, die auf C₃₀H₄₆O₁₀ mit einer Methoxylgruppe passten. Es liess sich durch ein krist. Tri-O-acetyl-Derivat XV charakterisieren. Bei der Hydrolyse mit HCl in Aceton¹⁶⁾ im Mikromästab wurde ein Genin erhalten, das im Papierchromatogramm dieselbe Laufstrecke zeigte wie Bipindogenin (XXIII). Der abgespaltene Zucker hatte in zwei Systemen dieselbe Laufstrecke wie D-Digitalose, die auch als Baustein anderer Glykoside in denselben Samen^{15),6)} vorkommt. Wir glauben daher, dass es sich beim Bipindalosid um das β-D-Digitalosid- $<1,5>$ des Bipindogenins handelt. Die spez. Drehung wäre mit dieser Annahme gut vereinbar.

Der eine von uns (B. F.) dankt den *Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° ca. $\pm 2^\circ$, darüber ca. $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 0,01 Torr und 60–70° getrocknet, zur Analyse immer bei 0,01 Torr über P₂O₅ und, wo nichts anderes erwähnt, 5 Std. bei 110°. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Versetzen mit W, Ausschütteln mit angegebenem Lösungsmittel, Waschen der Auszüge mit 2-n. HCl, 2-n. Na₂CO₃ und W, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum. Ausführung der Absorptions-Chromatographie nach der Durchlaufmethode²⁵⁾ an SiO₂²⁶⁾ oder alkalifreiem Al₂O₃²⁷⁾, der Papierchromatographie der Cardenolide^{28,29,30)} mit Nachweis durch KEDDE-Reagens³¹⁾ und der Zucker^{32,33)} mit Nachweis durch Anilinphthalat³⁴⁾, Tüpfelprobe mit KEDDE-Reagens²⁸⁾ und Zuckerprüfung³⁵⁾ nach früheren Angaben.

Für die Bezeichnung der Lösungsmittel usw. wurden folgende Abkürzungen benutzt: Ae = Diäthyläther, AcOH = Eisessig, Ac₂O = Acetanhydrid, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Bu = n-Butanol, Chf = Chloroform, Fmd = Formamid, Me = Methanol, Py = Pyridin, To = Toluol, W = Wasser. Verhältniszahlen bei Gemischen, z. B. -(2:1), bedeuten immer das Verhältnis der Volumina. Fr. = Fraktion, ML = eingedampfte Mutterlauge, Pchr = Papierchromatogramm oder Papierchromatographie.

Sämtliche Reaktionen wurden zuerst im Mikromästab unter papierchromatographischer Kontrolle durchgeführt, um die geeigneten Bedingungen (spez. Zeiten) zu ermitteln.

²⁵⁾ T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Disc. Trans. Farad. Soc., Nr. 7, 305 (1949).

²⁶⁾ SiO₂ engporig, 0,15–0,3 mm Korngroesse «für Chromatographie», bezogen von Dr. BENDER & Dr. HOEBEL AG., Zürich 42.

²⁷⁾ Bereitet nach J. v. EUW, A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. **27**, 1287, p. 1292, Fussnote 2 (1944), aber nur bei 180° reaktiviert.

²⁸⁾ O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. **34**, 108 (1951).

²⁹⁾ H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **36**, 357 (1953).

³⁰⁾ E. SCHENKER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, Helv. **37**, 680 (1954).

³¹⁾ D. L. KEDDE, Diss. Leiden 1946, Ausführung nach I. E. BUSH & D. A. H. TAYLOR, Biochem. J. **52**, 643 (1952).

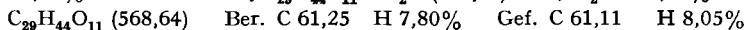
³²⁾ A. JEANES, C. S. WISE & R. J. DIMLER, Anal. Chem. **23**, 415 (1951).

³³⁾ W. NAGATA, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Festschrift für Herrn Prof. A. STOLL, p. 715, Basel 1957.

³⁴⁾ S. M. PARTRIDGE, Nature **164**, 443 (1949); F. CRAMER, Papierchromatographie, 2. Aufl., p. 69, Weinheim 1953.

³⁵⁾ P. R. O. BALLY, K. MOHR & T. REICHSTEIN, Helv. **34**, 1740 (1951).

Sarmentolosid (IV) aus Sarmentosid A (X). Zu 1600 mg krist. Sarmentosid A, gelöst in 80 ml 80-proz. Me, wurde unter Umschwenken bei 20° eine Lösung von 550 mg NaBH₄ in 20 ml 80-proz. Me getropft. Anschliessend wurde 16 Std. bei 20° stehengelassen, dann mit 2-n. H₂SO₄ auf pH = 2 angesäuerst und nochmals 1 Std. bei 20° stehengelassen. Einengen im Vakuum und erschöpfende Extraktion der verbliebenen wässrigen Phase mit Chf-Alk-(3:2) und weitere Aufarbeitung wie üblich, gab 1476 mg Rohprodukt. Es zeigte im Pchr (System Bu/W) nur *einen* Fleck, kristallisierte jedoch nicht. Es wurde an 60 g SiO₂ chromatographiert. Die Fr. 16–23 (1153 mg, eluiert mit je 70 ml Chf-Me-(77:23)), wurden in An aufgenommen und die trüben Lösungen durch ein mit wenig Kohle und einer Schicht Kieselgur (Hyflo-Super-Cel) gedichtetes Filter filtriert. Einengen und längeres Stehen bei 22° lieferte 1027 mg krist. Sarmentolosid. Nach Umkristallisation aus An farblose Nadeln, Smp. 176–179°, [α]_D²⁴ = -26,4° ± 2° (c = 0,975 in 80-proz. Me). Trocknung zur Analyse gab 3,06% Gewichtsverlust, C₂₉H₄₄O₁₁ + H₂O (586,67) Ber., H₂O = 3,07%.



Das UV.-Absorptionsspektrum in Alk³⁶⁾ zeigte nur ein Maximum bei 217,5 mμ, log ε = 4,19 (ber. auf C₂₉H₄₄O₁₁ + H₂O = 586,7).

Penta-O-acetyl-sarmentolosid (V). Die ML der Fr. 16–23 sowie Fr. 24 und 25 (230 mg) obiger SiO₂-Chromatographie wurden mit 3,6 ml Ac₂O und 5 ml Py 2 Tage bei 24° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae-(1:3) gab 309 mg neutrales Rohprodukt. Aus Me-Ae 145 mg Penta-O-acetyl-sarmentolosid (V). Farblose, sehr feine zu Drusen vereinigte Nadeln, Smp. 256–261°. Das Produkt war nach Mischprobe und Pchr (System Be/Fmd) identisch mit dem früher beschriebenen Präparat⁷⁾ sowie mit O-Acetyl-T⁴⁾ aus *Strophanthus thollonii* und dem entspr. Präparat aus *Strophanthus sarmentosus* var. *senegambiae*⁸⁾.

Sarhamnosid (VI) aus Thollosid (XII). 100 mg krist. Thollosid wurden wie oben reduziert. Die wie dort durchgeführte Aufarbeitung gab 92 mg Rohprodukt, das im Pchr (System Bu/W) nur den Fleck des Sarhamnosids zeigte. Es wurde an 4 g SiO₂ chromatographiert. Die Fr. 6–9 (65 mg, eluiert mit je 6 ml Chf-Me-(75:25)) gaben aus An nach Impfen und längerem Stehen bei 22° 11 mg Sarhamnosid in farblosen, zu Drusen vereinigten Nadeln, Smp. 234–237°, [α]_D²³ = -10,0° ± 2° (c = 0,944 in 80-proz. Me). Nach Mischprobe, Farbreaktionen und Pchr identisch mit authentischem Material. Die geringe Ausbeute an Kristallen ist hauptsächlich durch die Tatsache bedingt, dass es sehr schwer ist, diesen Stoff zu kristallisieren.

Penta-O-acetyl-sarhamnosid (VIII). 50 mg krist. Sarhamnosid (VII) vom Smp. 238–241° wurden mit 1 ml Ac₂O und 1,4 ml Py 3 Tage bei 23° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae-(1:3) gab 72 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde an 4 g Al₂O₃ chromatographiert. Die Fr. 5–13 (eluiert mit je 5 ml Be-Chf-(6:4) bis (4:6)) lieferten 62 mg Penta-O-acetyl-sarhamnosid als farbloses Harz. Nach Pchr (System Be/Fmd) rein und mit authentischem Material (O-Acetyl-γ)⁴⁾⁶⁾ identisch. Es konnte auch jetzt nicht kristallisiert werden.

Hydrolyse von Sarmentolosid (IV) mit HCl in An. 808 mg krist. Sarmentolosid wurden in 80 ml An gelöst, mit 8 ml konz. HCl versetzt und 2 Tage bei 22° stehengelassen³⁷⁾. Dann wurde mit 50 ml W versetzt, das An im Vakuum entfernt, 50 ml Alk zugegeben und 1/2 Std. auf 70° erwärmt. Nach Entfernen der Hauptmenge des Alk im Vakuum wurde fünfmal mit je 30 ml Chf-Alk-(2:1) und fünfmal mit je 30 ml Chf-Alk-(3:2) ausgeschüttelt. (Verarbeitung der wässrigen Phase siehe unten.) Die mit wenig W, Sodalösung und W gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten ersten 5 Auszüge gaben nach dem Eindampfen im Vakuum 394 mg, die zweiten 5 Auszüge lieferten nach gleicher Behandlung noch 234 mg Rückstand. Die vereinigten Rückstände (626 mg) zeigten im Pchr (System To-Bu-(2:1)/W) neben dem Fleck des Sarmentogenins (II) noch zwei weitere Flecke, die 2,6 und 1,8 mal schneller ließen (entspr. Anhydrogenin A und Anhydrogenin B). Es wurde an 40 g SiO₂ chromatographiert.

Die Fr. 8–9 (75 mg, eluiert mit je 50 ml Chf-Me-(94:6)) gaben aus Me-Ae 34 mg Anhydro-sarmentogenin A, Smp. 275–280°.

Die Fr. 14 (6 mg, eluiert mit 50 ml Chf-Me-(91:9)) gab aus Me-Ae 1 mg Anhydro-sarmentogenin B, Smp. ca. 300° (Zers.).

Die Fr. 15–23 (388 mg, eluiert mit je 50 ml Chf-Me-(91:9)) gaben aus Me-Ae 320 mg Sarmentogenin (II), Smp. 252–255°.

³⁶⁾ Aufgenommen auf einem BECKMAN-DK-2-Spektrophotometer.

³⁷⁾ Die Kontrolle im Pchr hatte ergeben, dass die Spaltung nach dieser Zeit weitgehend beendet war.

Die oben verbliebene saure wässrige Phase wurde im Vakuum von organischen Lösungsmitteln befreit und durch eine Säule mit 30 g gewaschenem Anionenaustauscher (Amberlite IR-45) in der HO⁻-Form filtriert. Das neutrale Filtrat gab beim Eindampfen im Vakuum 83 mg Rückstand. Aus An nach Filtration und Einengen 30 mg krist. L-Talomethylose (I) in farblosen Körnern, Smp. 127–130°. Nach Mischprobe und Pchr identisch mit authentischem Material.

Hydrolyse von Sarhamnolosid (VII) mit HCl in An. 200 mg krist. Sarhamnolosid aus *Stryphanthus sarmentosus* var. *senegambiae*⁶⁾ wurden in 20 ml An gelöst, mit 0,2 ml konz. HCl versetzt und 3 Tage bei 20° stehengelassen³⁷⁾. Die wie oben durchgeführt Aufarbeitung und Nachhydrolyse gab 154 mg Chf-Alk-(2:1)-Extrakt. Nacht Pchr enthielt er außer Sarmentologenin und den zwei Anhydrogeninen noch etwas Ausgangsmaterial sowie einen weiteren Stoff, evtl. Anhydroglykosid (?). Aus der wässrigen Phase wurden 57 mg roher Zuckersirup erhalten, der nach Pchr nur L-Rhamnose enthielt.

Das Genin-Glykosid-Gemisch (154 mg) wurde an 8 g SiO₂ chromatographiert.

Die Fr. 1–6 (47 mg, eluiert mit je 25 ml Chf-Me-(95:5)) enthielten nach Pchr neben zwei schwachen schneller laufenden Flecken hauptsächlich Anhydro-sarmentologenin A und wurden für sich an 3 g SiO₂ chromatographiert. Die dabei erhaltenen Fr. 6–8 (26 mg, eluiert mit je 5 ml Chf-Me-(94:6)) gaben aus Me-Ae 6 mg krist. Anhydro-sarmentologenin A, Smp. 252–256°.

Die Fr. 7–8 (19 mg, eluiert mit je 25 ml Chf-Me-(92:8)) gaben aus Me-Ae 12 mg krist. Gemisch von Anhydro-sarmentologenin B mit Sarmentogenin, Spitzenfraktion Smp. 305–315° (Zers.).

Die Fr. 9–11 (44 mg, eluiert mit je 25 ml Chf-Me-(92:8)) gaben aus Me-Ae 36 mg krist. Sarmentogenin (II), Smp. 247–253°.

Anhydro-sarmentologenin A. – a) *Aus Sarmentolosid.* Nach Umkristallisation aus Me-Ae farblose, zu Drusen vereinigte Prismen, Smp. 266–269°, $[\alpha]_D^{24} = +50,3^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1 in 80-proz. Me). Trocknung gab keinen Gewichtsverlust.



Zuckerprüfung: negativ. Das UV.-Absorptionsspektrum in Alk³⁸⁾ gab zwischen 190–350 m μ nur ein Maximum bei 216 m μ , log ε = 4,10 (ber. auf C₂₃H₃₂O₆).

b) *Aus Sarhamnolosid.* Nach Umkristallisation aus Me-Ae farblose, zu Drusen vereinigte Prismen, Smp. 255–260°. Nach Mischprobe und Pchr identisch mit Probe a).

Anhydro-sarmentologenin B wurde aus den beiden Glykosiden in sehr geringer Menge erhalten. Aus Me-Ae farblose, zu Drusen vereinigte Prismen, Smp. ca. 305–315° (Zers.). Es wurde nicht weiter untersucht.

Sarmentogenin (II). – a) *Aus Sarmentolosid.* Nach Umkristallisation aus Me-Ae farblose, zu Drusen vereinigte Spiesse, Smp. 247–250°, $[\alpha]_D^{22} = +30,2^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,9 in 80-proz. Me).

b) *Aus Sarhamnolosid.* Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Me-Ae farblose Drusen, Smp. 248–251°, $[\alpha]_D^{22} = +31,1^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,3 in 80-proz. Me). Gewichtsverlust bei Trocknung 3,66 %.



Nach Mischprobe und Pchr identisch mit Präparat a). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alk³⁸⁾ zeigte nur ein Maximum bei 218 m μ , log ε = 4,21 (ber. auf C₂₃H₃₄O₇).

Tri-O-acetyl-sarmentologenin (III). 40 mg Sarmentogenin (II) wurden mit 0,8 ml Ac₂O und 1,1 ml Py 2 Tage bei 23° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae-(1:3) gab 52 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde an 4 g Al₂O₃ chromatographiert. Die Fr. 6–14 (52 mg, eluiert mit je 5 ml Bc-Chf-(6:4) bis Chf) gaben aus Me-Ae 49 mg Tri-O-acetyl-sarmentologenin. Nach Umkristallisieren aus Me-Ac farblose, zu Drusen vereinigte Nadeln, Smp. 209–210°, $[\alpha]_D^{25} = +29,6^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1 in Chf). Trocknung gab 0,3% Gewichtsverlust.



L-Rhamnose (VI) aus Thollosid (XII). 200 mg Thollosid wurden mit 5 ml KILIANI-Mischung¹⁸⁾ 1 Std. auf 100° und 2 Std. auf 60° erhitzt, wobei das Thollosid bereits nach wenigen Min. in Lösung ging. Später trat Gelbfärbung und Abscheidung harziger Tropfen ein. Es wurde mit 5 ml W verdünnt, dann fünfmal mit je 10 ml Chf und viermal mit je 10 ml Chf-Alk-(4:1) ausgeschüttelt. Diese Aussüge lieferten 138 mg Rückstand (nicht untersucht). Die saure wässrige Phase wurde im Vakuum vom restlichen org. Lösungsmittel befreit und durch eine gewaschene Säule von 20 g Anionenaustauscher (Amberlite IR-45) in der HO⁻-Form filtriert. Das Filtrat war frei von

³⁸⁾ Aufgenommen auf einem UNICAM-SP-500-Spektrophotometer mit Photomultiplier 1 P 28.

Cl^- -Ion und wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (54 mg) wurde in An gelöst, und die durch wenig Kieselgur (Hyflo-Super-Cel) filtrierte, klare Lösung auf ein kleines Volumen eingeengt und mit ca. 5 mg W versetzt. Nach Impfen wurden 32 mg krist. L-Rhamnose erhalten. Umkristallisierten lieferte farblose Dreiecke und Körner, Smp. 68–70°, $[\alpha]_D^{22} = +8,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,05$ in W, Endwert nach 15 Std.). Auch nach Mischprobe und Pchr identisch mit L-Rhamnose.

Zur weiteren Charakterisierung wurden 10 mg des Zuckers in das β -Naphthylhydrazon verwandelt³⁹⁾. Es resultierten 19 mg farblose, rechteckige Blättchen, Smp. 189–190°. Authentisches Material und die Mischprobe schmolzen gleich.

Tetra-O-acetyl-bipindosid (XVII) aus Tetra-O-acetyl-aldehydo-sarmentosid A (XI). 150 mg Tetra-O-acetyl-aldehydo-sarmentosid A (XI) wurden in 10 ml einer frisch bereiteten Mischung von abs. Chf-Ae-(1:1)⁴⁰⁾, die 2% trockenes HCl-Gas enthielt, gelöst, mit 0,3 ml Propandithiol-(1,3) versetzt und 48 Std. bei 22° stehengelassen. Im Pchr (System Be/Fmd) war dann der Fleck des Mercaptals ($R_f = 0,57$) am stärksten, daneben waren noch 5 andere Flecke ($R_f = 0,68; 0,14; 0,07; 0,03; 0,00$) sichtbar. Einer davon ($R_f = 0,07$) entsprach dem Ausgangsmaterial, bei den andern könnte es sich um Desacetylprodukte handeln. Es wurde im Vakuum bei 20° zur Hälfte eingeengt, mit 5 ml Chf versetzt, nochmals eingeengt und die jetzt neutral reagierende Lösung im Vakuum ganz eingedampft. Anschliessende Trocknung bei 0,02 Torr gab 163 mg Rückstand. Er wurde in 5 ml abs. Alk aufgenommen und mit 2 ml RANEY-Nickel-Suspension in abs. Alk (enthaltend ca. 1,2 g Ni)⁴¹⁾ 2 Std. bei 22° geschüttelt. (Ein Vorversuch zeigte, dass bei 60° bereits der Butenolidring hydriert wird.) Da das Filtrat noch S-haltig war, wurden noch 2 ml RANEY-Nickel-Suspension zugegeben und nochmals 2 Std. geschüttelt. Das nunmehr S-freie Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand mit 2 ml Ac_2O und 2,8 ml Py 48 Std. bei 23° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae-(1:3) gab 91 mg neutrales Rohprodukt. Es zeigte im Pchr zwei Hauptflecke, entsprechend XVII und XI; Entwicklung mit SbCl_3 gab keine weiteren Flecke, die auf hydrierten Butenolidring hingewiesen hätten. Es wurde an 9 g SiO_2 chromatographiert. Die mit Chf-Me-(99:1) eluierten Anteile (68 mg) enthielten vorwiegend XVII, vermischt mit ca. 10% Ausgangsmaterial (XI). Da die Trennung durch Kristallisation nicht gelang, versuchten wir, das Ausgangsmaterial mit Reagens T von GIRARD & SANDULESCO⁴²⁾ abzutrennen, hatten jedoch keinen Erfolg. Daher wurde das regenerierte Material (62 mg) in 2 ml reinstem AcOH gelöst, mit 0,35 ml 2-proz. CrO_3 -AcOH-Lösung (entsprechend 7 mg CrO_3) versetzt und 14 Std. bei 23° stehengelassen. Dann hat man 0,2 ml Me zugegeben und liess noch 3 Std. stehen. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae-(1:3) (Waschen der Auszüge mit 2-n. H_2SO_4 statt mit 2-n. HCl) lieferte 54 mg neutrales Rohprodukt, das nach Pchr frei von XI war. Aus Me-Ae kristallisierten 30 mg Tetra-O-acetyl-bipindosid (XVII) in farblosen Nadeln. Nach Umkristallisation Smp. 153–156°, $[\alpha]_D^{25} = -35,9^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,54$ in Chf). Auch nach Mischprobe, Farbreaktionen, Pchr und IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 ⁴³⁾ identisch mit authentischem Material.

Tetra-O-acetyl-lokundjosid (XIX) aus Tetra-O-acetyl-aldehydo-thollosid (XIII). 140 mg Tetra-O-acetyl-aldehydo-thollosid (XIII) wurden wie oben in 10 ml abs. Chf-Ae-(1:1)-Gemisch, das 2% trockenes HCl-Gas enthielt, gelöst, mit 0,3 ml Propandithiol-(1,3) versetzt und $4\frac{3}{4}$ Tage bei 22° stehengelassen. Aufarbeitung, Entschwefelung und Acetylierung erfolgte wie oben und gab 104 mg neutrales Rohprodukt, das an 9 g SiO_2 chromatographiert wurde. Die mit Chf-Me-(99:1) eluierten Anteile (72 mg) zeigten im Pchr den Fleck von XIX stark, daneben war der Fleck von XIII noch deutlich sichtbar, entspr. ca. 10% XIII. Es wurde wie oben mit CrO_3 oxydiert, worauf 64 mg neutrales Rohprodukt resultierten. Kristallisation aus Me-Ae lieferte 49 mg Tetra-O-acetyl-lokundjosid (XIX) in farblosen Blättchen. Nach Umkristallisation Smp. 156–159°, $[\alpha]_D^{25} = -24,0^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,65$ in Chf). Auch nach Mischprobe, Farbreaktionen und Pchr identisch mit authentischem Material.

³⁹⁾ Ausführung wie bei W. TH. J. MORGAN, Helv. **21**, 469 (1938).

⁴⁰⁾ Chf und Ae wurden frisch nach W. BERLI, Chem. Rundschau **1958** (Nr. 7), 164, mittels Filtration durch Al_2O_3 von Alk und W befreit.

⁴¹⁾ Hergestellt nach Organic Syntheses **21**, 15 (1941), mit dem Unterschied, dass nur $1\frac{1}{2}$ Std. statt 8 Std. auf dem Wasserbad erhitzt wurde. Der Katalysator war bei Gebrauch 6 Wochen alt und hatte diese Zeit unter abs. Alk gestanden.

⁴²⁾ A. GIRARD & G. SANDULESCO, Helv. **19**, 1095 (1936).

⁴³⁾ Aufgenommen auf einem PERKIN-ELMER double beam Spektrophotometer, Modell 21.

Bipindogenin (XXIII). 200 mg Lokundjosid (XVIII) wurden in 20 ml An gelöst, mit 0,2 ml konz. HCl versetzt und $3\frac{1}{4}$ Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 40 ml W versetzt, das An im Vakuum entfernt und die wässrige Lösung 30 Min. auf 70° erwärmt. Anschliessend wurde zehnmal mit je 20 ml Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Waschen mit wenig W, Sodalösung und W, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum gab 145 mg neutrales Rohprodukt, das an 17 g SiO_2 chromatographiert wurde. Die Fr. 9–13 (106 mg, eluiert mit je 50 ml Chf-Me-(94:6)) gaben aus Me-Ae 94 mg farblose, zu Drusen vereinigte Prismen. Nach Umkristallisieren Smp. 238–243°, $[\alpha]_D^{20} = +30,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,87$ in 80-proz. Me). Trocknung zur Analyse (12 Std. 120° !) gab 5,25% Gewichtsverlust.



Der Stoff war zuckerfrei. Das UV.-Absorptionsspektrum in Alk³⁸) zeigte nur ein Maximum bei 218 μm , log $\epsilon = 4,14$ (ber. auf $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6 + \text{H}_2\text{O} = 424,52$).

Di-O-acetyl-bipindogenin (XXIV). 20 mg Bipindogenin (XXIII) wurden mit 0,4 ml Ac_2O und 0,56 ml Py $2\frac{1}{2}$ Tage bei 23° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ac-(1:3) gab 24 mg Rohprodukt. Es wurde an 2 g Al_2O_3 chromatographiert. Die Fr. 6–10 (22 mg, eluiert mit je 2 ml Be-Chf-(6:4) bis -(5:5)) enthielten das nach Pchr einheitliche Di-O-acetyl-bipindogenin. Es konnte bisher nicht kristallisiert werden.

Hydrolyse von Bipindosid (VI) im Mikromafstab. 4 mg Bipindosid (XVI) wurden in 0,8 ml An gelöst, mit 0,008 ml konz. HCl versetzt und bei 22° stehengelassen. Nach 3 Tagen war im Pchr (System To-Bu-(2:1)/W) der Fleck des Ausgangsmaterials kaum mehr zu erkennen und der Fleck des Genins sehr stark. Er lief genau gleich wie Bipindogenin (XXIII).

Hydrolyse von Bipindalosid (XIV) im Mikromafstab. 3 mg Bipindalosid (XIV) wurden wie oben in 0,6 ml An mit 0,006 ml konz. HCl bei 21° hydrolysiert. Nach $3\frac{1}{2}$ Tagen war im Pchr der Fleck des Bipindalosids sehr schwach, und der Geninfleck lief gleich wie Bipindogenin (XXIII). Der Fleck des Zuckers hatte in den Systemen To-Bu-(2:1)/W und Bu/W die gleiche Laufstrecke wie Digitalose.

Tetra-O-acetyl-dihydro-bipindosid (XXI). 50 mg Tetra-O-acetyl-bipindosid (XVII) wurden in 4 ml reinem AcOH mit 30 mg PtO_2 bei 22° und Normaldruck hydriert. Die H_2 -Aufnahme war nach 15 Min. beendet und betrug 1,1 Mol (ber. auf XVII). Filtration und Eindampfen gab 50 mg amorphen Rückstand. Er wurde an 2 g Al_2O_3 chromatographiert. Die Fr. 10–14 (40 mg, eluiert mit je 4 ml Be-Chf-(2:8)) enthielten die Hauptmenge des Produkts, das bisher nicht kristallisierte.

Dihydro-bipindosid (XX). 31 mg Tetra-O-acetyl-dihydro-bipindosid (XXI) wurden in 5 ml Me gelöst, mit einer Lösung von 30 mg NaOH in 0,5 ml W versetzt und 3 Std. auf 60° erwärmt. Dann wurde mit 2-n. HCl auf pH = 3 angesäuert und 1 Std. bei 24° stehengelassen. Das Gemisch wurde mit 30 ml W versetzt und das Me im Vakuum abgedampft. Siebenmalige Extraktion der verbliebenen wässrigen Phase mit je 20 ml Chf-Alk-(2:1) gab nach dem Trocknen über Na_2SO_4 26 mg Eindampfrückstand, der nicht kristallisierte.

Tetra-O-benzoyl-dihydro-bipindosid (XXII). 26 mg Dihydro-bipindosid (XX) wurden mit 0,2 ml Benzoylchlorid und 0,4 ml Py 2 Std. bei 0° , dann 14 Std. bei 20° stehengelassen. Anschliessend wurde mit 10 g Eis versetzt, 2 Std. stehengelassen und mit Chf-Ae-(1:3) wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt wurde an 2 g Al_2O_3 chromatographiert. Die Fr. 4–7 (eluiert mit je 4 ml Be-Chf-(8:2)) lieferten 24 mg Tetra-O-benzoyl-dihydro-bipindosid (XXII) als farbloses Harz. Es kristallisierte bisher nicht.

Dihydro-lokundjosid (XXV). 50 mg Lokundjosid (XVIII) wurden in 4 ml AcOH mit 25 mg PtO_2 bei 23° und Normaldruck hydriert. Nach 25 Min. war die Hydrierung beendet und 1,0 Mol H_2 (bcr. auf XVIII) aufgenommen. Filtration und Eindampfen gab 50 mg amorphes Dihydro-lokundjosid, das bisher nicht kristallisiert werden konnte.

Tetra-O-acetyl-dihydro-lokundjosid (XXVI). 50 mg Dihydro-lokundjosid (XXV) wurden mit 1 ml Ac_2O und 1,4 ml Py 3 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae-(1:3) gab 65 mg neutrales Rohprodukt, das an 1 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die Fr. 2–9 (eluiert mit je 2 ml Be-Chf-(9:1) bis Chf) lieferten 56 mg Tetra-O-acetyl-dihydro-lokundjosid als farbloses Harz, das nicht kristallisierte.

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor unseres Instituts ausgeführt, die Spektren im Spektrallabor des Instituts von den Herren G. ROTZLER, K. STICH und R. BÜHRER aufgenommen.

Zusammenfassung

Durch eindeutige Reaktionen konnte gezeigt werden, dass die 6 in der Tab. genannten Glykoside wie folgt miteinander verwandt sind: Die drei Vertreter der Sarmenosid-A-Reihe enthalten jeweils dasselbe Genin wie die rechts davon stehenden Vertreter der Thollosid-Reihe und unterscheiden sich von ihnen lediglich durch den räumlichen Bau des Zuckers.

Verwandtschaft von 6 Glykosiden

	L-Talomethylose	L-Rhamnose
-CHO Stufe	Sarmenosid A (X)	Thollosid (XII)
-CH ₂ OH Stufe	Sarmenolosid (IV)	Sarhamnolosid (VII)
-CH ₃ Stufe	Bipindosid (XVI)	Lokundjosid (XVIII)

Die drei jeweils untereinander stehenden Glykoside unterscheiden sich voneinander nur durch die Oxydationsstufe eines C-Atoms (vermutlich C-19), das als Aldehyd-, Hydroxymethyl- oder als Methyl-Gruppe vorliegt.

Die Überführung von X in IV und von XII in VII gelang mit NaBH₄, wobei IV und VII in Kristallen gefasst wurden. X wurde in acetylierter Form mit Propandiethiol umgesetzt und anschliessend entschwefelt; wobei sich das Acetyldecarboxylat von XVI fassen liess. In gleicher Weise gelang die Überführung des Acetyldecarboxylats von XII in dasjenige von XVIII. Dies ist, soweit wir überblicken können, das erste Mal, dass eine solche Reaktion an einem intakten Glykosid gelang.

Für Bipindalosid wurde die Formel XIV bisher hauptsächlich auf Grund papierchromatographischer Resultate abgeleitet.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

160. 15-Keto- und 15-Hydroxy-ätiansäuren

Gallensäuren und verwandte Stoffe, 54. Mitteilung¹⁾

von **A. Lardon, H. P. Sigg und T. Reichstein**

(5. VI. 59)

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Konstitutionsaufklärung des Tanghinigens²⁾³⁾ wurden eine Reihe neuer, in 14- und 15-Stellung oxygenierter Ätiansäure-Derivate hergestellt, die hier beschrieben werden.

Herstellung des Ausgangsmaterials

Der bekannte, aus Digitoxigenin leicht erhältliche 3β -Acetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiansäure-methylester (I) wurde zur Wasserabspaltung zunächst mit SOCl₂ und Pyridin behandelt. Als Hauptprodukt entstand erwartungsgemäss der bekannte Δ^{14} -Ester IV. In kleiner Menge wurde daneben der isomere $\Delta^{8:14}$ -Ester II gebildet.

¹⁾ 53. Mitteilung: R. JUNGMANN, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. **41**, 1247 (1958).

²⁾ H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **38**, 1721 (1955).

³⁾ H. P. SIGG & T. REICHSTEIN, Helv. **39**, 1507 (1956).