

Calactin (C), Calotropin (F) und Calotropagenin (H) in Kristallen. Papierchromatographisch waren 8 weitere Cardenolide (G, I, K, L, M, N, O, P) nachweisbar. Von diesen zeigten I und K Laufstrecken wie Calotoxin und *al*-Dihydro-calotropagenin.

Bei *Pergularia* aus Südrhodesien liessen sich papierchromatographisch in den Stengeln A, C, D, E, F, M, N und P, und in den Samen C, F, H, L, M, N, O und P nachweisen.

Organisch-chemisches Institut der Universität Basel

106. Reduktiver Abbau von Calactin zu einem Trihydroxy-lacton $C_{23}H_{36}O_5$ (Desoxo-dihydrocalotropagenin?) und Vergleich desselben mit Hydrierungsprodukten von Digoxigenin und Sarmentogenin¹⁾

Glykoside und Aglycone, 228. Mitteilung²⁾

von O. P. Mittal, Ch. Tamm, Ek. Weiss und T. Reichstein

(7. III. 62)

Aus dem Milchsaft von *Calotropis procera* R. Br. (*Asclepiadaceae*) konnten HESSE und Mitarb.³⁾⁴⁾⁵⁾ fünf krist. glykosidische Giftstoffe isolieren, nämlich Calactin, Calotoxin, Uscharin, Voruscharin und Uscharidin. Aus den Stengeln und Blättern derselben Pflanze wurden Calotropin und Calotropagenin erhalten⁶⁾. Das Letztere stellt das gemeinsame Aglykon der sechs anderen Stoffe dar⁴⁾⁷⁾. Für Calotropagenin, $C_{23}H_{32}O_6$, ist von HASSALL & REYLE⁸⁾ Formel I vorgeschlagen worden. Nach HESSE und Mitarb.⁹⁾¹⁰⁾ könnte sich die im Ring C angenommene Hydroxylgruppe aber auch in 11-Stellung befinden, so dass sie vorläufig Formel II vorziehen¹¹⁾. Diese Formel ist aber keineswegs bewiesen, sondern stützt sich vor allem auf folgende Befunde:

Calotropagenin und die oben genannten Derivate zeigen digitalisartige Wirkung⁴⁾. Sie liefern bei der Dehydrierung mit Selen unter anderem den DIELS'schen Kohlen-

¹⁾ Auszug aus Diss. O. P. MITTAL, Basel 1958.

²⁾ 227. Mitteilung: O. P. MITTAL, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 45, 907 (1962).

³⁾ G. HESSE, F. REICHENEDER & H. EYSENBACH, Liebigs Ann. Chem. 537, 67 (1939).

⁴⁾ G. HESSE, L. J. HEUSER, E. HÜTZ & F. REICHENEDER, Liebigs Ann. Chem. 566, 130 (1950).

⁵⁾ G. HESSE & G. LETTENBAUER, Angew. Chem. 69, 392 (1957).

⁶⁾ G. HESSE & F. REICHENEDER, Liebigs Ann. Chem. 526, 252 (1936).

⁷⁾ G. HESSE & G. LETTENBAUER, Liebigs Ann. Chem. 623, 142 (1959).

⁸⁾ C. H. HASSALL & K. REYLE, Chemistry & Ind. 1956, 487; J. chem. Soc. 1959, 85.

⁹⁾ W. GEIGER, G. HESSE, G. LETTENBAUER & H. SCHILDKNECHT, Naturwiss. 44, 328 (1957).

¹⁰⁾ G. HESSE, W. GEIGER & G. LETTENBAUER, Liebigs Ann. Chem. 625, 167 (1959).

¹¹⁾ 11 α - und 12 β -Hydroxycardenolide lassen sich durch die Fluoreszenzreaktion mit Trichlorsäure-«Chloramin T» nach JENSEN¹²⁾ unterscheiden. Sarmentogenin (XI) gibt eine gelbe und Digoxigenin (VIII) eine hellblaue Fluoreszenz. Calotropagenin liefert ebenfalls eine hellblaue Färbung¹³⁾, was für die 12-Stellung (Formel I) spricht.

¹²⁾ K. B. JENSEN, Acta pharmacol. toxicol. (Kopenhagen) 9, 99 (1953); K. B. JENSEN & K. TENNÖE, J. Pharmacy Pharmacol. 7, 334 (1955).

¹³⁾ Ausgeführt von C. JUSLÉN.

wasserstoff¹⁴⁾). Auf Grund der Farbreaktionen, der UV.- und IR.-Spektren²⁾ enthalten sie eine Aldehydgruppe. Calotropagenin liefert zwar nur schwer ein Oxim, das nicht in reiner Form beschrieben ist⁷⁾; bei der Autoxydation entsteht aber daraus eine krist. Säure C₂₈H₃₂O₇¹⁰⁾. Reduktion mit NaBH₄ gab ein Dihydro-Produkt, das noch eine positive LEGAL-Reaktion zeigte und ein krist. Tri-O-acetyl-Derivat lieferte⁸⁾¹⁰⁾, Oxydation des Reduktionsproduktes mit CrO₃ gab eine Ketosäure C₂₈H₂₈O₇⁸⁾). Calotropagenin gab mit Alkali zwei verschiedene krist. Iso-Verbindungen und muss daher nach HASSALL & REYLE⁸⁾ zwei HO-Gruppen im Bereich des Butenolidringes enthalten. Aus Analogiegründen wird angenommen, dass eine davon an C-14 gebunden ist. Für die andere kommen dann die 12-, 15- und 16-Stellungen in Betracht. Da Calotropagenin mit Säuren kein Δ^{14,16}-Cardatrienolid liefert und auch gegen HJO₄ beständig ist, sind HO-Gruppen an C-15 und C-16 auszuschliessen¹⁵⁾. 5α-Konfiguration (*trans*-Verknüpfung der Ringe A und B) wurde aus dem Unterschied der molekularen Drehungen bei der Reduktion der -CHO-Gruppe zu HOCH₂- abgeleitet⁸⁾¹⁰⁾.

Vor einiger Zeit haben wir Calactin aus den Samen von *Pergularia extensa* isolieren können²⁾. Wir benützten einen Teil dieses Materials für Abbaureaktionen, die einen Vergleich mit Digoxigenin (VIII) und Sarmentogenin (XI) ermöglichen sollten, deren Struktur sichergestellt ist¹⁶⁾. Obgleich diese Versuche keinen Beweis für die Struktur des Calotropagenins geliefert haben, sollen die Resultate hier mitgeteilt werden, da sie für andere Zwecke nützlich sein können¹⁷⁾.

Calotropagenin lässt sich aus Calotropin und Calactin nicht durch saure Hydrolyse gewinnen³⁾⁴⁾⁶⁾, wohl aber in mässiger Ausbeute durch thermische Spaltung⁶⁾. Viel bessere Ausbeuten erhält man nach Perjodsäureoxydation und anschliessender milder saurer Hydrolyse¹⁸⁾ oder nach Behandlung mit Al₂O₃ und milder saurer Hydrolyse⁸⁾. Zur Zeit der Ausführung dieser Arbeit waren diese Methoden noch nicht bekannt. Wir haben daher einen Weg gewählt, der die Abspaltung des Zuckers in alkalischer Lösung³⁾⁴⁾⁶⁾ ermöglicht.

Calactin (III) wurde mit Pt in Eisessig hydriert. Unter diesen Bedingungen entsteht aus Cardenoliden vorwiegend nur einer von den zwei möglichen, an C-20 isomeren Stoffen¹⁹⁾²⁰⁾. Wir erhielten als Hauptprodukt das gewünschte *en*-Dihydrocalactin (IV)²¹⁾. Daneben entstand ein krist. Nebenprodukt A²²⁾ (Präp. OPM 14, V), dessen Analyse auf die Formel C₂₉H₄₄O₁₀ passte, und das nicht weiter untersucht

¹⁴⁾ M. S. BHARUCHA, G. HESSE, HERB. JÄGER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, Helv. 45, 93 (1962), und frühere Lit. daselbst.

¹⁵⁾ Nach A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. 45, 943 (1962), reagiert 3β-Acetoxy, 14β, 15α-dihydroxy-5β-ätiensäure-methylester nicht mit NaJO₄.

¹⁶⁾ L. F. FIESER & M. FIESER, «Steroids», p. 752, 772, Reinhold Publishing Co., New York 1959.

¹⁷⁾ Der Stoff XV konnte bereits für die Konstitutionsermittlung der Sarmenoside dienen, vgl. B. FECHTIG, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 43, 1570 (1960).

¹⁸⁾ G. HESSE & W. GEIGER, Liebigs Ann. Chem. 625, 161 (1959).

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

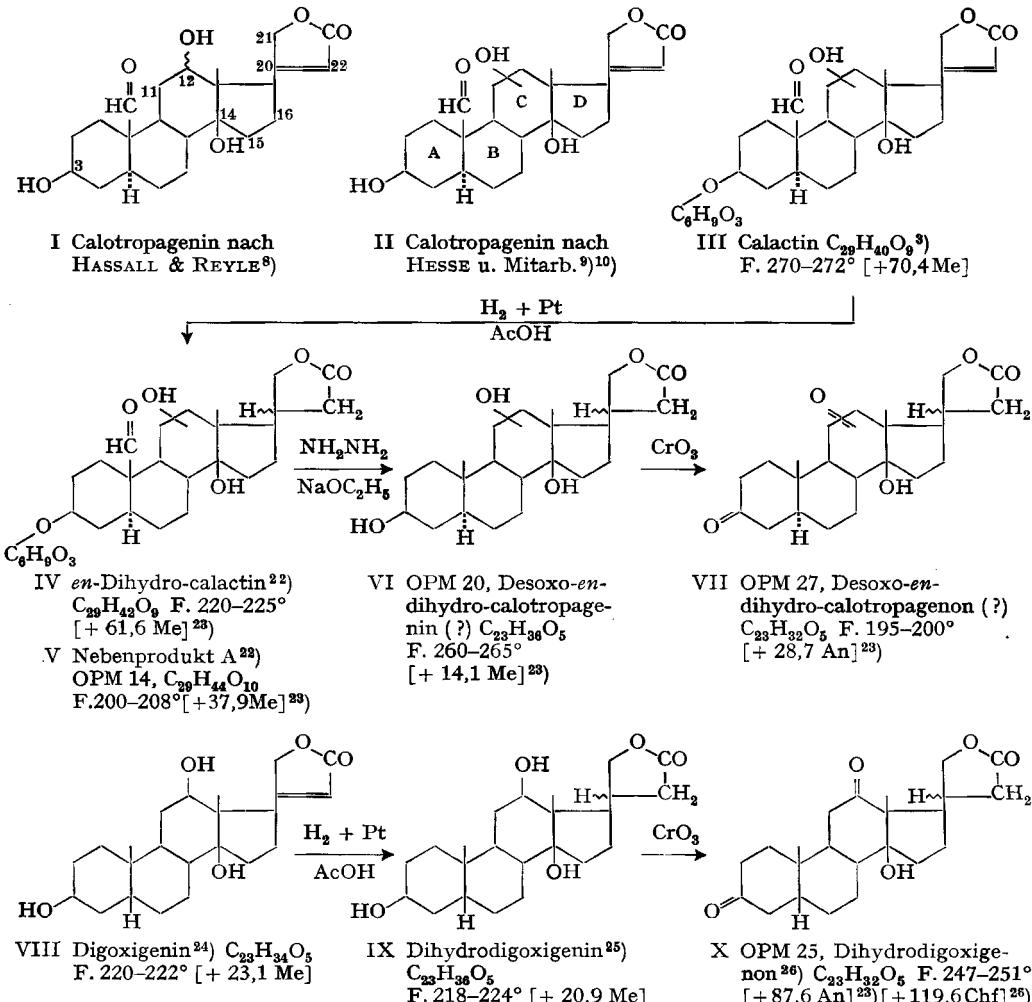
²⁰⁾ O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 35, 730 (1952).

²¹⁾ Wir bezeichnen den im Butenolidring hydrierten Stoff als *en*-Dihydro-Derivat und das Produkt mit intaktem Butenolidring, aber reduzierter Aldehydgruppe, als *al*-Dihydro-Derivat.

²²⁾ HESSE *et al.*⁴⁾ erhielten mit Pt in Alkohol ein Produkt vom Smp. 198°, LEGAL-Probe negativ, C₂₉H₄₂O₉ (nach Trocknung bei 120°), keine Drehung angegeben. Es war identisch mit Tetrahydroscharidin. Der Smp. würde eher mit unserem Nebenprodukt A übereinstimmen.

wurde. Beim *en*-Dihydro-calactin (IV) war im UV.-Absorptionsspektrum erwartungsgemäss das Butenolid-Maximum bei $217 \text{ m}\mu$ verschwunden, das schwache Maximum der Aldehydgruppe bei ca. $305 \text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 1,69$) erhalten. Das IR.-Spektrum ist in Figur 6 wiedergegeben. Die CH-Schwingung der Aldehydgruppe ist darin nur als kleine Zacke bei $3,68 \mu$ sichtbar, die CO-Schwingung bei $5,85 \mu$.

Das *en*-Dihydro-calactin (IV) wurde anschliessend einer Reduktion mit Hydrazin in NaOC_2H_5 nach WOLFF-KISHNER unterworfen. Es ist bekannt, dass sich unter diesen Bedingungen die Aldehydgruppe von Dihydrostrophantidin¹⁹⁾ glatt in eine Methylgruppe überführen lässt. Ferner ist bekannt, dass der Zuckerrest der *Calo-*



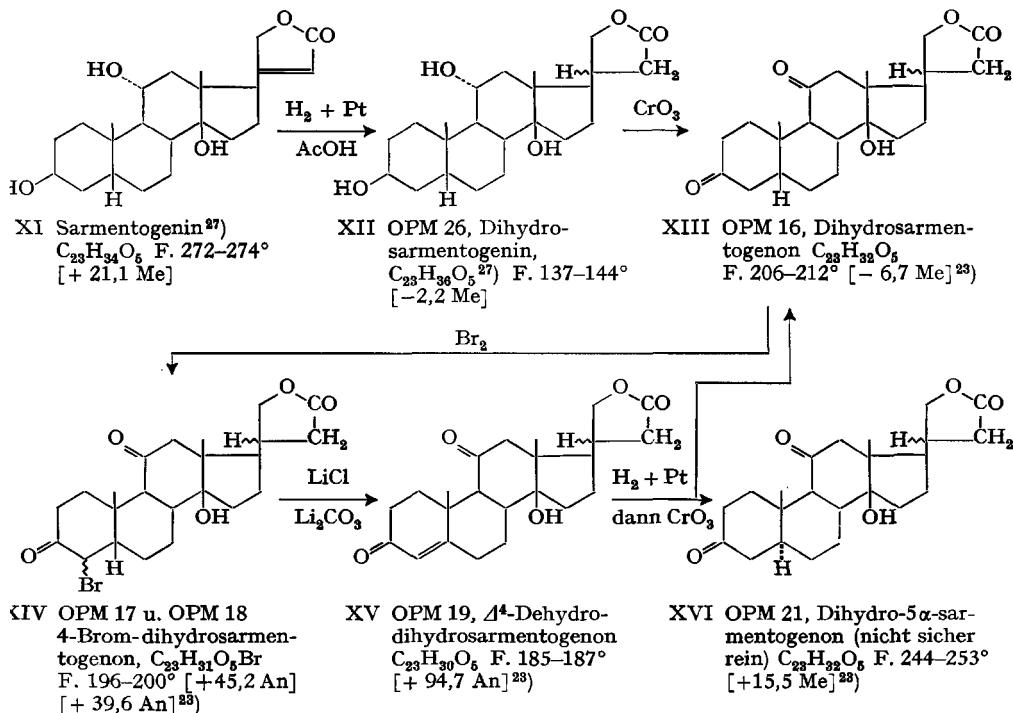
²³⁾ Experimenteller Teil dieser Arbeit.

²⁴⁾ S. SMITH, J. chem. Soc. 1930, 508; A. STOLL & W. KREIS, Helv. 16, 1049 (1933).

²⁵⁾ S. SMITH, J. chem. Soc. 1930, 2478.

²⁶⁾ S. SMITH, J. chem. Soc. 1935, 1305.

tropis-Glykoside (nur für Calotropin⁶⁾, Uscharidin⁸⁾ und Calotoxin^{9,10)} beschrieben) durch Alkali abgespalten wird. Es war danach zu erwarten, dass in IV bei der genannten Reaktion gleichzeitig die Aldehydgruppe reduziert und der C₆H₉O₃-Rest abgespalten würde, wobei ein Desoxo-*en*-dihydro-calotropagenin der Formel VI resultieren sollte. Bei der praktischen Durchführung resultierte neben einer kleinen Menge



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den verwendeten Lösungsmitteln an²⁸⁾.

pentanlöslichem, nach Amylalkohol riechendem Öl²⁹⁾ ein Gemisch von Säuren und Lactonen. Die Lactone gaben im Papierchromatogramm (vgl. Fig. 2) etwa sieben Flecke (a, b, c, d, e, f und g). Von diesen zeigten drei (a, b, c) relativ grosse Laufgeschwindigkeiten und dürften mindestens eine HO-Gruppe weniger enthalten als VI. Dieses Material (a, b, c) bildete etwa 25 % der neutralen Produkte. Von den weiteren Flecken war g am stärksten; er zeigte eine Laufstrecke, die sehr ähnlich war wie diejenige von Dihydridogoxigenin (IX) und Dihydrosarmentogenin (XII). Wir beschränkten uns auf die Isolierung dieses Materials. Es wurde in einheitlichen Kristallen (Präp. OPM 20) erhalten. Die Analyse passte auf die Formel C₂₃H₃₆O₅. Nach dem IR-Spektrum (Fig. 7) enthält der Stoff einen γ-Lactonring (Bande bei ca. 5,65 μ), vermutlich als einzige CO-Funktion. Eine relativ schwache Zacke bei ca. 5,87 μ könnte

²⁷⁾ W. A. JACOBS & M. HEIDELBERGER, J. biol. Chemistry 81, 765 (1929).

²⁸⁾ Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. Einleitung zum Exper. Teil der vorstehenden Mitteilung^{2).}

²⁹⁾ Vermutlich aus dem Zuckerrest (C₆H₉O₃) entstanden; nicht untersucht.

von einer Verunreinigung (höhergliedriges Lacton od. H-Brücke?) herrühren. Wir glaubten daher, es könnte das gesuchte Desoxo-dihydrocalotropagenin (VI) vorliegen. Das IR.-Spektrum des Dehydrierungsproduktes (VII, siehe unten) macht diese Annahme aber fraglich, und es ist nicht ausgeschlossen, dass die WOLFF-KISHNER-Reaktion anomal verlaufen ist. Zum Vergleich haben wir Dihydrodigoxigenin (IX) und Dihydrosarmamentogenin (XII) bereitet. Das IR.-Spektrum von IX ist in Figur 9 wiedergegeben. Es zeigt in der CO-Region erwartungsgemäss die starke Bande des γ -Lactons (ca. 5,64 μ), daneben ist aber, genau wie bei Präp. OPM 20 (VI?) auch wieder eine Zacke bei 5,87 μ sichtbar. Das hier nicht wiedergegebene IR.-Absorptionspektrum von Dihydrosarmamentogenin (XII) zeigt in KBr neben der γ -Lactonbande sogar noch eine sehr deutliche mittelstarke Bande bei 5,87 μ . Dihydridixogenin (IX) und Dihydrosarmamentogenin (XII) zeigten im Papierchromatogramm (Fig. 4) sehr ähnliche Laufstrecken. Sie liessen sich aber durch die Farbreaktion mit $SbCl_3$ ³⁰⁾ leicht voneinander unterscheiden. IX gab dabei eine karminrote und XII eine blaue Färbung. Präp. OPM 20 (VI?) war erwartungsgemäss von IX und XII verschieden, zeigte aber im Papierchromatogramm (Fig. 4), wie oben erwähnt, eine sehr ähnliche Laufstrecke wie diese. Bemerkenswerterweise färbte es sich mit $SbCl_3$ blau, also wie XII. Da die Färbung mit $SbCl_3$ bei Steroiden in erster Linie von der Zahl und Stellung der HO-Gruppen (oder entsprechenden Doppelbindungen) bestimmt wird und von einer Isomerie an C-5 sehr wenig beeinflusst wird, würde dieses Resultat aber dafür sprechen, dass Präp. OPM 20 (VI?) eine HO-Gruppe in 11-Stellung trägt. Um bessere Vergleichsmöglichkeiten zu erhalten, haben wir Präp. OPM 20 (VI?) mit CrO_3 dehydriert. Es entstand ein krist. Ketolacton, OPM 27 (VII?), dessen Analyse auf die Formel $C_{23}H_{32}O_5$ passte. Zum Vergleich haben wir Dihydridogoxigenon (X) und Dihydrosarmamentogenon (XIII) bereitet. Beide waren erwartungsgemäss von Präp. OPM 27 (VII?) verschieden, zeigten aber im Papierchromatogramm (Fig. 5) sehr ähnliche Laufstrecken³¹⁾. Die IR.-Spektren der drei Ketolactone sind in den Figuren 8, 10 und 11 wiedergegeben. Bei Dihydridogoxigenon (X) (Fig. 10) und Dihydrosarmamentogenon (XIII) (Fig. 11) ist erwartungsgemäss neben der Bande der γ -Lactongruppe (bei ca. 5,65 μ) jeweils noch eine weitere, sehr starke CO-Schwingung bei ca. 5,85 μ sichtbar, die den zwei Sechsring-Ketogruppen entspricht. Das Spektrum von Präp. OPM 27 (VII?) zeigt dagegen neben der γ -Lactonbande (bei ca. 5,65 μ) eine zweite, starke Bande bei 5,75 μ , die einem Fünfring-Keton (oder δ -Lacton) entspricht. Im 5,8- μ -Gebiet sind höchstens leichte Schultern sichtbar. Damit wird es sehr unwahrscheinlich, dass das Präp. OPM 27 die Formel VII besitzt. Völlig ausschliessen lässt sich aber Formel VII dadurch nicht. Die Bande bei 5,75 μ könnte auch von der γ -Lactongruppe herrühren, wenn sie teilweise durch eine H-Brücke gebunden ist. Dann müsste man aber noch annehmen, dass der absteigende Ast der 5,75- μ -Bande die Ketobande (bei ca. 5,85 μ) weitgehend verdeckt.

³⁰⁾ R. NEHER & A. WETTSTEIN, Helv. 34, 2278 (1951); D. LAWDAY, Nature 170, 415 (1952).

³¹⁾ Die drei Ketone liessen sich im Papierchromatogramm bisher nur mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin nachweisen, wofür ca. 0,05 mg nötig sind. Am besten bewährte sich dazu die Vorschrift von C. D. KOCHAKIAN & G. STIDWORTHY, J. biol. Chemistry 199, 607 (1952). Nach dem Verfahren von L. R. AXELROD, J. biol. Chemistry 205, 173 (1953), waren noch merklich grössere Mengen notwendig, um sichtbare Flecke zu erhalten.

³²⁾ a) O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 34, 108 (1951); b) H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 36, 357 (1953).

Für den weiteren Vergleich haben wir trotzdem versucht, das 5α -Derivat XVI zu bereiten. Dazu wurde Dihydrosarmentogenin (XIII) zuerst mit Brom in Eisessig oder Dimethylformamid³³⁾ bromiert. Nach HOLYSZ³³⁾ entstehen bei der Bromierung von 3-Oxo- 5β -steroiden mit normaler (14α -)Konfiguration in Eisessig vorwiegend 4α -Brom-Derivate, während in Dimethylformamid bevorzugt die 4β -Brom-Isomeren

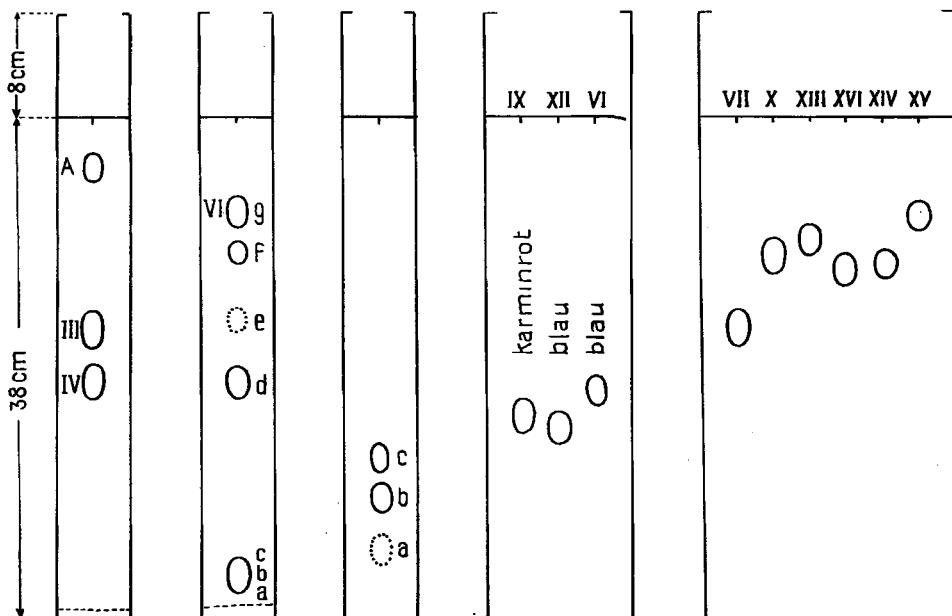


Fig. 1
Chf/Fmd
3 Std.

Fig. 2
Chf/Fmd
Be-Chf-(7:5)/Fmd
3 Std.

Fig. 3
Be-Chf-(7:5)/Fmd
3 Std.

Fig. 4
Chf/Fmd
15 Std.

Fig. 5
Be-Chf-(7:5)/Fmd
3 Std.

Fig. 1–5 geben Beispiele für die Papierchromatogramme. Ausführung absteigend wie früher beschrieben³²⁾. Beladung mit Fmd entspricht 35% des Papiergegewichtes. Wo keine Front eingezeichnet ist, wurde sie abtropfen gelassen. Entwicklung bei Fig. 1–4 mit SbCl_3 ³⁰⁾, bei Fig. 5 mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin³¹⁾. Bei Kristallen wurden jeweils 0,05 mg aufgetragen, bei Gemischen 0,1 mg.

A = Nebenprodukt A (OPM 14); III = Calactin; IV = *en*-Dihydro-calactin; VI(?) = Präp. OPM 20; a, b, c, d, e und f = Flecke unbekannter Stoffe; IX = Dihydrodigoxigenin; XII = Dihydrosarmentogenin; VII = Präp. OPM 27; X = Dihydrodigoxigenon; XIII = Dihydrosarmentogenon; XVI = vermutliches Dihydro- 5α -sarmentogenon; XIV = 4-Brom-dihydrosarmentogenon; XV = Δ^4 -Dehydro-dihydrosarmentogenon.

gebildet werden. Diese lassen sich im IR.-Spektrum nach COREY³⁴⁾ unterscheiden. Wir erhielten bei XIII nach beiden Methoden ungefähr gleiche Ausbeuten (49, bzw. 53,3%) eines krist. Bromids (XIV). Aus den verbliebenen Mutterlaugen liess sich krist. XIII durch reduktive Entbromung regenerieren. Die Einheitlichkeit des nach beiden Methoden erhaltenen Bromids XIV ist nicht völlig gesichert. Beide Präparate

³²⁾ R. P. HOLYSZ, J. Amer. chem. Soc. 75, 4432 (1953).

³³⁾ E. J. COREY, J. Amer. chem. Soc. 76, 175 (1954).

gaben im Papierchromatogramm aber nur *einen* Fleck mit derselben Laufstrecke (Nr. XIV in Fig. 5); die IR.-Spektren waren praktisch identisch und die spez. Drehungen nur wenig verschieden. Die HBr-Abspaltung mit LiCl und Li_2CO_3 in Dimethylformamid³⁵⁾ gab aus beiden Präparaten in ähnlicher Ausbeute das gesuchte Δ^4 -Dehydro-dihydrosarmentogenon (XV). Es zeigte im UV. das erwartete Hauptmaximum bei $237,5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,19$)³⁶⁾. Als Nebenprodukt entstand, offenbar durch reduktive Entbromung, etwas Dihydrosarmentogenon (XIII).

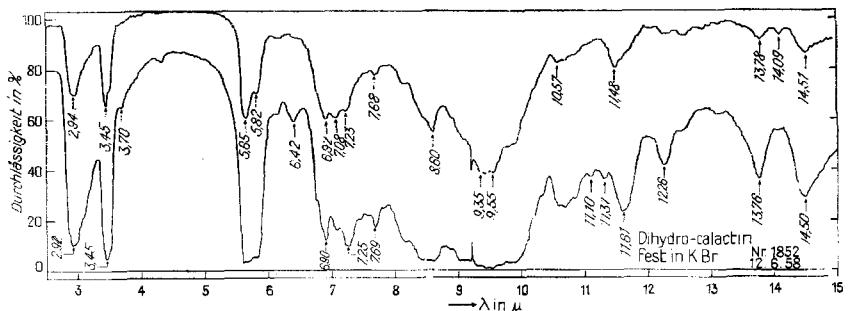


Fig. 6. IR.-Absorptionsspektren von Präp. OPM 12, en-Dihydro-calactin (IV), Smp. 220–225°, fest in KBr³⁸⁾

Obere Kurve: 0,74 mg pro Pastille.

Untere Kurve (10% nach unten verschoben) 4,11 mg pro Pastille

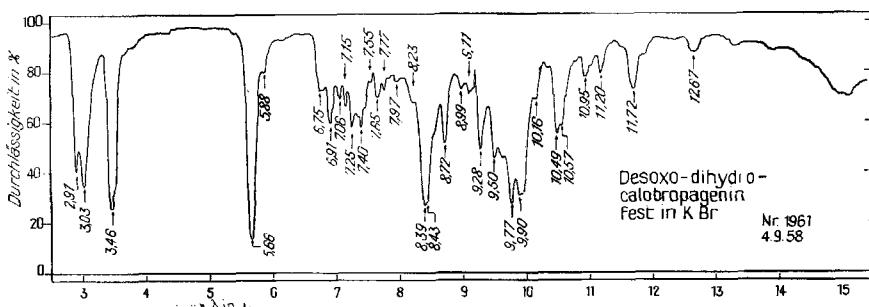


Fig. 7. IR.-Absorptionsspektrum von Präp. OPM 20, Desoxo-en-dihydro-calotropagenin (VI?), Smp. 260–265°, 1,0 mg fest in KBr³⁸⁾

Zur Bereitung des 5α -Derivats XVI haben wir XV sowohl mit Pt in Eisessig (mit anschliessender Rückoxydation mit CrO_3) als auch mit Pd-Kohle in Essigester hydriert. In beiden Fällen entstanden Gemische. Präparativ getrennt wurde nur das mit

³⁵⁾ Ausführungsform nach R. JOLY, J. WARNANT, G. NOMINÉ & D. BERTIN, Bull. Soc. chim. France 1958, 366.

³⁶⁾ Δ^4 -3-Ketosteroide mit unsubstituiertem C-Ring zeigen in Alk ein Hauptmaximum bei ca. $240 \text{ m}\mu$. Durch eine zusätzliche 11-Ketogruppe verschiebt sich dieses nach ca. $238 \text{ m}\mu$ ³⁷⁾.

³⁷⁾ R. ANTONUCCI, S. BERNSTEIN, M. HELLER, R. LENHARD, R. LITTEL & J. H. WILLIAMS, J. org. Chemistry 18, 70 (1953); S. BERNSTEIN, R. H. LENHARD & J. H. WILLIAMS, ibid. 18, 1166 (1953).

³⁸⁾ Aufgenommen von den Herren R. BÜHRER, G. ROTZLER & K. STICH mit einem PERKIN-ELMER double beam IR.-Spectrophotometer Modell 21 mit NaCl-Prisma.

Pt in Eisessig bereitete Material. Es zeigte im Papierchromatogramm bei Entwicklung mit Dinitrophenylhydrazin nur zwei Flecke mit sehr ähnlicher Laufstrecke (XIII und XVI in Fig. 5), von denen der wenig langsame mit dem Fleck von XIII identisch war. Das Gemisch enthielt aber noch eine reichliche Menge (ca. 32%) viel schwächer polares Material, das mit dem genannten Ketonreagens auf Papier keine Färbung gab. Es dürfte sich um das 3-Desoxo-Derivat handeln³⁹⁾. Zur präparativen Trennung wurde an SiO₂ chromatographiert⁴⁰⁾, wobei sich das 3-Desoxo-Derivat leicht abtrennen liess; es wurde nicht weiter untersucht. Die zwei Isomeren, XIII und XVI, wurden nur sehr unvollständig getrennt. Das 5 α -Derivat XVI war ein wenig leichter eluierbar. Es gelang, eine kleine Menge Kristalle zu erhalten, die im Papier-

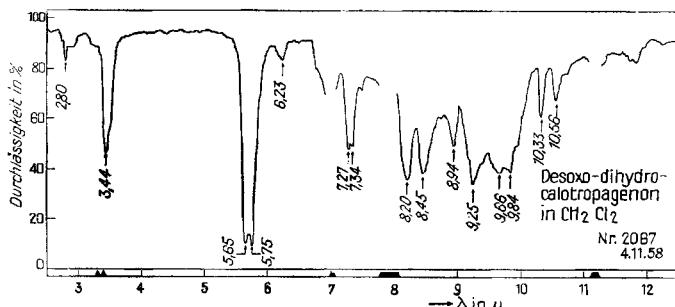


Fig. 8. IR.-Absorptionsspektrum von Präp. OPM 27, Desoxo-en-dihydro-calotropagenon (VII?), Smp. 195–200°

$c = 0,06 \text{ Mol/l}$ in CH_2Cl_2 ; $d = 0,2 \text{ mm}$ ³⁸⁾

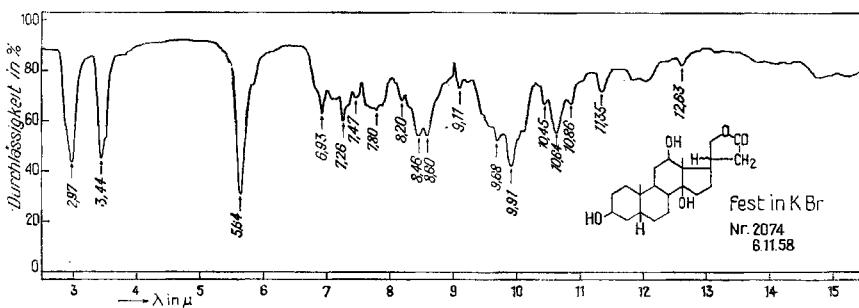


Fig. 9. IR.-Absorptionsspektrum von Präp. OPM 15, Dihydrodigoxigenin (IX), Smp. 218–224°, 0,89 mg fest in KBr³⁸⁾

chromatogramm nur einen Fleck gab (XVI in Fig. 5). Da die Empfindlichkeit der Nachweismethode aber nicht sehr gross ist³¹⁾, wird die Einheitlichkeit dieser Kristalle dadurch nicht völlig gesichert. Das Präparat (OPM 21) zeigte gegenüber XIII eine um 21° höhere Drehung und die Analyse passte gut auf die erwartete Formel. Das IR.-Spektrum ist in Figur 11 wiedergegeben, es zeigt die erwarteten Banden in der

³⁹⁾ Analoge Stoffe entstehen fast immer als Nebenprodukte bei der Hydrierung von Δ^4 -3-Ketosteroiden mit Pt in Eisessig.

⁴⁰⁾ Cardanolide (mit gesättigtem Lactonring) geben bei der Chromatographie an Al₂O₃ grosse Verluste, weil der Lactonring leicht geöffnet wird.

CO-Region. Wir glauben, dass reines oder nahezu reines XVI vorlag. Das Produkt war von Präp. OPM 27 (VII?) eindeutig verschieden.

Durch die beschriebenen Reaktionen wird die Partialformel II des Calotropagenins weder bestätigt noch ausgeschlossen, da die WOLFF-KISHNER-Reduktion möglicherweise von einer Umlagerung begleitet war⁴¹). Zu Vergleichszwecken wurde eine Probe Dihydrosarmentogenin (XII) ebenfalls den Bedingungen der WOLFF-KISHNER-Reduktion unterworfen. Es blieb dabei jedoch unverändert. Bei der Hydrierung von XV entstanden auf Grund der Stärke der Flecke im Papierchromatogramm etwa gleiche Mengen von XIII und XVI. Dieses Resultat ist vielleicht dem gemeinsamen,

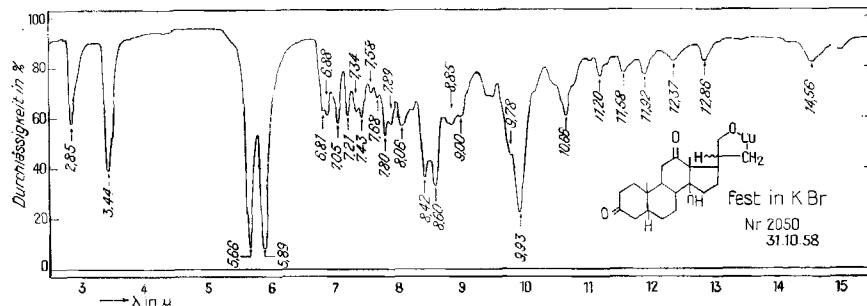


Fig. 10. IR.-Absorptionsspektrum von Präp. OPM 25, Dihydrodigoxigenon (X),
Smp. 248–252°; 1,16 mg fest in KBr³⁸)

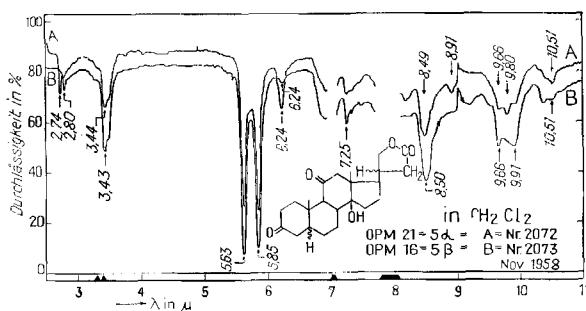


Fig. 11. IR.-Absorptionsspektren in CH_2Cl_2 , $d = 0,2 \text{ mm}$ ³⁸)

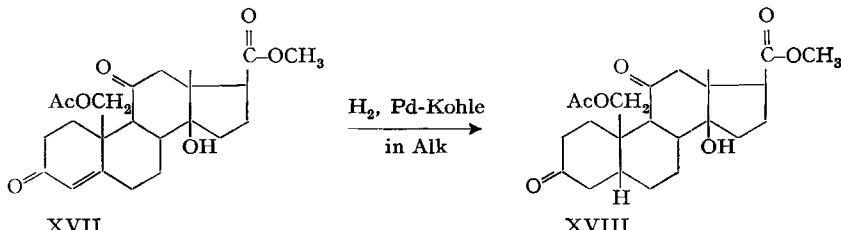
A von Präp. OPM 21, Dihydro-5 α -sarmentogenen (XVI), Smp. 244–253°; $c = 0,051 \text{ Mol/l}$
B von Präp. OPM 16, Dihydrosarmentogenen (XIII), Smp. 206–212°; $c = 0,054 \text{ Mol/l}$

dirigierenden, aber in entgegengesetzter Richtung wirkenden Einfluss der 11-Keto-Gruppe einerseits und der 14 β -Hydroxygruppe andererseits zuzuschreiben. Es ist bekannt, dass Δ^4 -3-Ketosteroide mit normaler (14α)-Konfiguration und ohne Sauerstoffsubstituenten an C-11 bei der Hydrierung vorwiegend 5 β -Derivate liefern⁴²). Bei Anwesenheit einer 11-Keto- oder 11 β -Hydroxy-Gruppe wird dagegen praktisch aus-

⁴¹) Um die Struktur des Calotropagenins eindeutig abzuklären, wäre es wohl besser, im Calotropagenin selbst die Aldehydgruppe, unter Erhaltung des Butenolidrings, mit einer milderden Methode, z. B. via Mercaptal, zur Methylgruppe zu reduzieren, und das so erhaltene Cardenolid zur entsprechenden Ätiansäure abzubauen.

⁴²) H. GRASSHOF, Z. physiol. Chem. 223, 249; 225, 197 (1934).

schliesslich das 5α -Derivat gebildet⁴³⁾). Δ^4 -3-Ketosteroide mit zusätzlicher 14β -Hydroxy-Gruppe sind, soweit wir feststellen konnten, bisher nie hydriert worden. Hingegen wurde von VOLPP *et al.*⁴⁴⁾ die Hydrierung des 3,11-Dioxo- 14β -hydroxy-19-acetoxy- Δ^4 -ätiensäure-methylesters (XVII) beschrieben. Es wurde nur das



5β -Derivat XVIII erhalten. Es bleibt hier aber unsicher, ob die 19-Acetoxy- oder die 14β -Hydroxy-Gruppe den Eintritt des Wasserstoffs von der β -Seite her bewirkt hat.

Bei der Hydrierung des ungesättigten Ketons XV mit Pd-Kohle in Äthylacetat entstanden nach Papierchromatogramm dieselben zwei Stoffe XIII und XVI in ähnlicher Ausbeute. Eine präparative Trennung dieses Gemisches konnte nicht mehr durchgeführt werden.

Wir danken dem BUNDESAMT FÜR INDUSTRIE, GEWERBE UND ARBEIT, Bern, für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit aus den ARBEITSBESCHAFFUNGSKREDITEN DES BUNDES ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG. Der eine von uns (O. P. M.) dankt ferner dem MINISTRY OF EDUCATION, Government of India, für ein Stipendium, das ihm die Ausführung dieser Arbeit in Basel ermöglichte.

Experimenteller Teil

Methoden und verwendete Abkürzungen siehe frühere Publikation²).

*Hydrierung von Calactin*²²). 400,7 mg Calactin (III) aus *Pergularia extensa*, vom Smp. 270–272°, wurden in 30 ml AcOH mit 120 mg PtO₂+H₂O bei 19,5° hydriert. Schon nach 10 Min. waren 46 ml H₂ (= 1,07 Mol.) aufgenommen⁴⁵), und die H₂-Aufnahme war praktisch beendet. Filtration, Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chf-Alk-(3:1), Waschen mit wenig W, KHCO₃-Lösung und W, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen gab 400 mg Rohprodukt. Aus Alk-Ae 202,4 mg *en*-Dihydro-calactin (IV) in farblosen Blättchen, Smp. 213–217°. Nach Pchr einheitlich. Die ML zeigte im Pchr zwei Flecke⁴⁶); sie wurde an 5 g SiO₂ chromatographiert (je 20 ml Lösungsmittel pro Fr.).

Die Fr. 1–12 (eluiert mit Chf) gaben nur 8 mg amorphes Material, verworfen.

Die Fr. 13–23 (62,4 mg, eluiert mit Chf und Chf-Me-(99:1)) gaben aus An-Pe 48,6 mg *en*-Dihydro-calatin (IV), Smp. 208–220°.

Die Fr. 24–29 (17,9 mg, eluiert mit Chf-Me von 1–5% Me-Gehalt) enthielten Gemische (IV+A).

Die Fr. 30–32 (30,3 mg, eluiert mit Chf-Me-(95:5)) gaben aus An-Pe 22,1 mg Nebenprodukt A, Smp. 199–217°.

Die Fr. 33–42 (eluiert mit Chf-Me von 5–30% Me-Gehalt) gaben noch 35,7 mg Material, nicht untersucht.

⁴³⁾ M. STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. 20, 817 (1937); H. L. MASON, W. M. HOEHN, B. F. MCKENZIE & E. C. KENDALL, J. biol. Chemistry 120, 719 (1937); C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. PATAKI & S. KAUFMANN, *ibid.* 194, 115 (1952); J. PATAKI, G. ROSENKRANZ & C. DJERASSI, *ibid.* 195, 751 (1952).

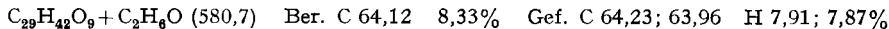
⁴⁴⁾ G. VOLPP, G. BAUMGARTNER & CH. TAMM, Helv. 42, 1418 (1959).

⁴⁵⁾ Nach Abzug der für das PtO₂+H₂O berechneten Menge.

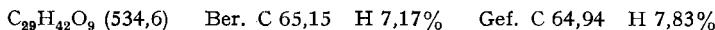
⁴⁶⁾ Entwickelt mit SbCl₃; bei Betrachtung im UV.-Licht waren noch weitere Flecke sichtbar. Die entsprechenden Stoffe waren aber offenbar nur in Spuren anwesend.

In drei weiteren Ansätzen wurden noch 903,4 mg Calactin genau gleich hydriert. Das Resultat war gleich, aber die relativen Ausbeuten schwankten. Alle vier Ansätze (total 1,304 g Calactin) gaben insgesamt 640,4 mg IV und 223,8 mg Nebenprodukt A.

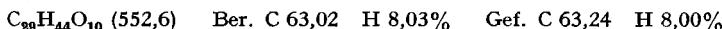
en-Dihydro-calactin (IV). — a) Aus Alk-Ae farblose Blättchen, Smp. 214–223°,



b) Aus An-Pe, Smp. 220–225°, $[\alpha]_D^{25} = +61,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,96$ in Me). Im UV. in Alk bei 217 m μ keine merkliche Absorption, Maximum bei 305 m μ , $\log \epsilon = 1,69$. IR.-Spektrum vgl. Fig. 6. Trocknung gab 0,53% Gewichtsverlust.



Nebenprodukt A (V). Aus An-Pe unregelmässige, farblose Blättchen, Smp. 200–208°, $[\alpha]_D^{24} = +37,9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,85$ in Me).



Präp. OPM 20 = mutmassliches Desoxo-en-dihydro-calotropagenin (VI?). 200 mg *en*-Dihydro-calactin (IV) und 0,8 ml Hydrazinhydrat ($d = 1,03$) wurden mit einer Lösung von 0,24 g Na in 10 ml abs. Alk. in einem Bombenrohr bei 80 Torr eingeschmolzen und 15 Std. auf 140–145° erhitzt. Nach Erkalten wurde die Hauptmenge des Alk im Vakuum entfernt, das Konzentrat mit 10 ml einer 10-proz. KHCO_3 -Lösung versetzt und 4mal mit 20 ml Pe ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit wenig W gewaschen, getrocknet und eingedampft. Sie gaben etwas amyl-alkoholartig riechendes Öl (nicht untersucht). Die verbleibende alkalische, wässrige Phase wurde noch 2mal mit 10 ml Chf-Alk-(9:1) ausgeschüttelt. Die mit wenig W gewaschenen Auszüge wurden nicht untersucht. Die hierauf verbliebenen wässrigen Phasen wurden unter Kühlung mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und viermal mit Chf ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen Auszüge wurden eingedampft, der Rückstand erneut in 15 ml Chf gelöst und bei 0° je 2mal mit 12 ml 2N Na_2CO_3 und 3 ml W gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der neutrale Rückstand (Lactone) wog 55 mg. Die Sodalösungen und Waschwässer wurden mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und 4mal mit Chf ausgeschüttelt. Die mit wenig W gewaschenen Auszüge gaben beim Eindampfen 40,3 mg rohe Säuren (noch lactonhaltig).

Die rohen Lactone gaben aus An-Ae 30,9 mg Präp. OPM 20, Desoxo-*en*-dihydro-calotropagenin (VI?), Smp. 226–243°, nach Pchr einheitlich.

Weitere 320 mg IV wurden genau gleich behandelt; es resultierten 60,8 mg saure und 90,3 mg neutrale Anteile. Letztere lieferten auch Kristalle, die aber nach Pchr Gemisch darstellten. Daher wurden alle Produkte des zweiten Ansatzes (saure und neutrale Anteile) sowie die sauren Anteile des ersten Ansatzes und die ML der Kristalle aus diesem vereinigt (185 mg) und an 5,5 g SiO_2 chromatographiert.

Die Fr. 4–8 (87,6 mg, eluiert mit Chf) gaben aus Me-Ae 46,7 mg Kristalle, Smp. 190–197°, nach Pchr Gemisch von a+b+c, nicht weiter untersucht.

Die Fr. 9–14 gaben nur 4,8 mg amorphes Material.

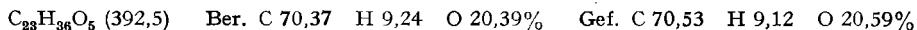
Die Fr. 15–18 (18,9 mg, eluiert mit Chf-Me-(99:1) und -(98:2)) gaben aus Me-Ae 6,5 mg Kristalle, Smp. 232–249°, nach Pchr Gemisch von d+e+f, nicht weiter untersucht.

Die Fr. 19–20 (eluiert mit Chf-Me-(98:2)) gaben 3,0 mg amorphes Material.

Die Fr. 21–23 (24,4 mg, eluiert mit Chf-Me-(95:5)) gaben aus Me-Ae noch 12,5 mg reines Präp. OPM 20 (VI?), Smp. 260–265°.

Die Fr. 24–32 (34,3 mg, eluiert mit Chf-Me bis zu 30% Me-Gehalt) blieben amorph; nicht untersucht.

Die 30,9 mg krist. Präp. OPM 20 des ersten Ansatzes wurden nochmals aus Me-Ae umkristallisiert: farblose schupfige Blättchen, Smp. 260–265°, $[\alpha]_D^{28} = +14,1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,83$ in Me). IR.-Spektrum vgl. Fig. 7.



Präp. OPM 27 = mutmassliches Desoxo-en-dihydro-calotropagenon (VII?). 12 mg Präp. OPM 20 vom Smp. 260–265° wurden in 5 ml An gelöst (schwer löslich) und unter Schütteln mit 0,04 ml einer Mischung von 2,67 g CrO_3 , 2,3 ml konz. H_2SO_4 und 10 ml W⁴⁷) versetzt. Nach 5 Min. wurden

⁴⁷⁾ C. DJERASSI, R. R. ENGLE & A. BOWERS, J. org. Chemistry 21, 1547 (1956); frühere Lit. daselbst.

5 ml W zugegeben, das An im Vakuum entfernt und die saure Lösung 4mal mit je 5 ml Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge wurden mit je 0,5 ml 2 N H_2SO_4 , 10-proz. $KHCO_3$ und W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (11,4 mg) gab aus An-Ae 4,8 mg farblose Körner, Smp. 180–187°. Die ML wurden an 200 mg SiO_2 chromatographiert. Die mit Be-Chf-(1:1) und reinem Chf eluierten Anteile gaben aus An-Ae weitere 3,5 mg Kristalle, Smp. 182–192°. Umkristallisieren beider Teile gab 7,7 mg reines Material, Smp. 195–200°, $[\alpha]_D^{25} = +28,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,78$ in An). IR.-Spektrum siehe Fig. 8. Der Stoff enthielt nach Trocknung bei 110° entweder noch etwas Kristallwasser oder Kristallacetone (vgl. auch gleichen Befund bei X).

$C_{23}H_{32}O_5 + 1/2H_2O$ (397,5)	Ber. C 69,49	H 8,37%	Gef. C 69,67	H 8,38%
$C_{23}H_{32}O_5 + C_3H_6O$ (443,6)	„ „	69,93	„	8,58%

Dihydrodigoxigenin (IX)²⁵. 100 mg Digoxigenin wurden in 5 ml AcOH mit 29,5 mg $PtO_2 + H_2O$ bei 21° hydriert. Nach 10 Min. waren 1,08 Mol.⁴⁵) Gas aufgenommen und die Hydrierung stand still. Aufarbeitung wie bei IV gab 104 mg Rohprodukt. Aus Me-Ae 70 mg farblose Stäbchen, Smp. 218–224°, $[\alpha]_D^{25} = +20,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,07$ in Me), IR.-Spektrum siehe Fig. 9. KEDDE-Reagens gab keine Färbung.

$C_{23}H_{36}O_5$ (392,5)	Ber. C 70,37	H 9,24%	Gef. C 70,52	H 9,28%
---------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Dihydridogoxigenon (X)²⁶. 31 mg Dihydridogoxigenin (IX) vom Smp. 218–224° wurden in 2 ml AcOH mit 1,25 ml 2-proz. CrO_3 -AcOH-Lösung (= 3 Mol.) versetzt. Nach 4 Std. wurden 5 Tropfen Me zugegeben und noch 16 Std. stehengelassen. Zusatz von W, Ausschütteln mit Chf-Ae-(1:3), Waschen wie üblich gab 30 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 26,6 mg Präp. OPM25, farblose viereckige Tafeln, Smp. 247–251°, $[\alpha]_D^{25} = +87,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,95$ in An). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alk zeigte ein Maximum bei 283 m μ , log $\epsilon = 1,72$. IR.-Spektrum vgl. Fig. 10. Gewichtsverlust nach üblicher Trocknung (110°) 0,25%.

$C_{23}H_{32}O_5 + 1/2H_2O$ (397,5)	Ber. C 69,49	H 8,37%	Gef. C 69,43	H 8,12%
$C_{23}H_{32}O_5 + C_3H_6O$ (443,6)	„ „	69,93	„	8,58%

Nach 24 Std. Trocknung bei 150° und 0,01 Torr über P_2O_5 Gewichtsverlust 3,2%.

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,5)	Ber. C 71,10	H 8,30%	Gef. C 71,15	H 8,29%
---------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Dihydrosarmentogenin (XII)²⁷. 1 g Sarmentogenin wurde in 70 ml AcOH mit 300 mg $PtO_2 + H_2O$ bei 21° hydriert. Nach 10 Min. waren 1,01 Mol.⁴⁵) aufgenommen und die Hydrierung stand still. Es wurde filtriert, mit Me nachgewaschen, das Filtrat bei 50° eingedampft und der Rückstand an 30 g völlig alkalisfreiem Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Chf und Chf-Me-(99:1) eluierbaren Anteile (988,7 mg) gaben aus Me-Ae 722,7 mg Kristalle, Smp. 132–139°. Umkristallisieren aus An-Ae lieferte farblose Blättchen, Smp. 137–144°, $[\alpha]_D^{25} = -2,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1$ in Me). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 110° und 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet und anschliessend noch bei 0,01 Torr kurz bei 148° geschmolzen, erst dann wurden richtige Werte erhalten; Gewichtsverlust 11,6%.

$C_{23}H_{36}O_5$ (392,5)	Ber. C 70,37	H 9,24%	Gef. C 70,09	H 9,35%
---------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Erhitzen mit Hydrazin und $NaOC_2H_5$. 500 mg Dihydrosarmentogenin (XII) wurden genau gleich behandelt wie *en*-Dihydro-calactin (IV). Es resultierten 237,8 mg neutrale und 138 mg saure Anteile. Beide zeigten im Pchr nur denselben Fleck wie das Ausgangsmaterial.

Dihydrosarmentogenon (XIII) = Präp. OPM 16. 2,1 g Sarmentogenin (XI) wurden wie oben hydriert. Das rohe Hydrierungsprodukt wurde in 295 ml An gelöst, bei 10–15° mit 5,2 ml einer Lösung von 2,67 g CrO_3 in 2,3 ml konz. H_2SO_4 und 10 ml W versetzt und 10 Min. unter N_2 mechanisch gerührt. Dann wurde mit 750 ml W versetzt, wodurch die grüne Fällung in Lösung ging, das An im Vakuum entfernt und 3mal mit je 150 ml Chf ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit W und $KHCO_3$ -Lösung bei 0° gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Me-Ae 1,4 g farblose Stäbchen. Nach Umkristallisieren aus Me-Ae, Smp. 206–212°, $[\alpha]_D^{25} = -6,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,26$ in Me⁴⁸). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alk zeigte ein flaches Maximum bei ca. 272 m μ , log $\epsilon = 1,99$. IR.-Spektrum vgl. Fig. 11.

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,5)	Ber. C 71,10	H 8,30%	Gef. C 70,85	H 8,24%
---------------------------	--------------	---------	--------------	---------

⁴⁸) Wir danken Herrn J. v. Euw für die Bestimmung dieser Drehung.

4-Brom-dihydrosarmentogenon (XIV). – a) *Bromierung in AcOH*, Präp. OPM 17. 862 mg Dihydrosarmentogenon (XIII) vom Smp. 206–212° wurden in 10 ml AcOH gelöst, mit einem Tropfen 30-proz. HBr-AcOH-Lösung, dann unter Schütteln bei 10° mit einer Lösung von 348 mg Br₂ in 4 ml AcOH versetzt und 2 Std. stehengelassen. Die fast farblose Lösung wurde mit 100 ml Eiswasser versetzt und mit 150 ml Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Es wurde je 2 mal mit 10 ml 5-proz. KHCO₃ und W gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus An-Ae 509,4 mg farblose Blättchen, Smp. 196–200°, $[\alpha]_D^{25} = +45,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,97$ in An). Im IR. in CH₂Cl₂ im CO-Gebiet Banden bei 5,62; 5,78 und 5,84 μ . Laufstrecke im Pchr vgl. Fig. 5.

C₂₃H₃₁O₅Br (467,4) Ber. C 59,10 H 6,69 Br 17,19% Gef. C 59,48 H 6,72 Br 16,63%

b) *Bromierung in Dimethylformamid*, Präp. OPM 18. 390 mg Dihydrosarmentogenon (XIII) vom Smp. 206–212° wurden in 4 ml Dimethylformamid gelöst, mit einer Spur *p*-Toluolsulfosäure und unter Schütteln im Verlauf von 6 Std. mit der Lösung von 160 mg Br₂ in 2 ml Dimethylformamid versetzt³³⁾. Dann wurde im Vakuum stark eingeengt, mit 40 ml Chf gelöst und wie oben gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus An-Ae 250,9 mg farblose Körner. Nach Umkristallisieren aus Me-Ae, Smp. 197–199°, $[\alpha]_D^{25} = +39,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,02$ in An). Das IR.-Spektrum in CH₂Cl₂ zeigte für das CO-Gebiet Banden bei 5,62; 5,78 und 5,84 μ . Die Laufstrecke im Pchr war gleich wie bei Präp. OPM 17.

C₂₃H₃₁O₅Br (467,4) Ber. C 59,10 H 6,69 Br 17,19% Gef. C 59,37 H 6,87 Br 17,18%

Regenerierung von XIII aus den ML von XIV. Die ML von Versuch a) und b) (zusammen 429 mg) wurden in 5 ml AcOH mit 1 g Zn-Staub 1 Std. geschüttelt. Dann wurde filtriert, mit W und Me nachgewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit W und 10 ml Chf-Ae-(1:3) aufgenommen und die organische Phase wie üblich gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus An-Ae 253,4 mg krist. XIII, Smp. 206–210°.

A⁴-Dehydro-dihydrosarmentogenon (XV), Präp. OPM 19. – a) 574 mg 4-Brom-dihydrosarmentogenon XIV (Präp. OPM 17, Bromierung in AcOH) wurden in 13 ml Dimethylformamid mit 155 mg LiCl (3 Mol.) und 93 mg Li₂CO₃ (1 Mol.) unter N₂ 2^{1/2} Std. auf 135–140° erwärmt³⁵⁾. Dann wurde im Vakuum stark eingeengt, mit W und etwas HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen und getrockneten Auszüge gaben 523,3 mg Rückstand, der an 15 g SiO₂ chromatographiert wurde.

Die ersten mit Be-Chf-(1:1) eluierbaren Anteile (131 mg) zeigten im Pchr nur den Fleck von Dihydrosarmentogenon (XIII).

Die letzten mit Be-Chf-(1:1) und die mit Chf eluierbaren Fraktionen (288,1 mg) gaben aus An-Ae 181,8 mg krist. XV. Nach Umkristallisieren farblose Klötzte, Smp. 183–186°, $[\alpha]_D^{25} = +94,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,08$ in An)⁴⁸⁾. Das UV.-Absorptionsspektrum in Alk zeigte ein Hauptmaximum bei 237,5 m μ , log ε = 4,19. Laufstrecke im Pchr vgl. Fig. 5. IR.-Spektren vgl. FECHTIG et al.¹⁷⁾.

C₂₃H₃₀O₅ (386,5) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,78 H 8,09%

b) 190 mg 4-Brom-dihydrosarmentogenon (XIV) (Präp. OPM 18, Bromierung in Dimethylformamid) wurden wie oben behandelt. Sie gaben 41,7 mg krist. Dihydrosarmentogenon (XIII), Smp. 206–212°, und 67,5 mg krist. A⁴-Dehydro-dihydrosarmentogenon (XV), Smp. 180–192°. Nach Mischprobe und Pchr identisch mit Präp. aus Versuch a).

Dihydro-5α-sarmentogenon (XVI), Präp. OPM 21 (nicht sicher rein). – Versuch a: 96 mg A⁴-Dehydro-dihydrosarmentogenon (XV) vom Smp. 188–192° wurden in 5 ml AcOH mit 30 mg PtO₂ + H₂O bei 22° hydriert. Schon nach ca. 6 Min. waren ca. 2 Mol. H₂ aufgenommen und die Gasaufnahme verlangsamte sich stark. Nach 50 Min. (Gasaufnahme 2,56 Mol.)⁴⁵⁾ wurde filtriert, im Vakuum auf 1 ml eingeengt, mit 2,5 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung (= 50 mg CrO₃) versetzt und 4 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurden 5 Tropfen Me zugegeben und nochmals 16 Std. stehengelassen. Es wurde im Vakuum bei 50° stark eingeengt, mit W versetzt und mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit W, KHCO₃ bei 0° und W gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Lösung hinterliess beim Eindampfen 88,5 mg Rückstand. Er wurde zusammen mit 18,3 mg Material von Versuch b an 3 g SiO₂ chromatographiert (vgl. Tabelle).

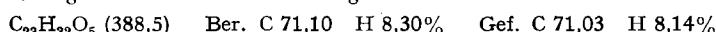
Versuch b: 43 mg A⁴-Dehydro-dihydrosarmentogenon (XV) vom Smp. 188–192° wurden wie oben hydriert und zurückoxydiert. Das Rohprodukt (39,1 mg) gab aus An-Ae 20,8 mg farblose Nadeln, die im Pchr die zwei Flecke XIII und XVI zeigten (vgl. Fig. 5). Die ML (18,3 mg) wurde mit dem Material aus Versuch a an SiO₂ chromatographiert.

Versuch c: 68,7 mg Δ^4 -Dehydro-dihydrosarmentogenon (XV) wurden in 4,5 ml Äthylacetat mit 40 mg 10-proz. Pd-Kohle bei 19° hydriert. Nach 2 Std. war 1 Mol. H₂ aufgenommen, und nach 5 Std. wurden 1,3 Mol. gemessen. Hierauf wurde filtriert, mit 2 Tropfen AcOH versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 ml AcOH gelöst und wie bei Versuch a mit CrO₃ nachoxydiert. Die Aufarbeitung gab 62,8 mg Rohprodukt, das im Pchr die Flecke XIII und XVI zeigte. Es wurde nicht getrennt.

*Chromatographie von 105 mg rohem Hydrierungsgemisch
von Δ^4 -Dehydro-dihydrosarmentogenon an 3 g SiO₂*

Fr. Nr.	Lösungsmittel je 10 ml pro Fr.	Eindampfrückstand				
		roh		Kristalle aus An-Ae		
		Menge in mg	Flecke im Pchr ⁴⁹⁾	Menge in mg	Smp.	Flecke im Pchr ⁴⁹⁾
1–5	Be	2,5	— ⁵⁰⁾	—		
6–9	Be-Ae-(2:1)	28,2	— ⁵⁰⁾	11,4	153–161°	— ⁵⁰⁾
10–12	„ „ -(1:1)	2,9		—	—	
13–16	Ae und Ae + 1% «Gemisch» ⁵¹⁾	14,3		12,1	236–244°	XVI
17–28	Ae + 2–5% «Gemisch»	58,0		42,0	193–201°	XIII, XVI
29–31	«Gemisch»	5,2		—	—	

Die Kristalle aus Fr. 13–16 gaben nach Umkristallisieren aus An-Ae 7,8 mg Dihydro-5 α -sarmentogenon, Präp. OPM 21, in feinen, zu Drusen vereinigten, farblosen Kristallen, Smp. 244–253°, $[\alpha]_D^{25} = +15,5^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,62$ in Me). Das UV.-Spektrum in Alk zeigte ein Maximum bei 283 m μ , $\log \varepsilon = 1,82$; IR.-Spektrum vgl. Fig. 11. Das Präparat zeigte im Pchr (Fig. 5) nur einen Fleck; da die Reaktion mit Dinitrophenylhydrazin aber nicht sehr empfindlich ist, kann eine kleine Beimischung von XIII nicht sicher ausgeschlossen werden.



Die 42,0 mg Kristalle aus Fr. 17–28 gaben nach Umkristallisieren aus An-Ae 34,0 mg farblose Nadeln, Smp. 203–209°. Das Produkt zeigte im Pchr. (System von Fig. 5) zwei Flecke, entspr. XIII und XVI. Es wurde nicht getrennt.



Die Analysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor des Instituts ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Calactin aus *Pergularia extensa* wurde hydriert und das erhaltene *en*-Dihydro-calactin einer Reduktion mit Hydrazin und NaOC₂H₅ nach WOLFF-KISHNER unterworfen. Aus dem Gemisch der Reaktionsprodukte liess sich ein krist. Stoff C₂₃H₃₆O₅ isolieren, der eine γ -Lactongruppe enthält, und der möglicherweise Desoxo-dihydro-

⁴⁹⁾ Entwickelt mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

⁵⁰⁾ Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin keine Reaktion, daher keine Flecke sichtbar. Feld offen bedeutet: nicht geprüft.

⁵¹⁾ «Gemisch» = Chf-Äthylacetat-Me-(1:1:1).

calotropagenin (VI) darstellt. Er ist isomer mit Dihydrodigoxigenin (IX) und Dihydrosarmentogenin (XII). Durch Dehydrierung mit CrO_3 lieferte er ein Ketolacton $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (Präp. OPM 27), das isomer ist mit Dihydrodigoxigenon (X) und Dihydrosarmentogenon (XIII). Es unterscheidet sich von diesen zwei Stoffen jedoch im IR-Spektrum, indem die Bande für ein Sechsring-Keton fehlt. Es ist daher unwahrscheinlich, dass es die Formel VII besitzt. – Zu Vergleichszwecken wurde aus Sarmentogenin auch das Dihydro-5 α -sarmentogenon (XVI) bereitet. Dieses Lacton gab das erwartete IR.-Spektrum und war ebenfalls von dem Präparat OPM 27 aus Calactin verschieden.

Organisch-chemisches Institut
der Universität Basel

107. Die Cardenolide von *Thevetia peruviana* (PERS.) K. SCHUM. (= *Th. neriiifolia* JUSS.)

Identifizierung von Theveneriin mit Ruvosid und Differenzierung von Thevefolin und Neriifolin

Glykoside und Aglykone, 229. Mitteilung¹⁾

von N. G. BISSET, J. v. EUW, M. FRÈREJACQUE, S. RANGASWAMI, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN

(5. III. 62)

Thevetia peruviana (PERS.) K. SCHUM. (= *Th. neriiifolia* Juss.) ist eine aus dem nördlichen Südamerika stammende Apocynacee, die heute als Gartenpflanze fast durch die ganzen Tropen verbreitet ist. Ihre Samen sind sehr reich an Cardenolid-Glykosiden, die in den frischen Samen vorwiegend in Form von Trisaccharid-Glykosiden vorliegen²⁾. Nach fermentativem Abbau⁴⁾ isolierte FRÈREJACQUE zuerst die zwei Hauptbestandteile Neriifolin^{3a, b, d)⁴⁾ (Ausbeute 6-8 %⁴⁾ auf entfettetes Samenpulver gerechnet) und Mono-O-acetyl-neriifolin^{3b, c)⁴⁾. Diese zwei Glykoside wurden auch von HELFENBERGER und REICHSTEIN^{5a)} isoliert. Ihre Struktur ist abgeklärt^{5b)}. Später konnte FRÈREJACQUE⁴⁾ aus dem genannten Gemisch noch kleine Mengen von zwei weiteren Glykosiden isolieren, die er Thevefolin und Theveneriin nannte. Aus einem in gleicher Weise nach Fermentierung erhaltenen Gemisch von Monoglykosiden isolierten ferner RANGASWAMI und VENKATA RAO^{6a)} neben viel Neriifolin und Mono-O-acetyl-neriifolin in kleinen Mengen zwei anscheinend neue Glykoside und nannten sie Peruvosid und Ruvosid. Peruvosid war in kleineren Mengen papierchromato-}}

¹⁾ 228. Mitt.: O. P. MITTAL, CH. TAMM, EK. WEISS und T. REICHSTEIN, Helv. 45, 924 (1962).

²⁾ Literatur vgl. bei R. BLOCH, S. RANGASWAMI und O. SCHINDLER, Helv. 43, 652 (1960), unter *Thevetia neriiifolia*. Der heute gültige Name ist *Th. peruviana*.

³⁾ M. FRÈREJACQUE, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. a) 221, 645 (1945); b) 225, 695 (1947); c) 226, 835 (1948); d) 246, 459 (1958).

⁴⁾ M. FRÈREJACQUE, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 242, 2395 (1956).

⁵⁾ H. HELFENBERGER und T. REICHSTEIN a) Helv. 31, 1470 (1948); b) *ibid.* p. 2097.

⁶⁾ S. RANGASWAMI und E. VENKATA RAO, J. sci. ind. Res. (India) a) 17B, 331 (1958); b) 18B, 443 (1958); c) Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A, 54, 345 (1961).