

0,995		1	2	4	2	1		0,995		1	2	4	2	1
10	1	00,82	04,35	23,15	30,77	40,91		40	1	00,01	00,21	03,77	17,23	78,79
	2	00,00	00,11	02,52	14,46	82,91			2	00,00	00,00	00,10	03,04	96,87
	3	00,00	00,00	00,24	04,74	95,02			3	00,00	00,00	00,04	02,02	97,93
	4	00,00	00,00	00,06	02,48	97,46			4	00,00	00,00	00,04	01,97	97,99
	5	00,00	00,00	00,04	02,06	97,90			5	00,00	00,00	00,04	01,97	97,99
20	1	00,11	01,06	10,43	25,60	62,80		50	1	00,01	00,12	02,66	14,80	82,42
	2	00,00	00,01	00,39	06,02	93,59			2	00,00	00,00	00,07	02,65	97,28
	3	00,00	00,00	00,06	02,39	97,56			3	00,00	00,00	00,04	02,00	97,96
	4	00,00	00,00	00,04	02,01	97,95			4	00,00	00,00	00,04	01,97	97,99
	5	00,00	00,00	00,04	01,97	97,99			5	00,00	00,00	00,04	01,97	97,99
30	1	00,03	00,41	05,85	20,66	73,05								
	2	00,00	00,00	00,15	03,85	95,99								
	3	00,00	00,00	00,04	02,10	97,86								
	4	00,00	00,00	00,04	01,98	97,98								
	5	00,00	00,00	00,04	01,97	97,99								

SUMMARY

The equilibrium concentrations of isotopic species, which occur in deuterium-hydrogen exchange experiments with molecules containing n hydrogen atoms exchangeable with deuterium from deuterium oxide, are discussed. It is shown that the equilibrium concentrations of the isotopic species may be obtained from one equation, by which the composition of the product in consecutive exchange operations may also be calculated. The equation is used for the computation of tables of isotopic composition, as a function of number of exchange steps, purity of heavy water and molal ratio deuterium oxide/compound, for molecules with four exchangeable hydrogen atoms. A few practical rules resulting from the tables are formulated.

Laboratorium für physikalische Chemie
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

22. 17α -Corotoxigenin, 17α -Coroglaucigenin, 17α -Gitoxigenin, sowie vereinfachte Methode zur Herstellung von 16-Anhydro-gitoxigenin¹⁾

Glykoside und Aglykone, 211. Mitteilung²⁾

von J. H. Russel, O. Schindler und T. Reichstein

(18. XI. 59)

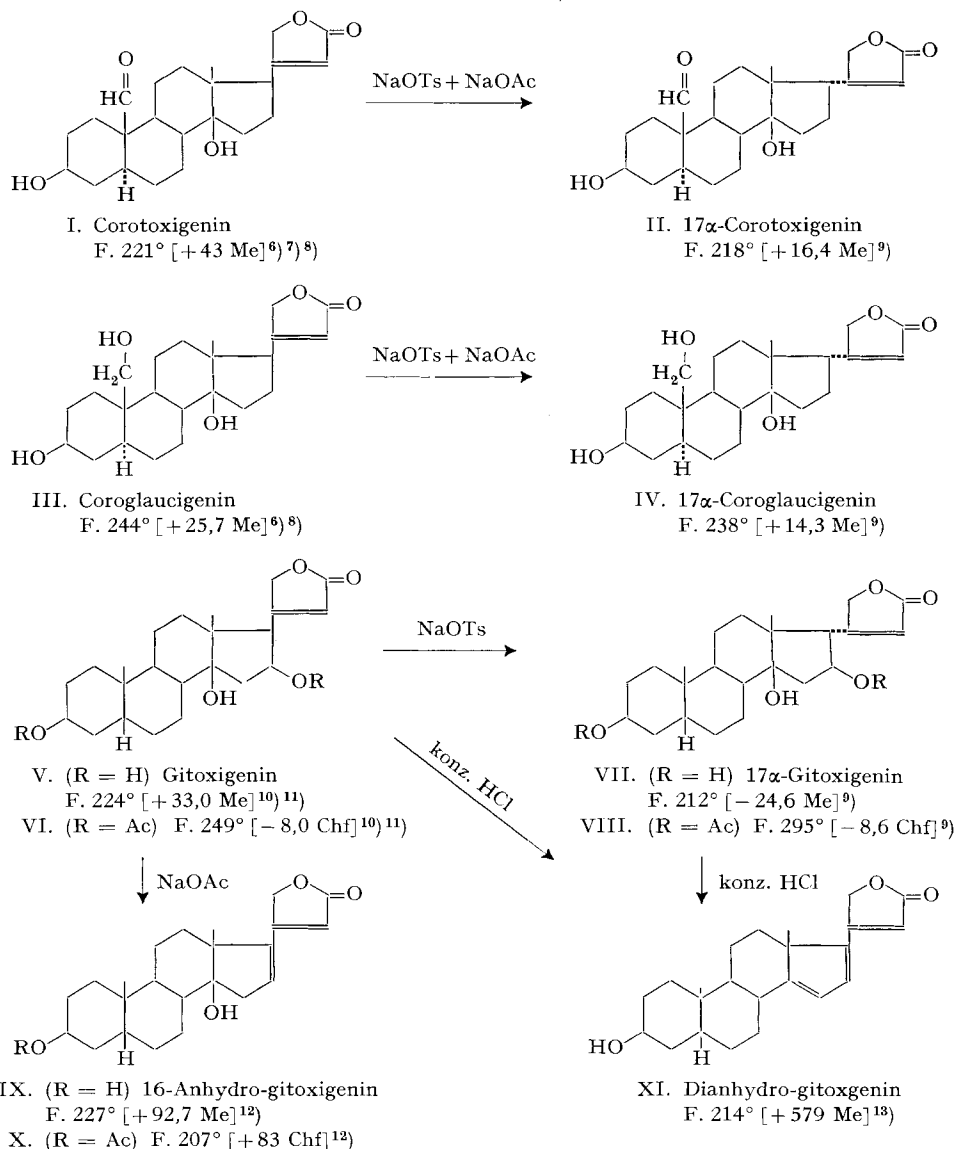
Für Vergleichszwecke benötigten wir die drei erstgenannten der im Titel erwähnten Stoffe. Wir haben sie nach der kürzlich beschriebenen Methode³⁾ bereitet. FRÈREJAQUE⁴⁾ hat kürzlich 17α -Digitoxigenin auf ähnlichem Weg hergestellt. Nach

¹⁾ Auszug aus Diss. J. H. RUSSEL, Basel 1960.

²⁾ 210. Mitt.: L. F. FIESER, T. GOLAB, HERB. JÄGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **43**, 102 (1960).

³⁾ A. KURITZKES, J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1502 (1959).

⁴⁾ M. FRÈREJAQUE, *C. r. hebdomadaire des Séances Acad. Sci.* **248**, 3027 (1959); siehe auch *ibid.* **248**, 2382 (1959).

Reaktionsschema⁵⁾⁵⁾ Lösungsmittelabkürzungen siehe Einleitung zum experimentellen Teil.⁶⁾ A. STOLL, A. PEREIRA & J. RENZ, *Helv.* 32, 293 (1949).⁷⁾ O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 35, 730 (1952).⁸⁾ A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 35, 1073 (1952).⁹⁾ Exper. Teil dieser Arbeit.¹⁰⁾ J. A. MOORE, *Helv.* 37, 659 (1954).¹¹⁾ A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 33, 76 (1950), und frühere Lit. daselbst.¹²⁾ O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 35, 442 (1952), und frühere Lit. daselbst.¹³⁾ H. KILIANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 53, 240 (1920).

Erhitzen von Corotoxigenin (I) mit wasserfreiem Na-Acetat und wasserfreiem Na-Tosylat in Dimethylformamid im geschlossenen Rohr erhielten wir das gesuchte 17α -Corotoxigenin (II) durch direkte Kristallisation in 81% Ausbeute. Die Umlagerung von Coroglaucigenin (III) verlief gleich. Hier mussten wir das 17α -Derivat (IV) durch präparative Papierchromatographie von unverändertem Ausgangsmaterial (III) trennen, um es rein zu erhalten. Beim Erhitzen von Gitoxigenin (V) mit wasserfreiem Na-Acetat und wasserfreiem Na-Tosylat in Dimethylformamid auf Temperaturen von 95 – 130° erhielten wir schon nach 2,5 Std. ausschliesslich 16-Anhydro-gitoxigenin (IX); auch papierchromatographisch liess sich nur dieser Stoff nachweisen. Präparativ liessen sich 65–87% reine Kristalle isolieren. Es ist die bisher bequemste Methode zur Herstellung von 16-Anhydro-gitoxigenin (IX). Für die Überführung von V in IX ist der Zusatz von Na-Tosylat unnötig, die Reaktion verläuft praktisch gleich mit Na-Acetat allein. Umgekehrt gelang es durch Verwendung von Na-Tosylat allein in Dimethylformamid, also ohne Zusatz von Na-Acetat, die erwünschte Isomerisierung zu erzielen. Die Wasserabspaltung liess sich zwar auch unter diesen Bedingungen nicht ganz vermeiden, wurde aber zur Nebenreaktion. Nach 6stündigem Erhitzen von Gitoxigenin (V) mit wasserfreiem Na-Tosylat in Dimethylformamid liessen sich im Papierchromatogramm des Reaktionsproduktes als einzige KEDDE-positive Stoffe VII (viel) und IX (wenig) nachweisen. Die Trennung gelang leicht durch Chromatographie an Al_2O_3 , und VII wurde in 69% Ausbeute in reinen Kristallen erhalten. Es zeigte sich, dass 17α -Gitoxigenin (VII) gegen Erhitzen mit wasserfreiem Na-Acetat in Dimethylformamid weitgehend beständig ist¹⁴⁾. Beim Erhitzen von Gitoxigenin (V) mit wasserfreiem Na-Acetat und wasserfreiem Na-Tosylat muss somit die Wasserabspaltung viel rascher verlaufen als die Isomerisierung. Die Konstitution von II und IV wurde nicht durch Abbau bewiesen. Sie folgt aus den Analysenwerten, den Spektren und dem Verhalten im Papierchromatogramm. Auch

Tabelle 1. Vergleich der molekularen Drehungen

Substanz	$[\text{M}]_{\text{D}}$	Differenz, $\Delta[\text{M}]_{\text{D}}$
17α -Corotoxigenin (II) Corotoxigenin (I)	$+ 63,8 \pm 12$ $+ 166,2 \pm 8$	$- 102,4 \pm 20 \text{ Me}$
17α -Coroglaucigenin (IV) Coroglaucigenin (III)	$+ 55,8 \pm 12$ $+ 100,4 \pm 8$	$- 44,6 \pm 20 \text{ Me}$
17α -Gitoxigenin (VII) Gitoxigenin (V)	$- 96,0 \pm 8$ $+ 129,0 \pm 8$	$- 225,0 \pm 16 \text{ Me}$
Di-O-acetyl- 17α -gitoxigenin (VIII) Di-O-acetyl-gitoxigenin (VI)	$- 40,6 \pm 10$ $- 38,0 \pm 10$	$- 2,6 \pm 20 \text{ Chf}$

17α -Gitoxigenin (VII) gab die für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ passenden Analysenwerte und lieferte ein gut kristallisiertes Di-O-acetyl-Derivat $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (VIII). Bei der Behandlung mit konz. HCl wurde Dianhydro-gitoxigenin (XI) erhalten. Auch das UV.- (Fig. 1) sowie das IR.-Spektrum (Fig. 4) stehen mit Formel VII in Übereinstimmung. In

¹⁴⁾ Die *cis*-Eliminierung erfolgt unter den angewandten Bedingungen offenbar weniger leicht als die *trans*-Eliminierung bei V.

Tab. 1 sind die molekularen Drehungen der hier beschriebenen Stoffe mit denjenigen der normalen (17 β -) Derivate verglichen.

Die negativen Werte für die durch die Isomerisierung bewirkte Verschiebung beim Coroglaucigenin (III) und besonders beim Gitoxigenin (V) und beim Corotoxigenin (I) sind auffallend. Bisher wurden in analogen Fällen Werte zwischen + 24° und + 106° beobachtet¹⁵⁾³⁾⁴⁾.

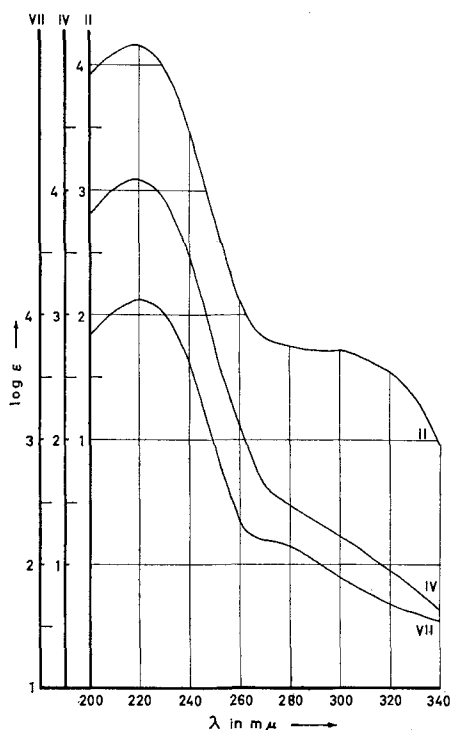


Fig. 1. UV.-Absorptionsspektren in Alkohol¹⁶⁾

- Kurve II 17 α -Corotoxigenin (II). Maximum bei 217,5 m μ ($\log \epsilon = 4,16$), Schulter bei ca. 303 m μ ($\log \epsilon = 1,65$), ber. auf C₂₃H₃₂O₅ (388,49).
 Kurve IV 17 α -Coroglaucigenin (IV). Maximum bei 219 m μ ($\log \epsilon = 4,09$), ber. auf C₂₃H₃₄O₅ (390,50).
 Kurve VII 17 α -Gitoxigenin (VII). Maximum bei 220 m μ ($\log \epsilon = 4,12$), ber. auf C₂₃H₃₄O₅ (390,50).

Im UV. zeigten die hergestellten 17 α -Genine die Absorption des Butenolidringes innerhalb der Fehlergrenzen der Messung bei der gleichen Wellenlänge und mit den gleichen Extinktionswerten wie die normalen Vertreter. Auch das IR.-Spektrum erlaubte es nicht, Unterschiede gegenüber den 17 β -Geninen zu finden, welche als charakteristisch für 17 α -Genine gelten könnten.

¹⁵⁾ R. ZELNIK & O. SCHINDLER, *Helv.* 40, 2110 (1957).

¹⁶⁾ Aufgenommen von den Herren A. SIEBER und R. BÜHRER unter der Leitung von Herrn K. STICH mit einem BECKMAN-Ratio-Recording-Spectrophotometer, Modell DK2.

In der Tab. 2 sind die Farbreaktionen mit 84-proz. H_2SO_4 der hier beschriebenen 17α -Genine im Vergleich zu den entsprechenden normalen 17β -Geninen wiedergegeben. In Tab. 3 sind ferner die Farbreaktionen angeführt, die mit einem Gemisch von 25-proz. Trichloressigsäure in Alkohol (15 Vol.-Teile) und einer 3-proz. wässrigen Lösung von Natrium-p-toluol-sulfaminoclorid («Chloramin») (1 Vol.-Teil) erhalten

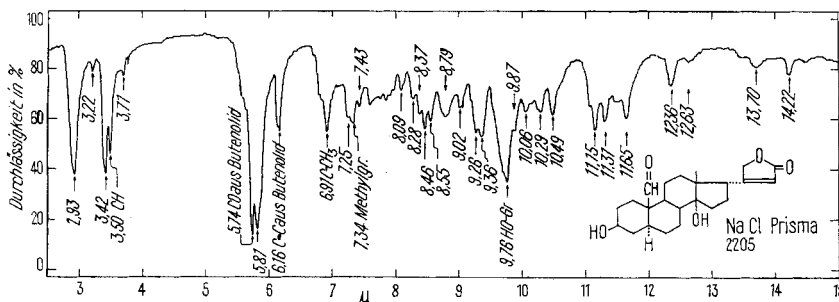


Fig. 2. IR.-Absorptionsspektrum von 17α -Corotoxigenin (II)¹⁷⁾
in KBr gepresst (nicht vibriert)¹⁸⁾

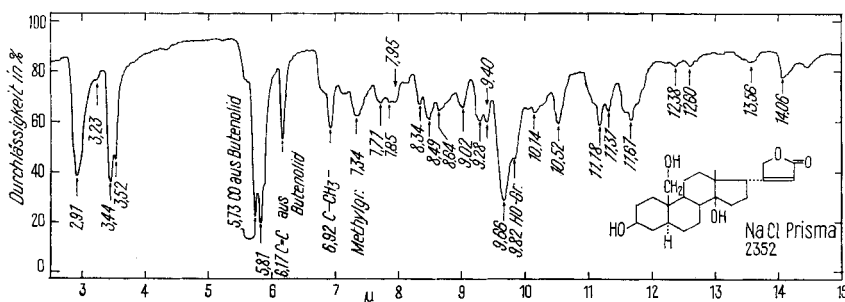


Fig. 3. IR.-Absorptionsspektrum von 17α -Coroglaucigenin (IV)¹⁷⁾
in KBr gepresst (nicht vibriert)¹⁸⁾

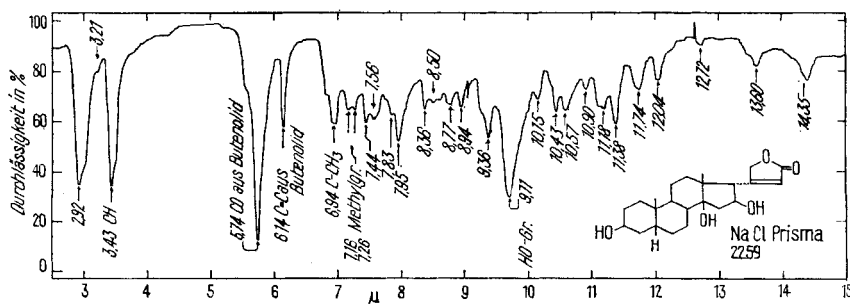


Fig. 4. IR.-Absorptionsspektrum von 17α -Gitoxigenin (VII)¹⁷⁾
in KBr gepresst (nicht vibriert)¹⁸⁾

¹⁷⁾ Aufgenommen von den Herren A. SIEBER und R. BÜHRER unter der Leitung von Herrn K. STICH mit einem PERKIN-ELMER-Double-Beam-IR.-Spectrophotometer, Modell 21.

¹⁸⁾ Über den Einfluss des Vibrierens vgl. G. C. ROBERTS, Anal. Chemistry 29, 911 (1957).

wurden. Diese erstmals für Glykoside und Aglykone aus Digitalisblättern¹⁹⁾ benutzte Farbreaktion erlaubte bei der zusätzlichen Prüfung der Färbungen im UV.-Licht deutliche Unterschiede zwischen 17 α - und 17 β -Cardenolid-Derivaten zu erhalten²⁰⁾.

In den Fig. 5, 6 und 7 ist das Verhalten der hier besprochenen Stoffe im Papierchromatogramm wiedergegeben. Im Chloroform/Formamid-System von ZAFFARONI²³⁾ zeigen die 17 α -Derivate stets etwas kleinere Laufstrecken als die normalen Cardeno-

Tabelle 2. Farbreaktionen mit 84-proz. H₂SO₄²¹⁾22)

Zeit in Min.	Corotoxigenin		Coroglaucigenin		Gitoxigenin	
	17 β	17 α	17 β	17 α	17 β	17 α
0	zitronengelb	zitronengelb	farblos	farblos	gelb	zitronengelb
1	zitronengelb	zitronengelb	farblos	farblos	gelb	gelb
2	zitronengelb	zitronengelb	farblos	farblos	orange	orange
3	gelb	gelb	farblos	farblos	tieforange mit rötlichem Rand	orange mit rötlichem Rand
4	gelb	gelb	farblos	farblos	tieforange mit rötlichem Rand	tieforange mit rötlichem Rand
5	gelb	gelb mit blassorang. Rand	farblos	farblos	tieforange mit rötlichem Rand	orange mit rötlichem Rand
10	gelb	gelb mit blassorang. Rand	farblos	farblos	tieforange mit rötlichem Rand	orange mit rötlichem Rand
20	gelb mit orangem Rand	blassorange	farblos	farblos	tieforange mit bräunlichem Rand	orange mit bräunlichem Rand
30	hellorange	blassorange	blassrosa	farblos	orange mit gelbem Rand	blassorange mit gelblichem Rand
40	hellorange	blassorange	blassrosa	blassrosa	orange mit gelbem Rand	grünstichig gelb
60	hellorange	farblos	blassrosa	blassrosa	ocker	grüngelb
120	farblos	farblos	farblos	farblos	gelblichgrün	blassgrün
180	farblos	farblos	farblos	farblos	hellgrün	blassgrün
600	farblos	farblos	farblos	farblos	blassgelb	blassgelb

lide. Auch hier verhielt sich 17 α -Gitoxigenin (VII) besonders auffallend; es zeigte im System der Fig. 7 nur 0,44 der Laufstrecke von Gitoxigenin (V). Möglicherweise rührt dies daher, dass der HO-Gruppe in 16 β -Stellung bei einem 17 α -ständigen Butenolidring mehr Raum zur Solvatation geboten wird.

¹⁹⁾ K. B. JENSEN, Acta Pharmacol. Toxicol. 9, 99 (1953), Chem. Abstr. 48, 2322 (1954). Verhältnis der Volumina nach F. KAISER, Chem. Ber. 88, 556 (1955).

²⁰⁾ Ausnahmen bilden diejenigen Paare, die eine Sauerstofffunktion an C-16 besitzen. Bei der Reaktion mit Trichloressigsäure wird aus diesen Substanzen Wasser abgespalten, wodurch aus beiden Isomeren dasselbe Dianhydro-Derivat entsteht. Sie weisen alle eine starke blaue Fluoreszenz im UV.-Licht auf.

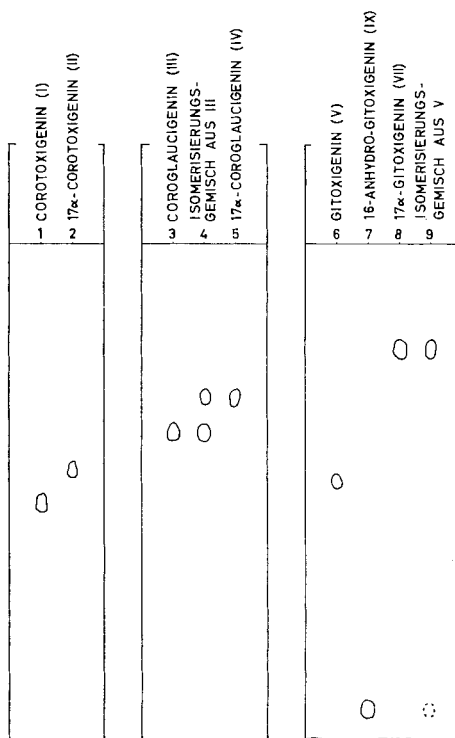
²¹⁾ Wenn die Farbreaktion mit den 17 α - und 17 β -Geninen gleichzeitig ausgeführt wurde, so waren Unterschiede in der Färbung deutlich zu erkennen.

²²⁾ J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. 37, 883 (1948).

²³⁾ A. ZAFFARONI, R. B. BURTON & E. H. KEUTMANN, J. biol. Chemistry 177, 109 (1949).

Tabelle 3. Farbreaktionen mit Trichloressigsäure-«Chloramin»
(Fluoreszenzfarbe im UV.-Licht)²⁴⁾

Corotoxigenin		Coroglaucigenin		Gitoxigenin	
17 β	17 α	17 β	17 α	17 β	17 α
gelb	blau	orangegelb	hellblau	brillant blau	brillant blau

Beispiel für das Verhalten im Papierchromatogramm²⁵⁾Fig. 5
Chf/Fmd
2,5 Std.Fig. 6
Chf/Fmd
6 Std.Fig. 7
Chf/Fmd
2,5 Std.

Der eine von uns (J.H.R.) dankt für Beiträge aus dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG.

²⁴⁾ Siehe Einleitung zum Exper. Teil. Gleiche Farbunterschiede werden auch beim Vergleich von Digitoxigenin und Uzarigenin mit ihren 17 α -Isomeren beobachtet. Dies gilt auch für entsprechende Glykoside. Bei verschiedenen Glykosiden, z. B. Cymarol, ist die UV.-Fluoreszenz am deutlichsten, wenn das Papier noch Formamid enthält. Die Flecke sollen dann am Tageslicht noch kaum sichtbar sein. Bilden sich dunkle Flecke (was durch Formamid meist verhindert wird), so wird die Fluoreszenz verdeckt.

²⁵⁾ Die Ausführung der Papierchromatogramme sowie die Abkürzungen für Lösungsmittel sind in der Einleitung zum Exper. Teil angegeben.

Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$.

Substanzproben zur Drehungsbestimmung sowie zur Aufnahme der Absorptionsspektren wurden 2 Std. bei 0,05 Torr und 60° getrocknet, zur Analyse die angegebene Zeit bei 0,01 Torr und 110°. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chf, Waschen mit 2 N HCl, 10-proz. KHCO₃-Lösung und W, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum. Ausführung der Chromatogramme nach der Durchlaufmethode²⁶⁾ an alkalifreiem Al₂O₃²⁷⁾. Die Papierchromatographie wurde auf WHATMAN-Nr.-1-Papier nach früher gegebener Vorschrift²⁸⁾ durchgeführt. Die Entwicklung geschah mit KEDDE-Reagens²⁹⁾. Die Farbreaktion mit Trichloressigsäure-«Chloramin» in Alk wurde wie folgt ausgeführt: Nach dem Trocknen des Papiers wurde mit dem angegebenen¹⁹⁾ Gemisch besprüht und 10 Min. auf 110° erhitzt³⁰⁾. Hierauf wurde das Papier im unfiltrierten UV.-Licht betrachtet. Die Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ wurde nach früheren Angaben²²⁾ ausgeführt.

Für Lösungsmittel gelten folgende Abkürzungen: Ae = Diäthyläther, Alk = Alkohol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, DMF = Dimethylformamid, Fmd = Formamid, Me = Methanol, Pn = Pentan, Py = Pyridin, W = Wasser; Ac bedeutet CH₃CO und Ts = p-CH₃-C₆H₄-SO₂-; Pchr = Papierchromatogramm.

Teilsynthese von 17 α -Corotoxigenin (II) aus Corotoxigenin (I). 30 mg Corotoxigenin (I), Smp. 220–223°, wurden in 3 ml DMF gelöst und mit je 15 mg wasserfreiem NaOTS und NaOAc im zugeschmolzenen Rohr 24 Std. auf 110–120° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt, 42 mg gelbliches Öl, wurde in Be-Chf-(1:1) gelöst und durch 0,5 g Al₂O₃ filtriert. Die ersten mit Be-Chf-(1:1) erhaltenen Filtrate waren gelbes, KEDDE-negatives Öl (verworfen); mit Chf wurden 29,7 mg farbloser Schaum erhalten, welcher aus Me-Ae 24,3 mg farblose Nadeln, Smp. 218–221° lieferte. Nach dem Umkristallisieren aus Me-Ae wurden Kristalle mit unverändertem Smp. erhalten; $[\alpha]_D^{26} = +16,4^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,791 in Me). Pchr vgl. Fig. 5. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ sowie Trichloressigsäure-«Chloramin» siehe Tab. 2 und 3. UV.-Spektrum vgl. Fig. 1 und IR.-Spektrum vgl. Fig. 2. Trocknung zur Analyse 12 Std.³¹⁾.

C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,93 H 8,22%

Teilsynthese von 17 α -Coroglaucigenin (IV) aus Coroglaucigenin (III). 30 mg Coroglaucigenin (III), Smp. 251–253°, wurden in 3 ml DMF gelöst und mit je 10 mg wasserfreiem NaOTs und NaOAc im zugeschmolzenen Rohr 24 Std. auf 95° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde wie üblich aufgearbeitet. Das neutral gewaschene Reaktionsprodukt wurde an 0,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Chf-Me-(98:2) abgelösten Fraktionen (28,4 mg farbloser Schaum; Pchr vgl. Fig. 6) wurden im System Chf/Fmd auf WHATMAN-Nr.-1-Papier zerlegt. Die Eluate aus der rascher wandernden Zone, 15,3 mg, entsprachen im Pchr Coroglaucigenin und wurden nicht weiter untersucht. Die Eluate der langsamer laufenden Zone, 11,5 mg, gaben aus Me-Ae 9,6 mg farblose Nadeln, Smp. 225–228°; nach dem Umkristallisieren aus Me-Ae stieg der Smp. auf 238–241°; $[\alpha]_D^{27} = +14,3^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,84 in Me). Pchr vgl. Fig. 6. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ sowie Trichloressigsäure-«Chloramin» siehe Tab. 2 und 3. UV.-Spektrum vgl. Fig. 1 und IR.-Spektrum vgl. Fig. 3. Trocknung zur Analyse 5 Std.³¹⁾.

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 69,45 H 8,84%

Teilsynthese von 17 α -Gitoxigenin (VII) aus Gitoxigenin (V). 50,0 mg Gitoxigenin (V), Smp. 232–235° und 10 mg wasserfreies NaOTs wurden in 6 ml DMF gelöst (ein Teil des NaOTs blieb

²⁶⁾ T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Disc. Transact. Farad. Soc. Nr. 7, 305 (1949).

²⁷⁾ J. v. EUW, A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. 27, 1292 (1944), Fussnote 2, aber reaktiviert bei 180°.

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

²⁹⁾ D. L. KEDDE, Diss. Leyden 1946; I. E. BUSH & D. A. H. TAYLOR, Biochem. J. 52, 643 (1952).

³⁰⁾ Bei genügender Übung kann auch einfach über einer Heizplatte erwärmt werden, bis reichlich sichtbare Dämpfe abgehen.

³¹⁾ Die Substanz ist schwer trocken zu erhalten.

dabei als Bodenkörper ungelöst) und, in einem Rohr eingeschmolzen, 6 Std. auf 95° erwärmt. Dann wurde wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt, 59 mg hellgelb gefärbtes Öl, wurde an 2,0 g Al_2O_3 chromatographiert. Aus den mit Be-CHF -(1:1) eluierten Fraktionen (5 mg) wurden aus Me-Ae 3,2 mg 16-Anhydro-gitoxigenin (IX), Smp. 244–251° (Misch-Smp. ebenso) erhalten. Die mit CHF-Me -(99:1) abgelösten Fraktionen (39,5 mg) lieferten aus Me-Ae 34,5 mg farblose Nadeln, Smp. 212–214°; nach dem Umkristallisieren aus Me-Ae änderte sich der Smp. nicht; $[\alpha]_D^{25} = -24,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,137$ in Me). UV.-Spektrum vgl. Fig. 1 und IR.-Spektrum vgl. Fig. 4. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 sowie Trichloressigsäure-«Chloramin» siehe Tab. 2 und 3. Trocknung zur Analyse 22 Std.³¹⁾.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,47 H 8,70%

Acetylierung von VII zu VIII: 20 mg 17 α -Gitoxigenin (VII) (Präparat II. Qualität) wurden in 0,3 ml Py und 0,25 ml $(\text{Ac})_2\text{O}$ gelöst und 72 Std. bei 20° verschlossen stehengelassen. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene neutrale Rohprodukt gab aus Me-Ae 18,5 mg farblose Prismen, Smp. 295–298° (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = -8,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,167$ in Chf). Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : zitronengelb (0–1'), gelb (2–5'), orangegelb (10'), orange (20–40'), rötlichorange (1 Std.), hellbraun (2 Std.), graubraun (3–5 Std.), grau (10 Std.). Trocknung zur Analyse 5 Std.

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (474,61) Ber. C 68,34 H 8,07% Gef. C 68,38 H 8,24%

Teilsynthese von 16-Anhydro-gitoxigenin (IX) aus Gitoxigenin (V). 30,0 mg Gitoxigenin (V), Smp. 232–235°, wurden in 3,0 ml DMF gelöst, mit 15,0 mg wasserfreiem NaOAc und 15,0 mg wasserfreiem NaOTf versetzt, in ein Rohr eingeschmolzen und 24 Std. auf 110–130° erwärmt. Die beiden Salze gingen dabei nicht vollständig in Lösung. Nach der Reaktion wurde die gelbbraune Lösung mit 8 ml W versetzt, mit Chf sechsmal ausgeschüttelt und die Chf -Lösungen wie üblich neutral gewaschen. Der Rückstand, 34,5 mg braunes Öl, wurde an 1 g Al_2O_3 chromatographiert. Aus den mit Be-CHF -(1:1) abgelösten Fraktionen (21,2 mg) wurden aus Me-Ae 18,4 mg farblose Plättchen, Smp. 248–250°, erhalten; nach dem Umkristallisieren aus Me-Ae stieg der Smp. auf 249–255° (Tröpfchenbildung ab 235°); Mischprobe mit authentischem 16-Anhydro-gitoxigenin ohne Depression. $[\alpha]_D^{25} = +91,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,874$ in Me). UV.-Spektrum in Alkohol zeigte Maximum bei 269 m μ ($\log \epsilon = 4,3$), Schulter bei 226 m μ ($\log \epsilon = 3,69$), ber. auf $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372,5). Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : gelb (0'), orangegelb (1'), orangegelb mit rötlichem Rand (2'), rötlich orange (5–20'), orangerot (30–40'), eosinfarbig (1 Std.), rosa blautichig (2–3 Std.), schmutziggrün (10 Std.).

Einwirkung von Na-Acetat in Dimethylformamid auf Gitoxigenin (V) und 17 α -Gitoxigenin (VII). – 1. 3,0 mg Gitoxigenin (V), Smp. 232–235°, wurden in 0,3 ml DMF gelöst, mit 1,0 mg wasserfreiem NaOAc in einem Rohr eingeschmolzen und 4 Std. auf 95° erwärmt. Hierauf wurde wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt (Papierchromatogramm zeigte im System Be-CHF -(7:5)/Fmd mit Front nur den Fleck von IX) gab aus Me-Ae 1,8 mg farblose Plättchen, Smp. 249–252°; Misch-Smp. mit einer authentischen Probe von IX ebenso.

2. 3,0 mg 17 α -Gitoxigenin (VII), Smp. 212–214°, wurden wie unter 1. beschrieben behandelt. Das nach üblicher Methode erhaltene neutrale Rohprodukt (2,98 mg) zeigte im Papierchromatogramm (System Chf/Fmd mit Front) nur den Fleck des Ausgangsmaterials (VII).

Überführung von 17 α -Gitoxigenin (VII) in Dianhydro-gitoxigenin (XI). 3,0 mg 17 α -Gitoxigenin (VII) wurden bei 0° mit 0,03 ml konz. HCl versetzt und nach möglichst homogenem Vermischen 2,5 Std. bei 0° stehengelassen. Dann wurde mit 5,0 ml W verdünnt und sechsmal mit Chf ausgeschüttelt. Die wie üblich neutral gewaschenen Chf -Lösungen gaben 2,7 mg Rückstand, der aus An-Pn 2,6 mg farblose Nadeln, Smp. 205–209°, lieferte; Misch-Smp. mit einer authentischen Probe von XI ebenso. Papierchromatogramm, System Be-Cy -(1:1)/Fmd mit Front, einheitliches Dianhydro-gitoxigenin (XI). UV.-Spektrum in Alkohol zeigte Maxima bei 223 m μ ($\log \epsilon = 4,07$) und 335 m μ ($\log \epsilon = 4,37$), ber. auf $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (354,5). Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : zitronengelb (0'), gelb (1–5'), orange (10–40'), orange mit rötlichem Rand (1 Std.), hell erdbeerrot (2 Std.), hellrot grünstichig (3 Std.), grün rotstichig (5 Std.), grünlichgrau (10 Std.).

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Institutes (Leitung E. THOMMEN) ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die früher³⁾ beschriebenen Reaktionsbedingungen zur Überführung von Cardenolid-Aglykonen zu den entsprechenden 17 α -Geninen erlaubten es, aus Corotoxigenin (I) 17 α -Corotoxigenin (II) und aus Coroglaucigenin (III) 17 α -Coroglaucigenin (IV) herzustellen. Gitoxigenin (V) wurde durch Erhitzen mit Na-Acetat und Na-Tosylat in Dimethylformamid in 16-Anhydro-gitoxigenin (IX) übergeführt. 17 α -Gitoxigenin (VII) wurde erhalten, wenn V in Dimethylformamid mit Na-Tosylat ohne Zusatz von Na-Acetat erhitzt wurde.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

23. Etude physico-chimique de quelques dérivés organiques d'un silicagel

par J. J. Fripiat, J. Uytterhoeven, U. Schobinger et H. Deuel

(17 XI 59)

Diverses synthèses ayant pour but de fixer des radicaux organiques à la surface des silicagels ont été décrites¹⁾. Ainsi, en chauffant le silicagel avec un alcool sous pression, on estérifie les groupes SiOH²⁾. On peut aussi se servir de la réactivité des organochlorosilanes pour synthétiser des dérivés organiques du silicagel³⁾. Des atomes de chlore ont été substitués aux groupes hydroxyle superficiels par l'action du chlorure de thionyle⁴⁾, et le chlorure du silicagel ainsi formé a été mis en réaction avec des réactifs organo-métalliques (réactifs de GRIGNARD, lithium-butyle, lithium-phényle) ou bien avec le benzène suivant le procédé de FRIEDEL-CRAFTS⁴⁾.

La présente étude décrit les résultats obtenus par l'application de techniques physico-chimiques à l'examen de divers types de dérivés organiques d'un silicagel (HI-SIL-X-303, COLUMBIA-SOUTHERN CHEMICAL CORP., Barberton, Ohio, USA). Les procédés de synthèse ont été décrits antérieurement⁴⁾. Des dérivés de quatre types ont été étudiés:

- 1) le dérivé *butoxylique*, obtenu en chauffant sous pression le silicagel avec l'alcool butylique;
- 2) le dérivé *butylique*, synthétisé par l'action du chlorure de thionyle suivi de la réaction avec le lithium-butyle;
- 3) le dérivé *phénylique*, obtenu comme le dérivé butylique en employant le lithium-phényle;
- 4) le dérivé *triméthylsiloxylrique*, contenant le groupe $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, formé par traitement du silicagel avec des vapeurs d'hexaméthylidisilazane $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$.

Surface spécifique. La surface spécifique de la matière première et de ses dérivés organiques a été déterminée par la méthode B.E.T., c'est-à-dire par adsorption d'azote à -183° (tab. I, col. II). Les dérivés ont une surface spécifique plus petite

¹⁾ H. DEUEL, Makromolekulare Chem. **34**, 206 (1959).

²⁾ R. K. ILER, The Colloid Chemistry of Silica and Silicates, Ithaca 1955, p. 170; U.S. Pat. 2 657 149 (1953).

³⁾ W. STÖBER, Kolloid-Z. **149**, 39 (1956); H. W. KOHLSCHÜTTER, P. BEST & G. WIRZING, Z. anorg. allg. Chem. **285**, 236 (1956).

⁴⁾ J. WARTMANN, Diss. ETH., Zürich 1958; H. DEUEL, J. WARTMANN, K. HUTSCHNEKER, U. SCHOBINGER & C. GÜDEL, Helv. **42**, 1160 (1959); J. WARTMANN & H. DEUEL, Helv. **42**, 1166 (1959).