

## Zusammenfassung.

1. Der aus Acetylhrysean gewonnene 5-Acetylamino-thiazol-carbonsäure-äthylester ist mit dem in der Literatur beschriebenen 5-Acetylamino-thiazol-4-carbonsäure-äthylester nicht identisch, wodurch die 2-Stellung der Thioamidgruppe im Chrysean belegt ist.

2. Bromierung und Nitrierung von 5-Acetylamino-thiazol wurden untersucht.

3. Durch Kondensation von Acetylhrysean mit Halogencarbonylverbindungen wurde eine Reihe von Polythiazolylverbindungen hergestellt.

4. Einige der dargestellten Verbindungen wurden auf ihre tuberkulostatische Wirkung geprüft.

Universität Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

## 26. Teilsynthese des Digitoxygenin- $\beta$ -D-thevetosids, seine Identifizierung mit Honghelin und Versuche zur Teilsynthese eines Digitoxygenin-L-thevetosids.

Glykoside und Aglykone, 90. Mitteilung<sup>1)2)3)</sup>

von K. Reyle und T. Reichstein.

(13. XII. 51.)

Für die Teilsynthese digitaloider Glykoside aus ihren Komponenten ist bisher nur die *Königs-Knorr*-Synthese<sup>4)</sup> mit Erfolg angewendet worden<sup>5)6)</sup>. Besonders günstig<sup>6)</sup> ist die von *Meystre & Miescher*<sup>7)</sup> angegebene Ausführungsform. Diese Methode liefert je nach dem räumlichen Bau des verwendeten Zuckers entweder die  $\alpha$ - oder die  $\beta$ -Form. Nach *Fletcher & Hudson*<sup>8)</sup> soll unabhängig vom Bau des Acylohalozuckers an C—1 jeweils fast ausschliesslich oder

<sup>1)</sup> 89. Mitt. *J. v. Euw, G. A. O. Heitz, H. Hess, P. Speiser & T. Reichstein*, Helv. **35**, 152 (1952).

<sup>2)</sup> Auszug aus der Dissertation *K. Reyle*, Basel, die demnächst erscheint.

<sup>3)</sup> Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe bei den Formeln.

<sup>4)</sup> *W. Königs & E. Knorr*, Sitzungsber. der Bayr. Akad. Wiss. München, **30**, 103 (1900); B. **34**, 957 (1901).

<sup>5)</sup> *F. C. Uhle & R. C. Elderfield*, J. Org. Chem. **8**, 162 (1943); *F. C. Uhle, R. C. Elderfield & J. Fried*, Am. Soc. **69**, 2235 (1947).

<sup>6)</sup> *K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein*, Helv. **33**, 1541 (1950); *K. Reyle & T. Reichstein*, Helv. **35**, 98 (1952).

<sup>7)</sup> *Ch. Meystre & K. Miescher*, Helv. **27**, 231 (1944).

<sup>8)</sup> *H. G. Fletcher, Jr. & C. S. Hudson*, Am. Soc. **72**, 4173 (1950); siehe auch *H. G. Fletcher Jr., R. K. Ness & C. S. Hudson*, Am. Soc. **73**, 3698 (1951), und frühere Arbeiten daselbst.

vorwiegend diejenige Form entstehen, bei der im fertigen Glykosid die funktionellen Gruppen an C—1 und C—2 des Zuckeranteils *trans*-Stellung aufweisen<sup>1)</sup>. Bisher ist es nicht gelungen die Bildung der anderen Form willkürlich zu erzwingen oder eine Form in die andere umzulagern<sup>2)</sup>. Die erwähnten Resultate lassen vermuten, dass die Konfiguration der alkoholischen Komponente keinen oder höchstens einen geringen Einfluss auf den sterischen Verlauf der Reaktion ausübt. Ist dies richtig, so ergibt sich folgende Regel: Wenn die D-Form eines Zuckers mit einem Aglykon vorwiegend das  $\alpha$ -Glykosid liefert, so entsteht auch aus der L-Form desselben Zuckers mit dem gleichen Aglykon (ebenso mit anderen) ein  $\alpha$ -Glykosid. Wenn umgekehrt die D-Form eines Zuckers vorwiegend  $\beta$ -Glykosid liefert, so gibt auch die L-Form desselben Zuckers vorwiegend  $\beta$ -Glykosid. Nach *Klyne*<sup>3)</sup> besitzen aber alle bisher bekannten natürlichen digitaloiden Glykoside, die sich von D-Zuckern ableiten, die  $\beta$ -Konfiguration, während die Derivate der L-Zucker durchwegs  $\alpha$ -Glykoside sind. Falls zwei verschiedene natürliche Glykoside dasselbe Aglykon enthalten und sich nur dadurch unterscheiden, dass letzteres mit den Antipoden desselben Zuckers verknüpft ist, sollte mit Hilfe der *Königs-Knorr*-Synthese wenigstens eines dieser Glykoside herstellbar sein. Die zwei bisher einzig bekannten natürlichen Glykoside, die diese Bedingung erfüllen, sind Neriifolin<sup>k)</sup> und Honghelin<sup>h)</sup>. Neriifolin ist nach *Frèrejacque & Hasenfratz*<sup>l)</sup> ein Derivat der L-Thevetose. Nach *Helfenberger & Reichstein*<sup>m)</sup> enthält es als Aglykon das bekannte Digitoxigenin (III); nach *Klyne*<sup>3)</sup> ist es ein  $\alpha$ -Derivat und besitzt somit Formel (XXI)<sup>4)</sup>. Honghelin enthält nach *Frèrejacque*<sup>5)</sup> als Zucker D-Thevetose und als Aglykon wahrscheinlich auch Digitoxigenin. Falls dies richtig ist, muss es nach *Klyne*<sup>3)</sup> ein  $\beta$ -Derivat darstellen und Formel XII besitzen.

Bei der D-Thevetose steht die HO-Gruppe an C—2 in der *Fischer*'-schen Projektion rechts. Die 2 Thevetosen sollten nach den Regeln von *Fletcher & Hudson* (loc. cit.) bei der *Königs-Knorr*-Synthese daher vorwiegend  $\beta$ -Derivate liefern, und zwar unabhängig davon, ob die dazu verwendeten Acetobromthevetosen die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Konfi-

<sup>1)</sup> Einige anscheinend im Gegensatz dazu stehende Literaturbefunde siehe bei *Reyle & Reichstein* (loc. cit.). Der räumliche Reaktionsverlauf scheint auch etwas von den Reaktionsbedingungen abhängig zu sein. *Hudson* und Mitarb. untersuchten vor allem die Reaktion ohne Säureacceptor.

<sup>2)</sup> Die Umlagerung von acetylierten  $\beta$ -Glykosiden in die  $\alpha$ -Form benötigt stark saure Mittel, z. B.  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$  (*E. Pacsu*, B. **61**, 137, 1508 (1928); Am. Soc. **52**, 2563, 2568, 2571 (1930)) und  $\text{BF}_3$  (*B. Lindberg*, Acta Chem. Scand. **2**, 426, 534 (1948), vergl. auch *R. L. Whistler, A. Kimmell & D. F. Durso*, Am. Soc. **73**, 3530 (1951)), die bei digitaloiden Glykosiden und ihren Acetaten Anhydrierung hervorrufen dürften.

<sup>3)</sup> *W. Klyne*, Proc. Biochem. Soc., 288. Meet., Biochem. J. **47**, xli (Okt. 1950).

<sup>4)</sup> Die pyranoide Struktur folgt aus der schweren Hydrolyisierbarkeit.

<sup>5)</sup> *M. Frèrejacque*, C. r. **230**, 127 (1950).

guration besitzen. Falls dies richtig ist, sollte bei der Teilsynthese aus Digitoxigenin und D-Thevetose das Digitoxigenin- $\beta$ -D-Thevetosid entstehen, und dieses Produkt sollte mit Honghelin identisch sein, wenn Honghelin wirklich Digitoxigenin als Aglykon enthält. Aus L-Thevetose müsste ein Digitoxigenin- $\beta$ -L-thevetosid entstehen, das mit Neriifolin isomer aber nicht identisch ist. Die Versuche haben diese Annahme im ersten Fall völlig, im zweiten teilweise bestätigt.

#### Teilsynthese des Honghelins (XII).

Für die Teilsynthese von XII wurde  $\beta$ -D-Thevetose-triacetat (I)<sup>a</sup> zunächst mit HBr in Acetobrom-D-thevetose (II) übergeführt, die nur als Sirup erhalten wurde, der in Analogie zum entsprechenden D-Glucosederivat wahrscheinlich zur Hauptsache die  $\alpha$ -Form enthalten dürfte. Die Umsetzung von II mit Digitoxigenin erfolgte unter den kürzlich beschriebenen Bedingungen<sup>1)</sup> in  $\text{CCl}_4$  mit frisch vorbereitetem  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ . Das dabei erhaltene Reaktionsgemisch wurde zur Entfernung von Thevetose-acetaten wie in früheren Fällen<sup>1)2)</sup> zunächst mit  $\text{KHCO}_3$  in wässrigem Methanol mild verseift und anschliessend durch Ausschütteln aus wässriger Lösung mit Äther, Chloroform, Chloroform-Alkohol-Gemisch-(9:1)<sup>3)</sup> sowie Chloroform-Alkohol-Gemisch-(4:1)<sup>3)</sup> in 4 Teile getrennt.

Der Ätherextrakt, der die Hauptmenge des erhaltenen Materials darstellte, wurde chromatographiert, wobei sich aber nur eine kleine Menge des Nebenproduktes VII (siehe später) kristallisieren liess. Die amorphe Hauptmenge wurde daher acetyliert und anschliessend nochmals chromatographiert, worauf sich neben weiteren kleinen Mengen von Nebenprodukt VII und Spuren anderer Kristallisate in 28,4% Ausbeute ein Acetat XIII isolieren liess, das sich nach Smp., Drehung, Analyse und Mischprobe mit dem von *Frèrejacque & Hasenfratz*<sup>4)</sup> beschriebenen Honghelin-diacetat (XIII) als identisch erwies<sup>4)</sup>. Honghelin ist somit ein D-Thevetosid des Digitoxigenins in Übereinstimmung mit der Vermutung von *Frèrejacque*.

Der Chloroformextrakt enthielt wahrscheinlich  $\alpha$ -D-Thevetose-monoacetat und vielleicht noch andere Thevetose-acetate, denn nach Acetylierung gab er etwas reines  $\beta$ -D-Thevetose-triacetat (I).

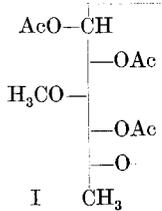
Aus den zwei Chloroform-Alkohol-Extrakten konnte durch direkte Kristallisation ein reines Thevetose-acetat (V) isoliert werden, dessen Analyse auf ein Monoacetat passt. Die stark positive Drehung zeigt, dass es sich um ein  $\alpha$ -Derivat handelt. Die Stellung der Acetylgruppe wurde nicht ermittelt. Bei der Acetylierung mit Na-acetat und Acetanhydrid lieferte es  $\beta$ -D-Thevetose-triacetat (I). Benzoyl-

<sup>1)</sup> K. Reyle & T. Reichstein, *Helv.* **35**, 98 (1952).

<sup>2)</sup> K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 1541 (1950).

<sup>3)</sup> Verhältnis der Volumina. Dasselbe gilt für alle späteren Verhältniszahlen.

<sup>4)</sup> Wir danken Herrn Dr. M. *Frèrejacque* auch hier für die Überlassung einer Probe Honghelin für Vergleichszwecke.



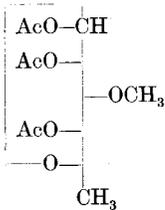
I  $\beta$ -D-Thevetose-triacetat  
F. 121<sup>o</sup> [+7,8 An]<sup>a)</sup>

V

$\alpha$ -D-Thevetose-monoacetat  
F. 130<sup>o</sup> [+110,3 Me]<sup>b)</sup>

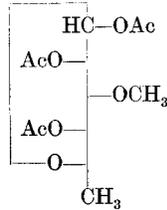
VI

$\alpha$ -D-Thevetose-monoacetat-dibenzoat  
F. 137<sup>o</sup> [+209,8 Chf]<sup>b)</sup>



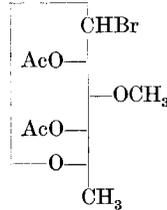
VIII

$\alpha$ -L-Thevetose-triacetat  
F. 103<sup>o</sup> [-113 Me]<sup>d)</sup>



IX

$\beta$ -L-Thevetose-triacetat  
F. 118<sup>o</sup> [-7,3 An]<sup>g)</sup>

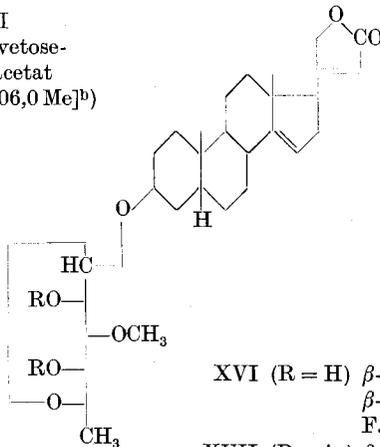


X

Acetobrom-L-thevetose  
Sirup<sup>b)</sup>

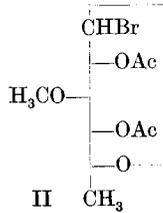
XI

$\alpha$ -L-Thevetose-monoacetat  
F. 130<sup>o</sup> [-106,0 Me]<sup>b)</sup>



XVI (R = H)  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenin- $\beta$ -L-thevetosid (od. monoacetat)  
F. 260—270<sup>o</sup> [+14,6 Chf]<sup>b)</sup>

XVII (R = Ac)  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenin- $\beta$ -L-thevetosid-diacetat  
F. 212—216<sup>o</sup> [+15,6 Chf]<sup>b)</sup>

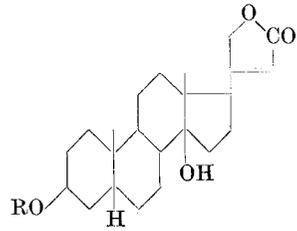


II

Acetobrom-D-thevetose  
Sirup<sup>b)</sup>

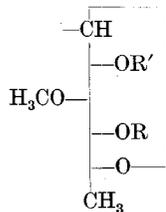
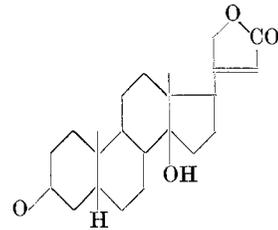
VII

Nebenprodukt  
 $\text{C}_{32}\text{H}_{46-48}\text{O}_7$  (?)  
F. 188—192<sup>o</sup> [-15,5 Chf]<sup>b)</sup>



III (R = H) Digitoxigenin  
F. 250<sup>o</sup> [+19 Me]<sup>c)</sup>

IV (R = Ac) Digitoxigenin-acetat  
F. 217<sup>o</sup><sup>c)</sup>  
F. 222<sup>o</sup>/227<sup>o</sup><sup>d)</sup> [+21,4 Chf]<sup>e)</sup>



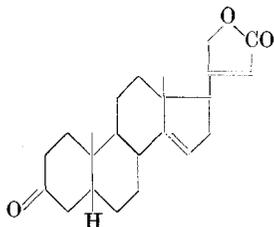
XII (R = R' = H)  
Honghelin  
F. 130—135<sup>o</sup> <sup>1)</sup>  
[-10,3 Me]<sup>h)</sup>  
F. 133—136<sup>o</sup>  
[-11,2 Me]<sup>b)</sup>

XIII (R = R' = Ac)  
Honghelin-diacetat  
F. 207<sup>o</sup> <sup>1)</sup> [-9,5 Me]<sup>h)</sup>  
F. 217—220<sup>o</sup> [-3,3 Chf]<sup>b)</sup>

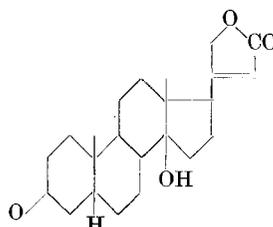
XIV (R = H, R' = Ac  
oder umgekehrt)  
Honghelin-monoacetat  
F. 185—190<sup>o</sup>/202—206<sup>o</sup>  
[-5,8 Chf]<sup>b)</sup>

XV (R = Ac, R' = Bz  
oder umgekehrt)  
Honghelin-monoacetat-  
monobenzoat  
F. 225<sup>o</sup> [-30,8 Chf]<sup>b)</sup>

<sup>1)</sup> Unkorrigiert.



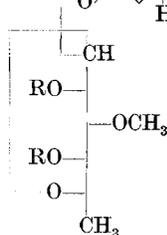
**XVIII**  
 $\beta$ -Anhydro-digitoxygenon  
 F. 281° [-10,0 Chf]<sup>1)</sup>  
 F. 270–280° [-8,8 Chf]<sup>b)</sup>



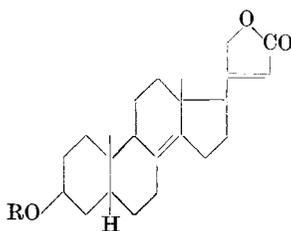
**XXI** (R = H) Neriifolin  
 F. 208° [-50 Me]<sup>k)</sup><sup>1)</sup>  
 F. 218–225° [-50,2 Me]<sup>m)</sup>

**XIX**  
 „Geninacetat“  
 F. 208–214°  
 [+33,4 Chf]<sup>b)</sup>

Nebenprodukt  
**XX**  
 F. 170–172°  
 [+84,9 Chf]<sup>b)</sup>

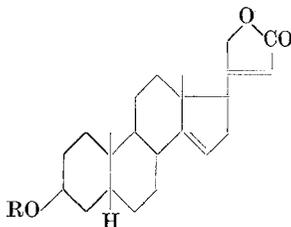


**XXII** (R = Ac) Neriifolin-diacetat  
 F. 134° [-80 Me]<sup>k)</sup>  
 F. 136° [-78,8 Chf]<sup>m)</sup>



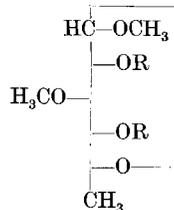
**XXIII** (R = H)  $\alpha$ -Anhydro-digitoxygenin  
 F. 234° [+39,0 Me]<sup>1)</sup>

**XXIV** (R = Ac) Acetat  
 F. 144°<sup>1)</sup>



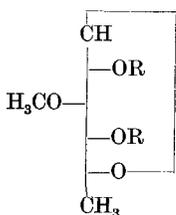
**XXV** (R = H)  $\beta$ -Anhydro-digitoxygenin  
 F. 202° [-13,3 Me]<sup>1)</sup>

**XXVI** (R = Ac) Acetat  
 F. 185°<sup>1)</sup>  
 F. 182° [-11,6 Chf]<sup>n)</sup>



**XXVII** (R = H)  $\alpha$ -Methyl-D-thevetosid  
 F. 86°  
 [+162,0 Me]<sup>b)</sup> [+148,3 W]<sup>b)</sup>

**XXVIII** (R = Ac)  $\alpha$ -Methyl-D-thevetosid-diacetat  
 F. 98° [+144,6 Chf]<sup>b)</sup>



**XXIX** (R = H)  $\beta$ -Methyl-D-thevetosid  
 F. 116° [-42,1 Me]<sup>b)</sup> [-43,9 W]<sup>b)</sup>

**XXX** (R = Ac)  $\beta$ -Methyl-D-thevetosid-diacetat  
 F. 161° [-26,3 Chf]<sup>b)</sup>

**XXXI**  
 $\alpha, \beta$ -Methyl-D-thevetosid  
 F. 86° [+57,9 Me]<sup>b)</sup>  
 [+51,6 W]<sup>b)</sup>

Ac = CH<sub>3</sub>CO—; Bz = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton; Chf = Chloroform; Me = Methanol; W = Wasser.

a) E. Vischer & T. Reichstein, Helv. 27, 1332 (1944).

b) Exper. Teil dieser Arbeit.

c) A. Windaus & G. Stein, B. 61, 2436 (1928).

d) K. Meyer & T. Reichstein, Helv. 30, 1508 (1947).

e) S. Rangaswami & T. Reichstein, Helv. 32, 939 (1949).

f) M. Frèrejacque & V. Hasenfratz, C. r. 222, 815 (1946).

g) F. Blindenbacher & T. Reichstein, Helv. 31, 1669 (1948).

h) M. Frèrejacque & V. Hasenfratz, C. r. 229, 848 (1949).

i) S. Smith, Soc. 1935, 1050.

k) M. Frèrejacque, C. r. 221, 645 (1945).

l) M. Frèrejacque, C. r. 225, 695 (1947).

m) H. Helfenberger & T. Reichstein, Helv. 31, 1470 (1948).

n) F. Hunziker & T. Reichstein, Helv. 28, 1472 (1945).

lierung von V gab einen krist. Stoff, dessen Analysen auf ein  $\alpha$ -D-Thevetose-monoacetat-dibenzoat (VI) passten.

Das erhaltene Honghelin-diacetat (XIII) wurde zur Verseifung zuerst mit  $\text{KHCO}_3$  in wässrigem Methanol behandelt, wobei aber nur ein Monoacetat XIV entstand, das noch eine Acetoxygruppe an C—2 oder C—4 des Zuckeranteils tragen dürfte. Dieses Monoacetat XIV gab bei der Benzoylierung einen krist. Stoff, dessen Analysen auf ein Honghelin-monoacetat-monobenzoat (XV) passten. Durch Verseifung von XIII mit Ba-methylat nach *Isbell*<sup>1)</sup>, unter ähnlichen Bedingungen wie sie von *Stoll & Mitarb.*<sup>2) 3)</sup> verwendet wurden, gelang es, das freie Honghelin (XII) in mässiger Ausbeute zu erhalten. Es war nach Smp., Drehung, Analyse, Mischprobe und Farbreaktion mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  mit dem Präparat von *Frèrejacque & Hasenfratz*<sup>4)</sup> identisch. Um die Zuordnung des Honghelins (XII) zur  $\beta$ -Reihe auf möglichst zuverlässige Basis zu stellen, wurden die zwei Methyl-D-thevetoside XXVII und XXIX durch Umsetzung von D-Thevetose mit HCl in Methanol bereitet. Das erhaltene Gemisch lieferte bei der Chromatographie zwei Kristallisate. Das erste bestand aus nahezu reinem  $\alpha$ -Methyl-D-thevetosid (XXVII), das durch ein krist. Diacetat XXVIII charakterisiert wurde. Das zweite Kristallisat bestand aus einem konstant schmelzenden Gemisch gleicher Teile von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methyl-D-thevetosid im Verhältnis (1:1), das sich durch Kristallisation nicht trennen liess. Es wird hier als  $\alpha, \beta$ -Methyl-D-thevetosid (XXXI) bezeichnet. Dieses Gemisch wurde acetyliert, worauf sich aus dem Gemisch der Acetate die zwei reinen Diacetate XXVIII und XXX in gleichen Mengen isolieren liessen. Verseifung des krist. Diacetats XXX mit Barium-methylat lieferte das reine krist.  $\beta$ -Methyl-D-thevetosid (XXIX). Beide Methyl-D-thevetoside wurden durch einstündiges Erwärmen mit 0,05-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  auf  $80^\circ$  nur spurenweise gespalten, sie stellen somit die gesuchten Pyranoside XXVII und XXIX dar. Nachdem die Drehungen dieser zwei Stoffe nunmehr bekannt sind (vgl. Formelseite), lassen sich jetzt nach *Klyne* auch für Digitoxigenin- $\alpha$ - und  $\beta$ -D-thevetosid die ungefähr zu erwartenden molekularen Drehungen wie folgt berechnen:

Digitoxigenin . . . . .	zeigt $[\text{M}]_D = + 71^\circ \pm 8^\circ$	(in Methanol)
$\alpha$ -Methyl-D-thevetosid . . . . .	zeigt $[\text{M}]_D = + 310^\circ \pm 2,5^\circ$	(in Methanol)
$\beta$ -Methyl-D-thevetosid . . . . .	zeigt $[\text{M}]_D = - 81^\circ \pm 4^\circ$	(in Methanol)
Digitoxigenin- $\alpha$ -D-thevetosid. . . . .	ber. $[\text{M}]_D = + 381^\circ \pm 10,5^\circ$	(in Methanol)
Digitoxigenin- $\beta$ -D-thevetosid . . . . .	ber. $[\text{M}]_D = - 10^\circ \pm 12^\circ$	(in Methanol)

<sup>1)</sup> *H. S. Isbell*, J. Res. Nat. Bur. Standards **5**, 1179 (1930), (Modifikation der *Zemplén*'schen Methode<sup>4)</sup><sup>5)</sup>).

<sup>2)</sup> *A. Stoll, J. Renz & W. Kreis*, Helv. **20**, 1503 (1937).

<sup>3)</sup> *A. Stoll & J. Renz*, Helv. **22**, 1193 (1939).

<sup>4)</sup> *G. Zemplén*, B. **59**, 1254 (1926).

<sup>5)</sup> *G. Zemplén & E. Pacsu*, B. **62**, 1613 (1929).

Honghelin zeigt  $[M]_D = -55^{\circ} \pm 11^{\circ}$  (in Methanol), ist somit ein  $\beta$ -Derivat und besitzt Formel XII.

Das bei dieser Reaktionsfolge erhaltene Nebenprodukt VII zeigte bei der Analyse Werte, die am besten auf eine Formel  $C_{32}H_{48}O_7$  passen würden. Durch Acetylierung wurde es nicht verändert. Es enthielt Zucker, zeigte eine positive *Legal*-Reaktion und gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte die für digitaloide Lactone typische Absorption mit einem Maximum bei 217 m $\mu$ . Das Produkt wurde nicht weiter untersucht.

#### Versuche zur Teilsynthese eines Digitoxigenin-L-thevetosids.

Ausgehend vom krist.  $\beta$ -L-Thevetose-triacetat (IX) wurde analog wie oben amorphe Acetobrom-L-thevetose (X) bereitet und mit Digitoxigenin (III) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde wieder mit  $KHCO_3$  verseift und anschliessend in Äther-, Chloroform-, Chloroform-Alkohol-(4:1) und -(2:1)-Extrakt getrennt. Die Hauptmenge ging wieder in den Ätherextrakt. Durch Chromatographie liessen sich ausser sehr kleinen Mengen von krist. Nebenprodukten drei krist. Stoffe in schlechter Ausbeute isolieren. Der erste war zuckerfrei und dürfte nach seinen Eigenschaften mit dem bekannten  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenon (XVIII)<sup>1)</sup> identisch gewesen sein. Auch der zweite Stoff, der nach Acetylierung und frakt. Kristallisation erhalten wurde, war zuckerfrei. Die Analyse passte am besten auf Digitoxigenin-acetat (IV), doch zeigte das Präparat merklich abweichende Eigenschaften und gab mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Möglicherweise war es nicht ganz einheitlich. Dieses Kristallinat wird hier als „Geninacetat“ (XIX) bezeichnet. Der dritte Stoff enthielt Zucker, seine Analyse passte am besten auf  $C_{30}H_{44}O_7$  oder  $C_{32}H_{46}O_8$ ; er zeigte das für einfach  $\alpha, \beta$ -ungesättigte digitaloide Lactone charakteristische Spektrum, gab rote *Legal*-Reaktion und mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Er dürfte somit das L-Thevetosid eines Anhydro-digitoxigenins (XXIII oder XXV) oder ein Monoacetat eines solchen darstellen. Zur Charakterisierung wurde das Diacetat XVII bereitet. Da dieses bei der Hydrierung 2 Mol  $H_2$  aufnahm, dürfte es sich um das Derivat des  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenins (XXV) handeln. Aus den molekularen Drehungen lässt sich nach dem Verfahren von *Klyne* (loc. cit.) entnehmen, dass der Zucker mit dem Aglykon  $\beta$ -glykosidisch verknüpft ist.

$\beta$ -Anhydro-digitoxigenin . . . . .	zeigt $[M]_D = - 48^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (in Methanol)
$\alpha$ -Methyl-L-thevetosid . . . . .	ber. <sup>1)</sup> $[M]_D = - 310^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (in Methanol)
$\beta$ -Methyl-L-thevetosid . . . . .	ber. <sup>1)</sup> $[M]_D = + 81^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (in Methanol)
$\beta$ -Anhydro-digitoxigenin- $\alpha$ -L-thevetosid . ber.	$[M]_D = - 358^{\circ} \pm 6^{\circ}$ (in Methanol)
$\beta$ -Anhydro-digitoxigenin- $\beta$ -L-thevetosid . ber.	$[M]_D = + 33^{\circ} \pm 8^{\circ}$ (in Methanol)

<sup>1)</sup> Aus den bekannten Werten der D-Reihe.

Das isolierte Produkt zeigte  $[M]_D = +75,5^0 \pm 10^0$  (in Chloroform) oder  $= +81,6^0 \pm 10^0$ , falls ein Monoacetat vorlag. Es muss sich somit, wie erwartet, um ein  $\beta$ -L-Thevetosid handeln.

Schliesslich wurde aus dem Chloroformextrakt sowie aus dem Chloroform-Alkohol-(4:1)-Extrakt gut kristallisierendes  $\alpha$ -L-Thevetose-monoacetat (XI) isoliert. Durch Acetylierung konnte dieses in das  $\alpha$ -L-Thevetose-triacetat (VIII) übergeführt werden.

Alle Versuche, aus den relativ grossen amorphen Anteilen des Ätherextraktes, des Chloroformextrakts und der Chloroform-Alkoholauszüge das intakte Digitoxigenin-L-thevetosid oder sein Diacetat kristallisiert zu isolieren, waren erfolglos. Eine Wiederholung des Versuches gab im wesentlichen dasselbe Resultat. Dies ist kein Beweis dafür, dass das Digitoxigenin- $\beta$ -L-thevetosid nicht entstanden ist, da die Möglichkeit besteht, dass dieses Glykosid und sein Diacetat schwer kristallisieren. Das gut kristallisierende Neriifolin (XXI) und sein Diacetat (XXII) dürften aber in dem teilsynthetischen Reaktionsgemisch nicht in wesentlichen Mengen enthalten gewesen sein.

Wir danken Herrn P.-D. Dr. K. Meyer für seine Hilfe bei der Ausführung dieser Arbeit und der Korrektur des Manuskripts.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis  $200^0$  etwa  $\pm 2^0$ , darüber etwa  $\pm 3^0$ . Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 0,01 Torr und  $80^0$  getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes vermerkt, 5 Std. bei 0,01 Torr und  $100^0$  über  $P_2O_5$ . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform (oder Äther), Waschen mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über  $Na_2SO_4$  und Eindampfen. Ausführung der Legal-Reaktion wie bei Reyle & Reichstein<sup>1)</sup> angegeben. Zuckerprüfung nach F. Reber & T. Reichstein<sup>2)</sup>. Alle chromatographischen Trennungen wurden nach der Durchlaufmethode<sup>3)</sup> an alkali-freiem  $Al_2O_3$ <sup>4)</sup> durchgeführt.

#### Acetobrom-D-thevetose (II).

1,2 g  $\beta$ -D-Thevetose-triacetat (I)<sup>a)</sup> vom Smp.  $120-122^0$  wurden in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig und 0,2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst, bei  $0^0$  mit 3 cm<sup>3</sup> 30-proz. HBr-Eisessig-Lösung versetzt und 2 Std. bei  $18^0$  stehengelassen. In Äther bei  $0^0$  gelöst, mehrmals mit Eiswasser,  $KHCO_3$ -Lösung und Eiswasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum bei  $30^0$  eingedampft. Erhalten 1,2 g farbloser Sirup, der nicht kristallisierte und sofort frisch zur Umsetzung verwendet wurde.

#### Umsetzung von Digitoxigenin (III) mit Acetobrom-D-thevetose (II).

500 mg reines Digitoxigenin vom Smp.  $255-258^0$  wurden in der früher beschriebenen Apparatur<sup>5)</sup> in wenig Chloroform gelöst, mit 10 cm<sup>3</sup> abs. Toluol versetzt und im Vakuum bei  $80^0$  getrocknet. Der Rückstand wurde in 15 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan (frisch über Na destilliert) gelöst, mit 1,2 g frisch bereitetem<sup>1)</sup> und über  $P_2O_5$  getrocknetem  $Ag_2CO_3$  und

<sup>1)</sup> K. Reyle & T. Reichstein, Helv. **35**, 98 (1952).

<sup>2)</sup> Vgl. bei P. R. O. Bally, K. Mohr & T. Reichstein, Helv. **34**, 1750 (1951).

<sup>3)</sup> T. Reichstein & C. W. Shoppee, Trans. Faraday Soc., Discussions **7**, 305 (1949).

<sup>4)</sup> Bereitet nach J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **27**, 1292 (1944), Fussnote 2, aber reaktiviert bei  $190^0$ .

<sup>5)</sup> K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein, Helv. **33**, 1541 (1950).

20 cm<sup>3</sup> trockenem CCl<sub>4</sub> versetzt. Unter kräftigem Rühren wurden bei 105–110° Badtemperatur 15 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel abdestilliert, dann innerhalb 3 Std. die Lösung von 1,2 g frisch bereiteter Acetobrom-D-theyctose (II) in 100 cm<sup>3</sup> trockenem CCl<sub>4</sub> zugetropft und das Lösungsmittel in gleichem Tempo abdestilliert. Anschliessend wurden im Verlauf von 2 Std. noch 70 cm<sup>3</sup> CCl<sub>4</sub> zugetropft und im gleichen Tempo abdestilliert.

Die farblose Lösung wurde von den violetten Silbersalzen abfiltriert, letztere wurden mit Chloroform nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate gaben beim Eindampfen im Vakuum 1,7 g farbloses Harz. Dieses wurde in 250 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 2 g KHCO<sub>3</sub> in 90 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 10 Tage bei 18° stengelassen. Anschliessend wurde im Vakuum auf 80 cm<sup>3</sup> eingeeengt und 3 mal mit je 250 cm<sup>3</sup> Äther, dann 3 mal mit je 250 cm<sup>3</sup> Chloroform, dann 3 mal mit je 250 cm<sup>3</sup> Chloroform-Alkohol-(9:1) und zuletzt noch 3 mal mit je 250 cm<sup>3</sup> Chloroform-Alkohol-(4:1) ausgeschüttelt. Die Extrakte wurden der Reihe nach 2 mal mit je 50 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Es wurden erhalten:

880 mg Ätherextrakt                      150 mg Chloroform-Alkohol-(9:1)-Extrakt  
110 „ Chloroformextrakt            130 „ „ „ „ (4:1) „

Trennung des Ätherextrakts. Die 880 mg Material wurden an 30 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in 17 Fraktionen aufgetrennt, die anschliessend in 3 Gruppen zusammengefasst wurden.

Fraktionsnummer	Eluierungsmittel	Eindampfrückstand	
		Gewicht in mg	Habitus
1–6	Benzol und Benzol-Chloroform (4:1) . .	—	
7–8	Benzol-Chloroform (7:3) . . . . .	230	teilw. krist.
9–13	„ „ (3:2) bis (3:7) . . .	363	amorph
14	„ „ (3:7) . . . . .	Spur	„
15–17	Chloroform und Chloroform-Methanol bis zu 5% Methanol . . . . .	173	„

Die Fraktionen 7–8 gaben aus Benzol-Äther-Petroläther 8 mg rohes Nebenprodukt VII in körnigen Kristallen vom Smp. 175–180°. Die eingedampfte Mutterlauge (220 mg) wurde mit 4 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 3 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 15 Std. bei 32° stengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 220 mg neutrales Rohprodukt. Aus Aceton-Äther noch 30 mg rohes Nebenprodukt VII. Die nunmehr verbliebene Mutterlauge (190 mg) wurde an 6 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (4:1) bis (1:1) eluierten Anteile (100 mg) gaben aus Methanol-Wasser wenig Nadeln vom Smp. 178–182° und wenig Blättchen vom Smp. 188–192°, die nicht weiter untersucht wurden. Die mit Benzol-Chloroform (3:7) und reinem Chloroform eluierten Anteile (40 mg) gaben aus Methanol-Wasser 30 mg Honghelin-diacetat (XIII) vom Smp. 217–220°.

Die Fraktionen 9–13 (363 mg) kristallisierten zunächst nicht. Sie wurden wie oben acetyliert und das erhaltene Rohprodukt (390 mg) chromatographiert, worauf sich 163 mg krist. Honghelin-diacetat (XIII) isolieren liessen.

Die Fraktionen 15–17 (173 mg) blieben ebenfalls amorph. Sie wurden ebenfalls acetyliert. Das Rohprodukt (185 mg) gab nach Chromatographie weitere 48 mg krist. Honghelin-diacetat (XIII). Totalausbeute an reinem Honghelin-diacetat (XIII) 241 mg entspr. 28,4%.

Untersuchung des Chloroformextrakts. Die 110 mg Chloroformextrakt liessen sich zunächst nicht kristallisieren. Sie wurden mit 2 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 1,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 15 Std. bei 32° stengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 125 mg rohes Acetat, das an 4 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde.

Die mit Benzol eluierten Anteile gaben aus Äther-Petroläther wenig farblose Nadeln vom Smp. 122—123°. *Legal*-Reaktion: negativ. Reduktionsprobe mit *Fehling*'scher Lösung: stark positiv. Nach Mischprobe identisch mit  $\beta$ -D-Thevetose-triacetat (I).

Die folgenden mit Benzol-Chloroform (9:1) und (4:1) eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther wenig Nadeln vom Smp. 90—100°. *Legal*-Reaktion: negativ, Reduktionsprobe mit *Fehling*'scher Lösung: stark positiv. Es dürfte sich um unreines  $\alpha$ -D-Thevetose-triacetat gehandelt haben.

Untersuchung der Chloroform-Alkohol-Extrakte. Beide Extrakte gaben aus Äther durch Einengen insgesamt 170 mg krist.  $\alpha$ -D-Thevetose-monoacetat (V) vom Smp. 130—132°.

Nebenprodukt VII. Aus Methanol-Wasser farblose Spiesse, Smp. 188—192°;  $[\alpha]_D^{16} = -15,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,0064$  in Chloroform). 10,192 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = -0,156^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

Trocknung gab nur eine Spur Gewichtsverlust. Aschefrei.

2,979 mg Subst. gaben 7,70 mg CO<sub>2</sub> und 2,36 mg H<sub>2</sub>O (*S.W.*)

C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>O<sub>8</sub> (584,72) Ber. C 69,71 H 8,62%

C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub> (542,69) „ „ 70,82 „ 8,56%

C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>7</sub> (544,70) „ „ 70,56 „ 8,89% Gef. C 70,54 H 8,87%

*Legal*-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Probe: negativ (farblos), Zucker-Prüfung: positiv. Farbreaktion mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: braun (5'), dunkelbraun (1 Std.). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei 217 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,33$ , berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>7</sub>), für diese Formel also viel zu hoch.

#### Honghelin-diacetat (XIII) (teilsynthetisch).

Aus Methanol-Wasser farblose verfilzte Nadeln, Smp. 217—220°;  $[\alpha]_D^{18} = -3,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,022$  in Chloroform)<sup>1)</sup>. 10,349 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = -0,034^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

3,872 mg über CaCl<sub>2</sub> ohne Vakuum bis 20° getrocknetes Präparat gaben bei der Trocknung 0,105 mg (2,71%) Gewichtsverlust.

3,767 mg Subst. gaben 9,080 mg CO<sub>2</sub> und 2,658 mg H<sub>2</sub>O (aschefrei) (OAB)

2,731 mg Subst. verbr. 1,400 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Zeisel-Vieböck*) (OAB)

C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>O<sub>10</sub>, H<sub>2</sub>O (636,75) Ber. H<sub>2</sub>O 2,83% Gef. H<sub>2</sub>O 2,71%

C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>O<sub>10</sub> (618,74) Ber. C 65,99 H 8,15 —OCH<sub>3</sub> 5,02%

Gef. „ 65,78 „ 7,90 „ 5,30%

*Legal*-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethanprobe: negativ (farblos). Die Mischprobe mit natürlichem Honghelin-diacetat schmolz genau gleich. Auch die Farbreaktionen mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> waren gleich: gelbbraun (5'), violett (1—2 Std.).

#### Honghelin-monoacetat (XIV).

80 mg Honghelin-diacetat (XIII) vom Smp. 217—220° wurden in 12 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 80 mg KHCO<sub>3</sub> in 4 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 14 Tage bei 18° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf 4 cm<sup>3</sup> eingengt und 3mal mit je 15 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Chloroform-Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 80 mg amorphes Rohprodukt, das an 2,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Chloroform (7:3) bis (1:1) eluierten Anteile (30 mg) gaben aus Methanol-Wasser 20 mg unverändertes Honghelin-diacetat (XIII) vom Smp. 217—220° (Mischprobe).

<sup>1)</sup> *Frèrejacque & Hasenfratz*<sup>1)</sup> fanden für natürliches Honghelin-diacetat: Smp. 207° (unkorr.) und  $[\alpha]_D^{20} = -9,5^{\circ}$  in Methanol. Ein Teil des von Herrn Dr. *M. Frèrejacque* freundlichst zur Verfügung gestellten Honghelins wurde in üblicher Weise acetyliert und aufgearbeitet. Das aus Methanol-Wasser krist. Acetat zeigte auf dem *Kofler*-Block Smp. 217—220°;  $[\alpha]_D^{17} = -3,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,251$  in Chloroform).

Die mit Benzol-Chloroform (3:7) und reinem Chloroform eluierten Fraktionen (37 mg) gaben aus Methanol-Wasser 17 mg Honghelin-monoacetat (XIV) in farblosen rechteckigen Blättchen, Smp. 185–190°; bei weiterem Erhitzen teilweises Erstarren zu feinen Nadeln, die bei 202–206° endgültig schmolzen.  $[\alpha]_D^{18} = -5,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,933$  in Chloroform). 9,452 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = -0,054^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

3,650 mg über CaCl<sub>2</sub> ohne Vakuum bei 20° getrocknete Subst. verloren bei Trocknung 0,032 mg (0,88%)

3,618 mg Subst. gaben 8,86 mg CO<sub>2</sub> und 2,73 mg H<sub>2</sub>O (aschefrei) (S.W.)

C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>9</sub> (576,70) Ber. C 66,64 H 8,39% Gef. C 66,82 H 8,43%

*Legal*-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Probe: negativ (farblos), Farb-reaktion mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: genau wie Honghelin-diacetat (XIII). Die Substanz ist leicht löslich in Methanol und Chloroform, praktisch unlöslich in Äther und Wasser.

#### Honghelin-monoacetat-monobenzoat (XV).

25 mg reine eingedampfte Mutterlaugen von Honghelin-monoacetat (XIV) wurden in 1,2 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,2 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid versetzt und 16 Std. bei 18° stehengelassen. Dann wurden 0,2 cm<sup>3</sup> Methanol zugegeben und noch ½ Std. stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 150 mg braunen Sirup, der an 5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Benzol eluierten Anteile gaben bei der *Legal*-Reaktion keine Färbung (Benzoessäure-methylester) und wurden verworfen. Die mit Benzol-Chloroform (7:3) bis (1:1) erhaltenen Fraktionen (18 mg) blieben amorph. Die mit Benzol-Chloroform (3:7) eluierte Fraktion (17 mg) gab aus Aceton-Äther 8 mg farblose Blättchen, Smp. 225–226°;  $[\alpha]_D^{19} = -30,8^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,5431$  in Chloroform). 5,500 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = -0,167^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

2,504 mg Subst. gaben 6,324 mg CO<sub>2</sub> und 1,700 mg H<sub>2</sub>O (A.P.)

C<sub>39</sub>H<sub>52</sub>O<sub>10</sub> (680,81) Ber. C 68,80 H 7,70% Gef. C 68,92 H 7,60%

*Legal*-Reaktion: positiv (rot). Tetranitromethan-Probe: negativ (farblos). Farb-reaktion mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: genau gleich wie Honghelin-diacetat (XIII). Die Substanz ist gut löslich in Chloroform, Methanol und Aceton, schwer löslich in Äther.

#### Honghelin (XII) (teilsynthetisch).

60 mg partiell verseiftes Honghelin-diacetat (XIII) (es wurden alle verbliebenen Mutterlaugen und Nebenfraktionen des Monoacetats XIV verwendet) wurden 2 Std. bei 80° und 0,01 Torr getrocknet, in 5 cm<sup>3</sup> abs. Methanol gelöst, bei 0° mit 0,15 cm<sup>3</sup> frisch bereiteter 0,3-n. Ba-methylatlösung versetzt und 15 Std. bei 0° stehengelassen, worauf die Mischung nur noch schwach alkalisch reagierte. Es wurde mit CO<sub>2</sub> neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 80-proz. Methanol aufgenommen, wobei ein gallertiger Niederschlag ausfiel, der durch eine dünne Schicht gewaschener Kieselgur (Hyflo Super Cel) abfiltriert wurde. Das Filtrat gab beim Eindampfen im Vakuum 48 mg Rückstand, der an 2 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Chloroform (1:1) und reinem Chloroform abgelösten Anteile gaben aus Methanol-Wasser 15 mg nicht ganz reines Honghelin-monoacetat (XIV). Die mit Chloroform-Methanol (9:1) eluierten Anteile gaben aus Methanol-Wasser 12 mg Honghelin (XII) in farblosen, kurzen Prismen, Smp. 133–136°;  $[\alpha]_D^{18} = -11,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,838$  in Methanol). 8,486 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = -0,094^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

2,680 mg über CaCl<sub>2</sub> ohne Vakuum bei 20° getrocknete Subst. verloren bei Trocknung 0,147 mg (5,49%)

2,523 mg Subst. gaben 6,21 mg CO<sub>2</sub> und 1,92 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub> (534,67) Ber. C 67,39 H 8,67% Gef. C 67,17 H 8,52%

Natürliches Honghelin<sup>1)</sup> sowie die Mischprobe schmolzen bei gleicher Erhitzungsart genau gleich. Auch die Farbreaktionen mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  waren genau gleich: gelb (nach 5'), violett (1—2 Std.).

$\alpha$ -D-Thevetose-monoacetat (V).

Aus Äther durch Einengen farblose Prismen, Smp.  $130\text{--}132^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +110,3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,125$  in Methanol, nach Trocknung bei  $40^\circ$  und 0,01 Torr). 11,39 mg Subst. zu  $1,0127 \text{ cm}^3$ ;  $l = 1 \text{ dm}$ ;  $\alpha_{\text{D}}^{20} = +1,241^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Zur Analyse wurde 24 Std. bei  $20^\circ$  und 0,01 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,907 mg Subst. gaben 7,060 mg  $\text{CO}_2$  und 2,540 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (OAB)  
 2,820 mg Subst. verbr.  $3,911 \text{ cm}^3$  0,02-n.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (*Zeisel-Vieböck*) (OAB)  
 3,083 mg Subst. verbr.  $1,39 \text{ cm}^3$  0,01-n. NaOH (Acetylbest.) (*S. W.*)  
 $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6$  (220,22) Ber. C 49,08 H 7,32  $-\text{OCH}_3$  14,09  $-\text{COCH}_3$  19,56%  
 Gef. „ 49,31 „ 7,27 „ 14,35 „ 19,40%

*Legal-Reaktion*: negativ. Reduktionsprobe mit *Fehling'scher* Lösung: positiv. Die Substanz ist leicht löslich in Chloroform und Methanol, schwer in kaltem, aber merklich in siedendem Äther.

Acetylierung mit Na-acetat und Acetanhydrid. 70 mg  $\alpha$ -D-Thevetose-monoacetat (V) vom Smp.  $130\text{--}132^\circ$  wurden mit 100 mg wasserfreiem Na-acetat und  $2 \text{ cm}^3$  Acetanhydrid 2 Std. auf  $100^\circ$  erhitzt. Nach Erkalten wurde mit Eiswasser zerlegt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschene und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 90 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 35 mg farblose Nadeln, Smp.  $120\text{--}122^\circ$ ; Mischprobe mit authentischem  $\beta$ -D-Thevetose-triacetat (I) ebenso.

$\alpha$ -D-Thevetose-monoacetat-dibenzoat (VI). 50 mg  $\alpha$ -D-Thevetose-monoacetat (V) vom Smp.  $130\text{--}132^\circ$  wurden in  $1 \text{ cm}^3$  abs. Pyridin gelöst, bei  $0^\circ$  mit  $0,2 \text{ cm}^3$  Benzoylchlorid versetzt und 12 Std. bei  $18^\circ$  stehengelassen. Die rot gefärbte Lösung wurde hierauf mit  $1 \text{ cm}^3$  Methanol versetzt und  $\frac{1}{2}$  Std. stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 160 mg hellbraunen Sirup. Er wurde in Äther gelöst, mit wenig reiner Entfärbungskohle geschüttelt, dann durch ein Kohlefilter abgutscht und eingedampft. Aus Äther-Petroläther 45 mg farblose Prismen, Smp.  $137\text{--}138^\circ$ . Zur Drehung wurde 2 Std. bei  $40^\circ$  und 0,01 Torr getrocknet.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +209,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9055$  in Chloroform).  $9,170 \text{ mg}$  zu  $1,0127 \text{ cm}^3$ ;  $l = 1 \text{ dm}$ ;  $\alpha_{\text{D}}^{20} = +1,90^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Trocknung zur Analyse 2 Std. bei  $0,01$  Torr und  $50^\circ$  über  $\text{P}_2\text{O}_5$  (Schweinchen), aschefrei.

4,291 mg Subst. gaben 10,128 mg  $\text{CO}_2$  und 2,148 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (A.P.)  
 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8$  (428,42) Ber. C 64,48 H 5,65% Gef. C 64,41 H 5,60%

Acetobrom-L-thevetose (X).

$1,2 \text{ g}$   $\beta$ -L-Thevetose-triacetat (IX)<sup>g)</sup> wurden wie beim D-Derivat beschrieben umgesetzt und gaben  $1,2 \text{ g}$  Acetobrom-L-thevetose (X) als farblosen Sirup, der sofort mit Digitoxigenin umgesetzt wurde.

Umsetzung von Digitoxigenin (III) mit Acetobrom-L-thevetose (X).

*Erster Versuch*. 500 mg reines Digitoxigenin (III) vom Smp.  $254\text{--}256^\circ$  wurden genau gleich wie bei XIII beschrieben mit  $1,2 \text{ g}$  Acetobrom-L-thevetose (X) umgesetzt und das

<sup>1)</sup> *Frèrejacque & Hasenfratz*<sup>h)</sup> fanden für ihr Präparat Smp.  $130\text{--}135^\circ$  (unkorr.) und  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,3^\circ$  in Methanol. Herr Dr. *Frèrejacque* sandte uns eine Probe davon für den Vergleich. Sie zeigte in unserem Polarimeter  $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -11,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,042$  in Methanol) und auf dem *Kofler-Block* Smp.  $133\text{--}136^\circ$ .

amorphe Rohprodukt (1,7 g) mit  $\text{KHCO}_3$  in wässrigem Methanol 5 Tage bei  $18^\circ$  verseift und wie dort aufgearbeitet. Erhalten wurden:

930 mg Ätherextrakt                      185 mg Chloroform-Alkohol-(4:1)-Extrakt  
170 mg Chloroformextrakt              27 mg Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt

Trennung der Ätherextrakte. Das Gemisch gab nach längerem Stehen aus Äther-Petroläther 18 mg farblose Rhomben, Smp.  $160\text{--}163^\circ$ . Legal-Reaktion: negativ, Tetranitromethan-Probe: negativ (farblos), Reduktionsprobe mit *Fehling'scher* Lösung negativ. Konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gab keine Färbung. Dieser Stoff wurde nicht weiter untersucht<sup>1)</sup>.

Die Mutterlauge (880 mg) wurde in  $15\text{ cm}^3$  Methanol und  $15\text{ cm}^3$  0,1-n. wässriger  $\text{H}_2\text{SO}_4$  25 Min. unter Rückfluss gekocht<sup>2)</sup>. Dann wurde im Vakuum auf  $10\text{ cm}^3$  eingengt, nochmals  $\frac{1}{2}$  Std. auf  $50^\circ$  erwärmt und anschliessend viermal mit je  $30\text{ cm}^3$  Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschenen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 860 mg Rückstand. Dieser wurde in  $125\text{ cm}^3$  Methanol gelöst, mit der Lösung von 860 mg  $\text{KHCO}_3$  in  $43\text{ cm}^3$  Wasser versetzt und 8 Tage bei  $18^\circ$  stehengelassen. Aufarbeitung wie oben gab:

695 mg Ätherextrakt aus zweiter Verseifung  
60 mg Chloroformextrakt aus zweiter Verseifung  
12 mg Chloroform-Alkohol-(9:1)-Extrakt aus zweiter Verseifung  
13 mg Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt aus zweiter Verseifung

Die 695 mg Ätherextrakt aus zweiter Verseifung wurden an  $30\text{ g Al}_2\text{O}_3$  chromatographisch in 26 Fraktionen zerlegt.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Rohgewicht	Eindampfrückstand			
			Kristalle			
			Menge	Smp.	Legal-Reaktion	Tetra-nitromethan-probe
1—4	Benzol. . . . .	Spur		—		
5	Benzol-Chloroform (9:1) . .	6 mg	amorph			
6	„ „ (9:1) . .	16 „	1 mg	$165\text{--}180^\circ$	+	+
7	„ „ (9:1) . .	17 „	3 „	$190\text{--}250^\circ$	+	+
8	„ „ (4:1) . .	40 „	17 „	$200\text{--}250^\circ$	+	+
9	„ „ (4:1) . .	50 „	22 „	$200\text{--}260^\circ$	+	+
10	„ „ (4:1) . .	97 „	14 „	$200\text{--}260^\circ$	+	+
11	„ „ (4:1) . .	40 „	4 „	$200\text{--}250^\circ$	+	+
12	„ „ (7:3) . .	40 „	3 „	$155\text{--}165^\circ$ $250\text{--}264^\circ$ <sup>3)</sup>	—	—
13	„ „ (7:3) . .	40 „	4 „	$162\text{--}165^\circ$	—	—
14	„ „ (7:3) . .	9 „	amorph			
15	„ „ (1:1) . .	85 „	8 mg	$240\text{--}250^\circ$	+	+
16	„ „ (1:1) . .	55 „	29 „	$238\text{--}244^\circ$	+	+
17—26	Benzol-Chloroform (1:1) bis Chloroform-Methanol (4:1)	118 „	amorph			

1) Möglicherweise handelte es sich um ein Derivat des Iso-digitoxigenins.

2) Zur Spaltung evtl. vorhandener L-Thevetose-ortho-acetate.

3) Zwei in derselben Fraktion erhaltene, voneinander verschiedene Produkte.

Die aus Äther erhaltenen Rohkristalle der Fraktionen 7—11 (zusammen 60 mg) gaben nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 10 mg  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenon (XVIII) vom Smp. 270—280° (Zers.).

Die gesamte Mutterlauge dieser Kristalle (230 mg) wurde acetyliert. Das erhaltene Rohprodukt (235 mg) gab nach fraktionierter Kristallisation aus Aceton-Äther und nochmaliger Chromatographie noch wenig  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenon (XVIII) sowie 53 mg in Aceton leicht lösliches „Geninacetat“ (XIX) vom Smp. 205—210°.

Die ebenfalls aus Äther erhaltenen Rohkristalle der Fraktionen 15—16 (zusammen 37 mg) gaben nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 11 mg reines  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenin- $\beta$ -L-thevetosid (XVI)<sup>1</sup>). Die 26 mg Kristallmutterlaugen gaben nach Acetylierung aus Aceton-Äther sehr wenig Acetat XVII in Nadeln vom Smp. 210—215°. Die amorphen Mutterlaugen der Fraktionen 15—16 (103 mg) wurden ebenfalls acetyliert und das rohe Acetat (110 mg) chromatographiert. Hierauf liess sich noch wenig Acetat XVII vom Smp. 210—215° isolieren, sowie zwei kleine Kristallfraktionen vom Smp. 162—166° und 172—175°. Die zwei letztgenannten gaben bei der *Legal*-Reaktion keine Rotfärbung und wurden nicht weiter untersucht.

Die amorphen Fraktionen 17—26 wurden vereinigt (118 mg) und ebenfalls mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Das erhaltene Acetatgemisch (126 mg) gab nach Chromatographie zwei krist. Stoffe in sehr kleiner Menge. Der erste zeigte Smp. 165—168°, *Legal*-Reaktion: negativ, Reduktionsprobe mit *Fehling*'scher Lösung ebenfalls negativ. Der zweite zeigte Smp. 248—252°, *Legal*-Reaktion: positiv, Tetranitromethan-Probe: stark positiv (gelb). Beide wurden nicht weiter untersucht.

Untersuchung der Chloroform- und Chloroform-Alkohol-Extrakte. Die 170 mg Chloroformextrakt aus erster Verseifung gaben aus Äther-Petroläther, dann aus Methanol-Äther 44 mg  $\alpha$ -L-Thevetose-monoacetat (XI) vom Smp. 130—132°. Die 185 mg Chloroform-Alkohol-(4:1)-Extrakt gaben aus Methanol-Äther noch 60 mg  $\alpha$ -L-Thevetose-monoacetat (XI) vom Smp. 130—132°. Der Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt gab keine Kristalle.

Die Mutterlaugen und amorphen Anteile dieser Kristalle wurden mit den amorph gebliebenen Chloroform- und Chloroform-Alkohol-Extrakten der zweiten Verseifung vereinigt. Dieses Material (350 mg) zeigte positive *Legal*-Reaktion und wurde mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Das rohe Acetat (430 mg) wurde chromatographiert und gab dann noch wenig eines Gemisches von  $\alpha$ - und  $\beta$ -L-Thevetose-triacetat vom Smp. 90—120°. Andere Kristalle liessen sich nicht erhalten.

*Zweiter Versuch.* 500 mg Digitoxigenin wurden genau gleich wie im ersten Versuch umgesetzt, nur wurde die Verseifung des Rohproduktes mit  $\text{KHCO}_3$  10 Tage lang durchgeführt. Erhalten wurden:

880 mg Ätherextrakt  
130 mg Chloroformextrakt  
145 mg Chloroform-Alkohol-(4:1)-Extrakt.

Trennung des Ätherextrakts. Die 880 mg Material gaben aus Äther-Petroläther zunächst 5 mg  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenon (XVIII) vom Smp. 260—275° (Zers.). Die Mutterlauge (870 mg) wurde bei diesem Versuch direkt mit 8 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 6 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 15 Std. bei 32° acetyliert. Übliche Aufarbeitung gab 880 mg Rohprodukt, das an 30 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographisch in 13 Fraktionen aufgetrennt wurde.

Die ersten 4 mit Benzol und Benzol-Chloroform (4:1) erhaltenen Fraktionen (zusammen 167 mg) lieferten nur Spuren von Kristallen (Smp. 230—260°), die nicht weiter untersucht wurden.

Die Fraktionen 5—7 (zusammen 417 mg, eluiert mit Benzol-Chloroform (7:3) und (3:2)) stellten Gemische dar, aus denen sich 3 Stoffe isolieren liessen:

1. 27 mg rohes (10 mg reines)  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenon (XVIII) vom Smp. 270—280° (Zers.) als in Aceton schwerst löslicher Anteil.

<sup>1</sup>) Es ist nicht ausgeschlossen, dass ein Monoacetat vorlag, siehe weiter unten.

2. 26 mg „Geninacetat“ (XIX) vom Smp. 208—214°. Grobe Spiesse aus Aceton-Äther, leicht löslich in Aceton.

3. 26 mg reines  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenin- $\beta$ -L-thevetosid-diacetat (XVII) vom Smp. 212—216° (farblose Nadeln aus wenig Aceton mit viel Äther) sowie 13 mg etwas weniger reine Kristalle vom Smp. 217—222°.

Fraktion 8 (65 mg, eluiert mit Benzol-Chloroform (3:2)) gab nur Spuren von Kristallen mit Doppel-Smp. 160—165°/250—260° (*Legal*-Reaktion sowie Tetranitromethan-Probe positiv), die nicht weiter untersucht wurde.

Fraktion 9 (38 mg), eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1) blieb amorph.

Die Fraktionen 10—12 (zusammen 105 mg, eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1) und (3:7)) gaben aus Äther, dann aus wenig Aceton mit viel Äther 23 mg Nebenprodukt XX; farblose, zu Drusen vereinigte Spiesse vom Smp. 170—172°.

Fraktion 13 (15 mg, eluiert mit Chloroform) blieb amorph.

Untersuchung des Chloroformextrakts. Der Chloroformextrakt (130 mg) kristallisierte nicht und wurde acetyliert. Das Acetat (150 mg) gab nach Chromatographie wenig eines Gemisches von  $\alpha$ - und  $\beta$ -L-Thevetose-triacetat vom Smp. 110—118°. Eine weitere Fraktion gab aus Äther-Petroläther wenig Nadeln vom Smp. 212—230°. Ferner wurden aus einer andern Fraktion aus Äther-Petroläther wenig Körner vom Smp. 150—180° erhalten. Diese zwei Nebenprodukte wurden nicht untersucht.

Untersuchung des Chloroform-Alkohol-(4:1)-Extrakts. Die 145 mg Material gaben aus Äther 70 mg reines  $\alpha$ -L-Thevetose-monoacetat (XI) vom Smp. 130—132°.

#### $\beta$ -Anhydro-digitoxigenon (XVIII).

Aus Methanol grobe Körner, aus Chloroform-Äther federförmige Kristalle, Smp. 270—280° (Zers.);  $[\alpha]_D^{19} = -8,8^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,850$  in Chloroform)<sup>1</sup>). 8,608 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = -0,075^\circ \pm 0,02^\circ$ .

2,672 mg Subst. gaben 7,57 mg CO<sub>2</sub> und 2,05 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (354,47) Ber. C 77,93 H 8,53% Gef. C 77,31 H 8,59%

*Legal*-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Probe: positiv (gelb), Zuckerverprüfung: negativ. Farbreaktion mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: blassgelb (5'), weinrot (1 Std.), blass violett (1½ Std.). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei ca. 215 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,22$ ) und eine Inflexion bei ca. 270—290 m $\mu$  ( $\log \epsilon =$  ca. 1,4—1,5). Der Stoff war leicht löslich in Chloroform, schwer in Methanol und Aceton, sehr schwer löslich in Äther und Wasser.

#### „Geninacetat“ (XIX).

Aus Aceton-Äther farblose, grobe, zu Drusen vereinigte Spiesse, Smp. 208—214°;  $[\alpha]_D^{18} = +33,4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9346$  in Chloroform) (Präparat aus zweitem Versuch);  $[\alpha]_D^{16} = +31,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9134$  in Chloroform) (aus erstem Versuch). 9,465 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = +0,312^\circ \pm 0,02^\circ$ . 9,250 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,285^\circ \pm 0,02^\circ$ .

3,220 mg Subst. gaben 8,496 mg CO<sub>2</sub> und 2,456 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> (416,54) Ber. C 72,08 H 8,73% Gef. C 72,00 H 8,53%<sup>2</sup>)

*Legal*-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Probe: positiv (gelb)!, Zuckernachweis: negativ; Farbreaktion mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: gelb (1'), weinrot (40'), violett (1—2 Std.). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei ca. 217 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,27$ , ber. auf C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>). Der Stoff war leicht löslich in Chloroform und Aceton, schwer löslich in Äther.

<sup>1</sup>) *Smith*<sup>1</sup>) fand für  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenon Smp. 281° und  $[\alpha]_D^{20} = -10,0^\circ$  ( $c = 1,22$  in Chloroform).

<sup>2</sup>) Die Analyse passt somit auf Digitoxigenin-acetat (IV). Dieses zeigt aber eine um 10° tiefere Drehung und gibt mit Tetranitromethan keine Färbung. Möglicherweise war das isolierte „Geninacetat“ aber nicht ganz einheitlich.

$\beta$ -Anhydro-digitoxigenin- $\beta$ -L-thevetosid oder Monoacetat (XVI).

Nach dreimaligem Umkrist. aus Methanol farblose Blättchen, Smp. 260—270° (Zers.);  $[\alpha]_D^{17} = +14,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,038$  in Chloroform). 10,513 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +0,151^\circ \pm 0,02^\circ$ .

3,151 mg Subst. gaben 7,99 mg CO<sub>2</sub> und 2,33 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub> (516,65) Ber. C 69,74 H 8,58%

C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>8</sub> (558,69) „ „ 68,79 „ 8,29% Gef. C 69,20 H 8,28%

Die noch vorhandene Substanzmenge reichte für eine Wiederholung der Verbrennung sowie eine Acetylbestimmung nicht mehr aus. *Legal*-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Probe: positiv (gelb), Zuckernachweis: positiv, Farbreaktion mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: gelb (im ersten Moment), braun (30'), grauviolett (1—2 Std.). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei ca. 213 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,20$ ) und ein weiteres bei 337,5 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 1,37$ ) mit einem Minimum bei 305 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 1,2$ ) (berechnet auf Mol.-Gew. 516,65). Die Substanz war leicht löslich in Chloroform, schwer löslich in kaltem, merklich in warmem Methanol, praktisch unlöslich in Äther.

 $\beta$ -Anhydro-digitoxigenin- $\beta$ -L-thevetosid-diacetat (XVII).

Dieses Produkt wurde aus Kristallmutterlaugen von XVI (erster Versuch) bereitet sowie im zweiten Versuch direkt isoliert. Beide Präparate waren nach Mischprobe, spez. Drehung und Farbreaktion mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> identisch. Aus wenig Aceton mit viel Äther farblose Nadeln, Smp. 212—216°;  $[\alpha]_D^{19} = +15,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9557$  in Chloroform). 9,678 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +0,149^\circ \pm 0,02^\circ$ .

3,838 mg Subst. gaben 9,580 mg CO<sub>2</sub> und 2,842 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

3,843 mg Subst. verbr. 1,884 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Zeisel-Vieböck)

7,492 mg Subst. verbr. 0,634 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> (23,2°; 730 Torr) (Hydrierung mit Pt in Eisessig während 6 Std. (A.P.).

C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>O<sub>9</sub> (600,72) Ber. C 67,98 H 8,05 —OCH<sub>3</sub> 5,17% D.Z. = 2

Gef. „ 68,12 „ 8,29 „ 5,07% D.Z. = 2,01

*Legal*-Reaktion: positiv (rot), Tetranitromethan-Reaktion: positiv (gelb), Farbreaktion mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: gelb (5'), violett (1—2 Std.). Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei ca. 215 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,24$ ) ohne zweites Maximum im langwelligeren Teil. Der Stoff war leicht löslich in Chloroform und Aceton, schwer löslich in kaltem, merklich in warmem Äther.

## Nebenprodukt XX.

Dieser Stoff wurde nur in kleiner Menge aus dem zweiten Versuch erhalten. Aus wenig Aceton mit viel Äther farblose, zu Drusen vereinigt Spiesse, Smp. 170—172°;  $[\alpha]_D^{21} = +84,9^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,6007$  in Chloroform). 6,083 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{21} = +0,510^\circ \pm 0,02^\circ$ .

*Legal*-Reaktion: negativ; Tetranitromethan-Reaktion: negativ, Farbreaktion mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: olivgrün (5—60'). Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte bei 217 m $\mu$  kein Maximum, sondern nur bis 210 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 2,44$ ) ansteigende Endabsorption. Auf eine Analyse musste wegen Substanzmangel verzichtet werden. Der Stoff war leicht löslich in Chloroform und Aceton, schwer löslich in Äther<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Das Vorliegen von Iso-digitoxigenin-acetat fällt ausser Betracht. Dieses zeigt Smp. 243°<sup>c</sup>) bzw. Smp. 252—254°;  $[\alpha]_D^{17} = 0^\circ$  (in Chloroform) (N. M. Shah, K. Meyer & T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 24, 113 (1949)).

$\alpha$ -L-Thevetose-monoacetat (XI).

Aus Methanol-Äther farblose Prismen, Smp. 130—132°. Zur Drehung wurde 2 Std. bei 50° und 0,01 Torr getrocknet;  $[\alpha]_D^{20} = -106,0^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,0354$  in Methanol). 10,485 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{20} = -1,097^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Zur Analyse 24 Std. bei 0,01 Torr und 20° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet, Schweinchen.

4,176 mg Subst. gaben 7,500 mg CO<sub>2</sub> und 2,710 mg H<sub>2</sub>O (OAB)  
 3,398 mg Subst. verbr. 4,338 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Zeisel-Vieböck*) (OAB)  
 C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (220,22) Ber. C 49,08 H 7,32 —OCH<sub>3</sub> 14,09%  
 Gef. „ 49,01 „ 7,26 „ 13,21%

*Legal-Reaktion*: negativ, Reduktions-Probe mit *Fehling'scher* Lösung: stark positiv. Der Stoff ist leicht löslich in Chloroform und Methanol, schwer in kaltem, merklich in siedendem Äther.

Acetylierung mit Pyridin-Acetanhydrid. 20 mg  $\alpha$ -L-Thevetose-monoacetat (XI) wurden mit 0,3 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 0,2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 15 Std. bei 32° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 28 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 14 mg Nadeln, Smp. 106—107°;  $[\alpha]_D^{19} = -117,0^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,7002$  in Chloroform<sup>1)</sup>). 7,091 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = -0,819^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Zur Analyse wurde 24 Std. bei 0,01 Torr und 20° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

3,670 mg Subst. gaben 6,944 mg CO<sub>2</sub> und 2,170 mg H<sub>2</sub>O (OAB)  
 3,576 mg Subst. verbr. 3,092 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Zeisel-Vieböck*) (OAB)  
 C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub> (304,29) Ber. C 51,30 H 6,62 —OCH<sub>3</sub> 10,20%  
 Gef. „ 51,64 „ 6,62 „ 8,94%

## Umsetzung von D-Thevetose mit HCl in Methanol.

3 g trockene D-Thevetose<sup>a)</sup> vom Smp. 108—112° wurden mit 50 cm<sup>3</sup> 3-proz. HCl in Methanol 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Die hellgelbe Lösung wurde mit Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert und dann durch ein mit Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gedichtetes Filter genutscht. Das Filtrat hinterliess beim Eindampfen 3,3 g Sirup, der *Fehling'sche* Lösung nicht reduzierte.

0,56 g dieses Sirups wurden an 15 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die erste mit Benzol-Äther-(4:1) eluierte Fraktion (70 mg) gab aus Äther-Petroläther 15 mg fast reines  $\alpha$ -Methyl-D-thevetosid (XXVII), Smp. 85—87°;  $[\alpha]_D^{21} = +157,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,8887$  in Methanol).

Die zweite mit Benzol-Äther-(4:1) eluierte Fraktion (75 mg) gab aus Äther-Petroläther 40 mg Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methyl-D-thevetosid, Smp. 76—78°;  $[\alpha]_D^{20} = +122,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,316$  in Methanol).

Die folgenden mit Benzol-Äther von 20—70% Äthergehalt, dann mit reinem Äther sowie Äther-Chloroform (von 20—50% Chloroformgehalt) eluierten Fraktionen (insgesamt 256 mg) gaben aus Äther-Petroläther 100 mg rohes  $\alpha, \beta$ -Methyl-D-thevetosid (XXXI) Smp. 84—87°;  $[\alpha]_D^{17} = +58,7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9677$  in Methanol).

Die weiteren mit Äther-Chloroform (1:1)—(3:7), reinem Chloroform und Chloroform-Methanol-(5:1) eluierten Fraktionen gaben zusammen 139 mg Material, das nicht kristallisierte.

Nun wurde die Hauptmenge des Rohproduktes (2,74 g) in abs. Äther gelöst, mit Petroläther nicht ganz bis zur Trübung versetzt und mit  $\alpha$ -Methyl-D-thevetosid angeimpft, worauf sofort Kristallisation eintrat. Erhalten wurden 740 mg Nadelbüschel vom Smp. 74—80°, die sich als nicht ganz reines  $\alpha, \beta$ -Methyl-D-thevetosid (XXXI) erwiesen.

<sup>1)</sup> Nach *Frèrejacque & Hasenfratz*<sup>1)</sup> zeigt  $\alpha$ -L-Thevetose-triacetat (VIII) Smp. 103—104° (unkorr.) und  $[\alpha]_D = -113^\circ$  (in Methanol).

Die verbleibenden Mutterlaugen (2,0 g) wurden an 30 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  wie bei der Vorprobe chromatographiert, worauf noch 170 mg fast reines  $\alpha$ -Methyl-D-thevetosid (XXVII), 240 mg rohes  $\alpha, \beta$ -Methyl-D-thevetosid (XXXI) und 60 mg eines Kristallgemisches von XXVII und XXXI resultierten. Totalausbeute 0,185 g  $\alpha$ -Derivat (XXVII), 1,08 g  $\alpha, \beta$ -Derivat (XXXI) und 0,10 g Gemische von XXVII und XXXI, insgesamt 1,365 g (42,1%) Kristalle.

$\alpha$ -Methyl-D-thevetosid (XXVII).

Aus Äther-Petroläther farblose Nadeln, Smp. 86—87°;  $[\alpha]_D^{17} = +162,00 \pm 1^0$  ( $c = 1,587$  in Methanol) bzw.  $[\alpha]_D^{17} = +148,30 \pm 2^0$  ( $c = 0,9144$  in Wasser) (Trocknung 2 Std. bei 40° und 0,01 Torr). 16,070 mg Subst. zu 1,0127  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +2,57^0 \pm 0,02^0$  bzw. 9,260 mg Subst. zu 1,0127  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +1,36^0 \pm 0,02^0$ .

Trocknung zur Analyse: 24 Std. bei 12 Torr und 24° über  $\text{P}_2\text{O}_5$ , Einwaage im Schweinchen. Gewichtsverlust 4,99%.

4,003 mg Subst. gaben 7,293 mg  $\text{CO}_2$  und 3,008 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (OAB)

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$  (192,21) Ber. C 49,99 H 8,39% Gef. C 49,72 H 8,41%

Das Glykosid ist hygroskopisch, leicht löslich in Wasser, Methanol und Äther, praktisch unlöslich in Petroläther.

$\alpha$ -Methyl-D-thevetosid-diacetat (XXVIII). 80 mg reines  $\alpha$ -Methyl-D-thevetosid (XXVII) wurden in 3  $\text{cm}^3$  abs. Pyridin und 2  $\text{cm}^3$  Acetanhydrid 15 Std. bei 32° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 105 mg krist. Rohprodukt. Aus Petroläther durch Einengen 90 mg farblose Nadeln, Smp. 98—99°;  $[\alpha]_D^{17} = +144,6^0 \pm 2^0$  ( $c = 0,8991$  in Chloroform (Trocknung 2 Std. bei 0,01 Torr und 40°)). 9,105 mg Subst. zu 1,0127  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +1,30^0 \pm 0,02^0$ .

Trocknung zur Analyse: 24 Std. bei 12 Torr und 23° über  $\text{P}_2\text{O}_5$ , Einwaage im Schweinchen. Gewichtsverlust 1,2%.

3,727 mg Subst. gaben 7,130 mg  $\text{CO}_2$  und 2,440 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (OAB)

2,782 mg Subst. verbr. 6,109  $\text{cm}^3$  0,02-n.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (Zeisel-Vieböck) (OAB)

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_7$  (276,28) Ber. C 52,16 H 7,30  $-\text{OCH}_3$  22,46%  
Gef. „ 52,21 „ 7,33 „ 22,72%

Der Stoff ist leicht löslich in Chloroform, Methanol und Äther, gut löslich in warmem, schwer in kaltem Petroläther.

$\alpha, \beta$ -Methyl-D-thevetosid (XXXI) (Äquimolares Gemisch).

Aus Äther-Petroläther farblose Nadeln, Smp. 86—87°;  $[\alpha]_D^{17} = +57,9^0 \pm 2^0$  ( $c = 0,948$  in Methanol), bzw.  $[\alpha]_D^{18} = +51,6^0 \pm 2^0$  ( $c = 0,8527$  in Wasser) (Trocknung 2 Std. bei 0,01 Torr und 40°). 9,600 mg Subst. zu 1,0127  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +0,549^0 \pm 0,02^0$  bzw. 8,635 mg Subst. zu 1,0127  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = +0,44^0 \pm 0,02^0$ .

Der Stoff zeigt fast gleiche Löslichkeitseigenschaften wie das reine  $\alpha$ -Methyl-D-thevetosid (XXVII) (siehe oben).

Trennung von  $\alpha, \beta$ -Methyl-D-thevetosid (XXXI).

340 mg  $\alpha, \beta$ -Methyl-D-thevetosid (XXXI) wurden in 3  $\text{cm}^3$  abs. Pyridin und 2  $\text{cm}^3$  Acetanhydrid 15 Std. bei 32° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 530 mg farbloses krist. Rohprodukt. Dieses gab aus Äther durch Einengen zunächst 210 mg rohes  $\beta$ -Methyl-D-thevetosid-diacetat (XXX) in Rhomboedern vom Smp. 150—160°. Die Mutterlauge lieferte aus Petroläther durch Einengen noch 210 mg rohes  $\alpha$ -Methyl-D-thevetosid-diacetat (XXVIII) in Nadeln vom Smp. 80—92°, die nach mehrmaligem Umkristallisieren 150 mg reines Acetat vom Smp. 98—99° (Mischprobe ebenso) lieferten.

$\beta$ -Methyl-D-thevetosid-diacetat (XXX).

Aus Äther Rhomboeder, Smp. 161—162°;  $[\alpha]_D^{17} = -26,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,035$  in Chloroform) (Trocknung 1½ Std. bei 0,01 Torr und 60°). 10,485 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = -0,272^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

Trocknung zur Analyse: 48 Std. bei 12 Torr und 20° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

3,416 mg Subst. gaben 6,530 mg CO<sub>2</sub> und 2,260 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

3,510 mg Subst. verbr. 7,708 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Zeisel-Vieböck) (OAB)

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub> (276,28) Ber. C 52,16 H 7,30 —OCH<sub>3</sub> 22,46%

Gef. „ 52,17 „ 7,40 „ 22,72%

Die Substanz ist gut löslich in Chloroform und Methanol, schwer in kaltem Äther, sehr schwer in Petroläther.

 $\beta$ -Methyl-D-thevetosid (XXIX).

100 mg reines  $\beta$ -Methyl-D-thevetosid-diacetat (XXX) vom Smp. 160—162° wurden in 5 cm<sup>3</sup> abs. Methanol gelöst, mit 0,2 cm<sup>3</sup> frisch bereiteter 0,45-n. Ba-methylatlösung versetzt und 40 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei 0° stehengelassen. Die Lösung war noch leicht alkalisch, sie wurde mit CO<sub>2</sub> neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Es wurde in warmem Äther aufgenommen. Die filtrierte Lösung gab beim Eindampfen 70 mg Rohprodukt. Aus Äther durch Einengen 50 mg farblose Nadeln, Smp. 116—117°;  $[\alpha]_D^{17} = -42,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,965$  in Methanol), bzw.  $[\alpha]_D^{19} = -43,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,005$  in Wasser) (Trocknung 2 Std. bei 0,01 Torr und 40°). 9,773 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = -0,406^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$  bzw. 10,180 mg Subst. zu 1,0127 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = -0,441^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

Trocknung zur Analyse: 24 Std. bei 14 Torr und 20° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

3,530 mg Subst. gaben 6,459 mg CO<sub>2</sub> und 2,625 mg H<sub>2</sub>O (A.P.)

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (192,21) Ber. C 49,99 H 8,39% Gef. C 49,93 H 8,32%

Der Stoff ist im Gegensatz zum  $\alpha$ -Derivat (XXVII) kaum hygroskopisch. Er ist leicht löslich in Wasser, Methanol. In warmem Äther ist er merklich löslich, wenig in kaltem und fast unlöslich in Petroläther.

## Hydrolyseversuche.

Ausführung: 5 mg Substanz in 0,5 cm<sup>3</sup> 0,05-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden im Reagensglas 1 Std. auf 80° erwärmt. Hierauf wurde mit 1 Tropfen 2-n. NaOH neutralisiert, mit 1 cm<sup>3</sup> Fehling'scher Lösung versetzt, 1 Min. zum Sieden erhitzt und anschliessend ruhig stehen gelassen. Das Resultat wurde nach ca. 1 Std. beurteilt. Es ergaben sich folgende Resultate.

Substanz	Reduktionswirkung
$\alpha$ -Methyl-D-galactopyranosid. . . . .	sehr schwach
$\beta$ -Methyl-D-galactopyranosid . . . . .	sehr schwach
$\beta$ -Methyl-D-galacto-furanosid . . . . .	fast vollständig
$\alpha$ -Methyl-D-thevetosid (XXVII) . . . . .	äusserst schwach
$\beta$ -Methyl-D-thevetosid (XXIX) . . . . .	äusserst schwach

Bei XXVII und XXIX liegen demnach Pyranoside vor.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel, Leitung E. Thommen (OAB), bei Frau Dr. M. Sobotka und Herrn Dr. E. Wiesberger Graz (S. W.), bei Herrn A. Peisker, Brugg (A. P.).

## Zusammenfassung.

Umsetzung von Digitoxigenin (III) mit amorpher Acetobrom-D-thevetose in Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  lieferte neben anderen Stoffen in 28,4% Ausbeute Digitoxigenin- $\beta$ -D-thevetosid-diacetat (XIII), das sich mit dem von *Frèrejacque & Hasenfratz* aus *Adenium Honghel* isolierten Honghelin-diacetat als identisch erwies. Verseifung mit  $\text{KHCO}_3$  in wässrigem Methanol gab ein Monoacetat, während mit Barium-methylat in Methanol in schlechter Ausbeute freies Honghelin erhalten werden konnte.

Umsetzung von Digitoxigenin (III) mit amorpher Acetobrom-L-thevetose unter gleichen Bedingungen gab ein Stoffgemisch, aus dem sich  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenon (XVIII), ein nicht sicher identifiziertes „Geninacetat“ und ausser Spuren anderer krist. Nebenprodukte ein krist. Stoff isolieren liess, dem nach Analyse und Eigenschaften die Formel eines  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenin- $\beta$ -L-thevetosids oder eines Monoacetats desselben (XVI) zukommt. Er liess sich durch sein krist. Diacetat (XVII) charakterisieren. Das intakte Digitoxigenin- $\beta$ -L-thevetosid liess sich weder in freier Form noch als Acetat fassen. Die Isolierung der genannten Anhydroverbindung spricht aber dafür, dass es entstanden ist und vielleicht wegen geringer Kristallisationstendenz der Isolierung entgangen ist. Neriifolin, das ein Digitoxigenin- $\alpha$ -L-thevetosid darstellt und sowohl in freier wie in acetylierter Form gut krist., wurde nicht aufgefunden und dürfte daher kaum in merklichen Mengen gebildet worden sein.

Die Synthese von  $\alpha$ -Methyl-D-thevetosid- $\langle 1,5 \rangle$  und  $\beta$ -Methyl-D-thevetosid- $\langle 1,5 \rangle$  sowie ihrer Diacetate wird beschrieben. Alle vier Stoffe liessen sich in Kristallen gewinnen. Sie wurden zur Berechnung von molekularen Drehungswerten der in dieser Arbeit teilsynthetisch bereiteten Glykoside benutzt. Ein Mischkristallisat aus gleichen Mengen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methyl-D-thevetosid, das einen konstanten Smp. aufwies, liess sich durch Kristallisation nicht trennen, dagegen nach Acetylierung.

Pharmazeutische Anstalt und Organisch-chemische Anstalt  
der Universität Basel.

---