

49. Christyosid (Substanz Nr. 764).

Glykoside und Aglykone, 106. Mitteilung¹⁾ 2)

von O. Schindler und T. Reichstein.

(6. I. 53.)

Aus den Samen von *Strophanthus speciosus* (*Ward et Harv.*) *Reber*, der nach *Pichon*³⁾ besser als *Christya speciosa* zu bezeichnen ist, wurde neben Strosopesid ein krist. Glykosid isoliert und provisorisch als Substanz Nr. 764 bezeichnet^{c)}. In sehr kleiner Menge erhielten wir denselben Stoff^{d)} von *Strophanthus boivini* *Baill.*, der von *Pichon*³⁾ ebenfalls in eine neue Gattung eingereiht wurde und danach als *Roupellina boivini* *Pichon* zu benennen ist. Da Substanz Nr. 764 ein neues Glykosid darstellt, das zuerst aus *Christya speciosa* erhalten wurde und besonders reichlich darin vorkommt, nennen wir es Christyosid. Hier wird über seine Struktur berichtet.

Die Analysen von Christyosid passten auf die Formel $C_{30}H_{44-46}O_9$ mit einer Methoxygruppe^{e)}. Von dieser hat sich die wasserstoffärmere als richtig erwiesen. Das UV.-Absorptionsspektrum^{c)} (vgl. Kurve A, die mit dem alten Präparat erhalten wurde) machte die Anwesenheit einer Carbonylgruppe wahrscheinlich, obgleich bei ca. 300 $m\mu$ nur eine Schulter und kein eigentliches Maximum sichtbar war^{d)}. Da Christyosid bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion⁵⁾ keine Färbung gab, wurde die Spaltung mit HCl in Aceton nach der Methode von *Mannich & Siewert*⁶⁾ durchgeführt, die auch hier recht gut glückte. Aus den dabei erhaltenen wasserlöslichen Anteilen konnte der Zucker in Kristallen isoliert werden. Er war nach Smp., Drehung und Mischprobe mit D-Digitalose (II) identisch. Zur Charakterisierung wurde daraus noch das krist. D-Digitalonsäurelacton (I) bereitet.

Die chloroformlöslichen Anteile der *Mannich*-Spaltung waren ein Gemisch. Nach Chromatographie liess sich als einziger reiner kristallisierter Bestandteil in 50% Ausbeute ein zuckerfreier Stoff isolieren, dessen Analysen auf die Formel $C_{23}H_{30}O_5$ passten, während aus Christyosid $C_{30}H_{44-46}O_9$ unter Abspaltung der Digitalose ein Genin

1) 105. Mitteilung: *H. Hegedüs, Ch. Tamm & T. Reichstein*, *Helv.* **36**, 357 (1953).

2) Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe bei den Formeln.

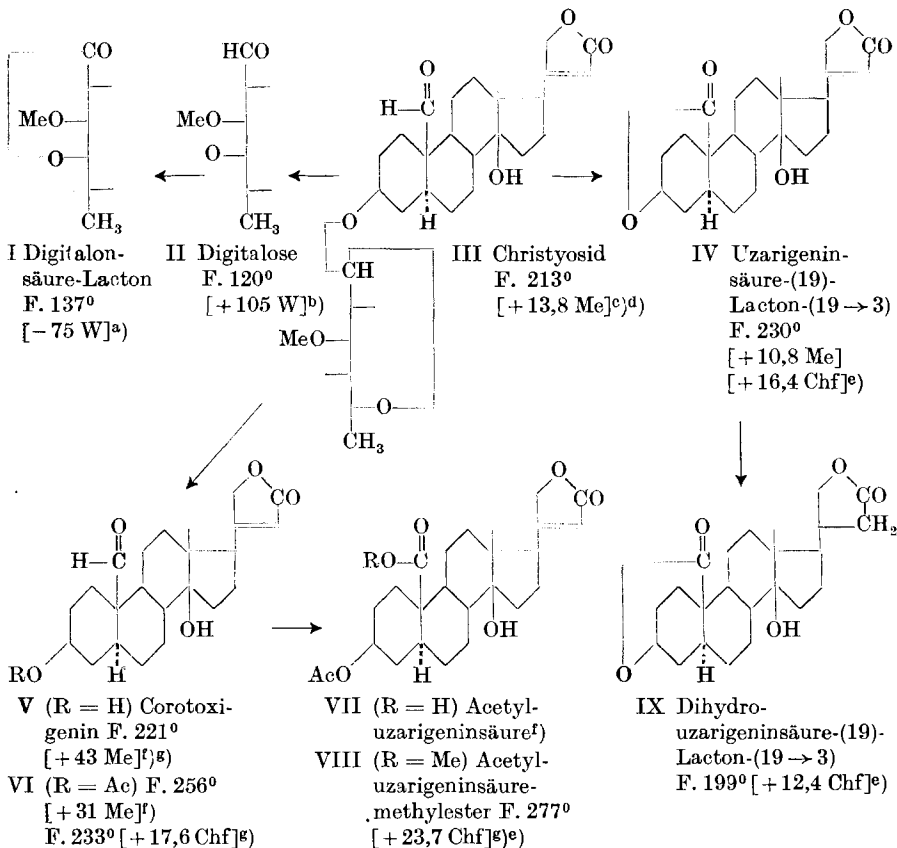
3) *M. Pichon*, Classification des Apocynacées: XXV, Echitoidées; in *Mém. n. sér. B*, I 50 et 62 (1950).

4) Eine neue Aufnahme mit demselben Präparat gab eine genau gleiche Kurve. Kleine Spuren von 16-Anhydro-strosopesid oder andere Verunreinigungen, die zwischen 270 und 290 $m\mu$ stark absorbieren, können einen solchen Kurvenverlauf bedingen.

5) Ausführung nach *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 883 (1948).

6) *C. Mannich & G. Siewert*, *B.* **75**, 737 (1942).

$C_{23}H_{32-34}O_5$ zu erwarten gewesen wäre. Der Stoff liess sich auffallenderweise nicht acetylieren und war gegen CrO_3 in Eisessig bei 20° beständig, enthielt somit keine sekundäre HO-Gruppe. Auch die Carbonylgruppe war verschwunden, denn im UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Kurve B) war eine solche nicht mehr sichtbar. Ganz analoge Resultate wurden kürzlich bei der *Mannich*-Spaltung von Gofrusid erhalten^{e)}, das als Glykosid des Corotoxigenins (V) erkannt wurde. An



Ac = CH_3CO- , Me = CH_3- . Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Chf = Chloroform, Me = Methanol, W = Wasser.

a) H. Kiliari, Arch. Pharmaz. **230**, 250 (1892); B. **25**, 216 (1892); **31**, 2454 (1898); **38**, 3621 (1905).

b) J. D. Lamb & S. Smith, Soc. **1936**, 442.

c) J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 666 (1950).

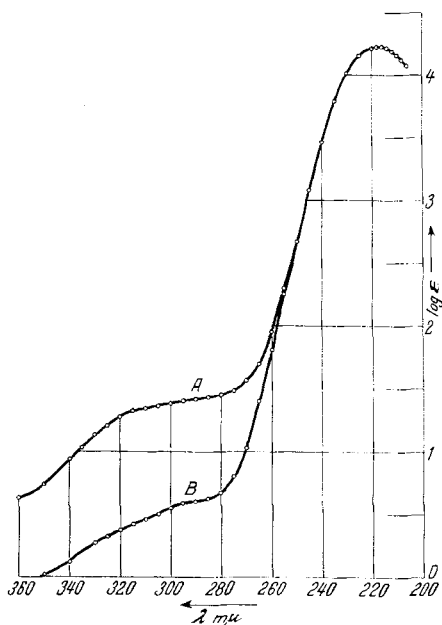
d) O. Schindler & T. Reichstein, Helv. **35**, 673 (1952).

e) A. Hunger & T. Reichstein, Helv. **35**, 1073 (1952).

f) A. Stoll, A. Pereira & J. Renz, Helv. **32**, 293 (1949).

g) O. Schindler & T. Reichstein, Helv. **35**, 730 (1952).

Stelle von Corotoxigenin (V) entstand durch Luftoxydation vorwiegend das Uzarigeninsäure-(19)-Lacton-(19 → 3) (IV). Der Vergleich ergab, dass hier dieselbe Reaktion erfolgt war. Der genannte Stoff $C_{23}H_{30}O_5$ war mit dem Dilacton IV identisch. Zur Charakterisierung wurde noch das Dihydroderivat (IX) bereitet. — Christyosid sollte demnach die Formel III besitzen und ein D-Digitalosid des Corotoxigenins (V) darstellen. Bei der *Mannich*-Spaltung von Gofrusid wurde neben viel Dilacton (IV) auch eine kleine Menge Corotoxigenin (V) isoliert, und erheblich mehr davon entstand, als die Spaltung unter Ausschluss von Sauerstoff durchgeführt wurde. Zur Sicherung der Formel III für Christyosid bemühten wir uns daher zunächst, aus den Mutterlaugen des Dilactons (IV) auch etwas Corotoxigenin (V) zu isolieren. Es gelang jedoch nicht, reine Kristalle zu erhalten. Da für eine Wiederholung der *Mannich*-Spaltung unter O_2 -Ausschluss kein Material mehr vorhanden war, haben wir einen indirekten Nachweis durchgeführt. Die tiefschmelzenden Kristallgemische (aus den Mutterlaugen des Dilactons IV), in denen das Corotoxigenin (V) sich befinden musste,



UV.-Absorptionsspektren in Alkohol¹⁾.

Kurve A: Christyosid (III); Maximum bei $217\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,22$ und Schulter bei ca. $300\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,42$, berechnet auf $C_{30}H_{44}O_9$ (548,7).

Kurve B: Uzarigeninsäure-(19)-Lacton-(19 → 3) (IV); Maximum bei $217\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,22$, berechnet auf $C_{23}H_{30}O_5$.

¹⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller in einem Beckman-Spektrophotometer Modell DU.

wurden acetyliert und das rohe Acetat mit CrO_3 mild oxydiert. Das Dilacton IV bleibt dabei unverändert, während Corotoxigenin (V) über sein Acetat VI in Acetyl-uzarigeninsäure-(19) (VII) übergeht. Tatsächlich gelang es nach dieser Behandlung, neben viel unverändertem Neutralstoff (IV) etwa 10 % Säure zu erhalten, die einen krist. Methylester lieferte. Dieser war nach Mischprobe identisch mit Acetyl-uzarigeninsäure-(19)-methylester (VIII). Damit ist gezeigt, dass auch Christyosid mit HCl in Aceton etwas Corotoxigenin liefert. Die Formel III kann als bewiesen gelten. In Übereinstimmung mit dieser Formel III nahm Christyosid bei der Hydrierung mit Pt in Eisessig unter energischen Bedingungen ca. zwei Mol Wasserstoff auf. Aus den molaren Drehungen lässt sich nach *Klyne*¹⁾ die Verknüpfung des Aglykons mit dem Zucker berechnen.

	$[\text{M}]_D$
Christyosid (III) gef.	+ 76° ± 11° (Methanol) ^c d)
Corotoxigenin (V) gef.	+ 167° ± 8° (Methanol) ^e g)
Differenz = Drehungsbeitrag des Zuckeranteils ber.	- 91° ± 19°

Unreines α -Methyl-D-digitalosid zeigte $[\text{M}]_D = +243^\circ \pm 6^\circ$ (Aceton)²⁾.

Unreines β -Methyl-D-digitalosid zeigte $[\text{M}]_D = -5^\circ \pm 2^\circ$ (Methanol)³⁾.

Es kommt daher nur die β -glykosidische Verknüpfung in Frage, wie dies in Formel III zum Ausdruck gebracht wurde.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Bleek bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze in benützter Ausführung bis 200° ca. ± 2°, darüber ca. ± 3°. Die Substanzproben zur Bestimmung der spez. Drehung wurden 45 Min. bei 0,01 Torr und 60° getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform-Äther (1:3)⁴⁾, Waschen mit 2-n. HCl (bei CrO_3 -Oxydation mit 2-n. H_2SO_4), 2-n. Na_2CO_3 und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen. Die Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode⁵⁾ ausgeführt. Das dazu benützte Al_2O_3 wurde ohne Anwendung von Säure von Alkali befreit⁶⁾ und bei 180° reaktiviert. Ausführung der Zuckerprüfung⁷⁾.

Saure Hydrolyse von Christyosid III. 480 mg Christyosid (III) vom Smp. 212–213° aus *Christya speciosa* (= *Strophanthus speciosus*) wurden in 60 cm³ Aceton warm gelöst. Nach Abkühlen auf 18° wurden 0,6 cm³ konz. HCl zugegeben und die klare Lösung 12½ Tage bei 18° stehengelassen. Sie färbte sich dabei bräunlichgelb. Dann wurden 20 cm³ Wasser zugesetzt und das Aceton im Vakuum abdestilliert. Die dabei ausfallenden gelbbraunen, harzigen Tropfen wurden durch Zusatz von 20 cm³

1) *W. Klyne*, Proc. Biochem. Soc. 288th Meet., Biochem. J. **47**, xli (1950).

2) *Ch. Tamm*, Helv. **32**, 163 (1949).

3) *F. Reber & T. Reichstein*, Helv. **29**, 343 (1946).

4) Verhältnis der Volumina; dies gilt für alle weiteren Verhältniszahlen.

5) *T. Reichstein & C. W. Shoppee*, Transact. Faraday Soc. **7**, 305 (1949).

6) *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein*, Helv. **27**, 1292 (Fussnote 2) (1944).

7) *P. R. O. Bally, K. Mohr & T. Reichstein*, Helv. **34**, 1740 (1951).

Methanol in Lösung gebracht. Die klare Lösung wurde 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert. Die wässrige Lösung wurde einmal mit 30 cm³ und viermal mit 25 cm³ Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformlösungen der Reihe nach mit 7 cm³ Wasser, 7 cm³ 2-n. Sodalösung und zweimal mit je 7 cm³ Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurden die Chloroformlösungen im Vakuum eingedampft und hinterliessen dabei 364 mg „neutrales Geningemisch“.

Die wässrige Lösung und das erste Waschwasser wurden vereinigt, im Vakuum auf ca. 8 cm³ eingedampft und durch Zusatz von frisch gefälltem, mit Wasser neutral gewaschenem Ag₂CO₃ neutralisiert. Dann wurde filtriert und durch das klare Filtrat bei 0° während 7 Min. ein schwacher Strom H₂S-Gas geleitet. Die dunkelbraun gefärbte Lösung wurde durch ein kleines, mit wenig gewaschener Kohle gedichtetes Filter geklärt und dann im Vakuum eingedampft. Der sirupöse Rückstand wurde in Aceton aufgenommen, filtriert und erneut im Vakuum eingedampft. Nach dem Trocknen bei 0,01 Torr und 50° wog der klare, farblose Zuckersirup 111 mg.

Eine analoge Spaltung von 200 mg Christyosid gab 159 mg neutrales Geningemisch und 51 mg Zuckersirup.

Identifizierung der D-Digitalose (II). 51 mg trockener Zuckersirup gaben aus wenig Aceton-Äther unter H₂O-Ausschluss nach Impfen mit authentischer D-Digitalose aus Strosipesid¹⁾ rasch 36 mg Nadeln, Smp. 104—114°. Umkristallisieren aus Aceton-Äther gab Nadeln, Smp. 122—126°; $[\alpha]_D^{18} = +90,6^\circ$ (10 Min.) $\rightarrow +105,2^\circ$ (16 Std.) $\pm 4^\circ$ (c = 0,5222 in Wasser).

5,295 mg Subst. zu 1,0140 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +0,473^\circ$ (10') $\rightarrow +0,55^\circ$ (16 Std.) $\pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit authentischer D-Digitalose gab keine Smp.-Erniedrigung.

D-Digitalonsäure-Lacton (I). 30 mg Zuckersirup (Mutterlaugen der obigen Kristalle) wurden genau wie früher beschrieben²⁾ oxydiert und gaben 14 mg destilliertes Lacton. Aus Aceton-Äther 8 mg Nadeln, Smp. 129—134°. Die Mischprobe mit authentischem D-Digitalonsäure-Lacton gab keine Smp.-Erniedrigung.

Trennung des neutralen Geningemisches. 364 mg neutrales Geningemisch wurden an 11 g Al₂O₃ chromatographiert. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 40 cm³ der in Tab. I genannten Lösungsmittel.

Tabelle I.

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Menge roh in mg	Habitus bzw. Menge und Smp. der Rohkristalle aus Aceton-Äther
1—2	Benzol-Chloroform (75:25)	4	Plättchen (vieleckig), Smp. 223—225°
3—9	Benzol-Chloroform (50:50)	114	74 mg Blättchen, Smp. 221—239°
10—13	Benzol-Chloroform (20:80)	36	46 mg Blättchen, Smp. 230—242°
14—17	Chloroform	29	
18	Chloroform-Methanol (99:1)	72	
19—22	Chloroform-Methanol (99:1)	25	amorph
23—25	Chloroform-Methanol (98:2)	13	amorph
26	Äthylacetat	4	amorph

¹⁾ O. Schindler & T. Reichstein, Helv. 35, 442 (1952).

²⁾ C. W. Shoppee & T. Reichstein, Helv. 23, 975 (1940).

³⁾ F. Reber & T. Reichstein, Helv. 29, 343 (1946).

Keines der rohen Kristallisate zeigte mit Tetranitromethan Gelbfärbung. Die Zuckerprüfung war bis zu Fraktion 17 negativ. Die Kristalle aus Fraktion 18 gaben eine schwach positive Reaktion, die aber nach Umkristallisieren verschwand.

Die 74 mg Blättchen aus Fr. 3—9 gaben aus Methanol 65 mg Dilacton IV, Smp. 230—240°. Die 46 mg Blättchen aus Fr. 10—13 gaben analog 37 mg Dilacton IV. Die so gereinigten Kristalle waren nach Drehung, Mischprobe und Papierchromatogramm mit den Kristallen aus Fraktion 18 identisch. Ausbeute total 119 mg analysenreines Dilacton IV. Andere reine Kristalle konnten nicht gefasst werden.

Isolierung von Acetyl-uzarigeninsäure-(19)-methylester (VIII) aus Mutterlauge von IV. Die Fraktionen 1—2 der obigen Chromatographie wurden mit den 52 mg kristallinen Mutterlauen vereinigt, die beim Umkristallisieren der Rohkristalle der Fraktionen 3—18 erhalten worden waren¹). Dies Material (56 mg) wurde mit 0,75 cm³ abs. Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 14 Std. bei 18° stehengelassen und anschliessend 1½ Std. auf 60° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 62 mg neutrales Rohprodukt. Dieses wurde in 2 cm³ reinstem Eisessig mit 0,2 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 4 mg CrO₃) versetzt und 3 Std. bei 18° stehengelassen. Dann wurden nochmals 0,2 cm³ derselben CrO₃-Lösung zugegeben und nochmals 3 Std. stehengelassen, worauf noch CrO₃ deutlich nachweisbar war. Es wurde mit 0,2 cm³ Methanol versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 56 mg Neutralstoffe und 5 mg saure Anteile (aus Soda-Auszügen). Die ersteren gaben aus Aceton-Äther 33 mg Dilacton IV vom Smp. 225—235° (Mischprobe).

Die 5 mg Säuren wurden in 0,2 cm³ Methanol bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bestehenden Gelbfärbung versetzt und 5 Min. stehengelassen. Eindampfen gab 5 mg Rückstand. Aus Methanol-Äther 1,5 mg längliche Blättchen, Smp. 272—276°. Die Mischprobe mit Acetyl-uzarigeninsäure-(19)-methylester (VIII) gab keine Smp.-Erniedrigung.

Uzarigeninsäure-(19)-Lacton-(19→3) (IV). Aus Methanol grosse viereckige Blättchen, Smp. 235—247°, nach starkem Verreiben 230—245°; $[\alpha]_D^{22} = +11,70 \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,9736$ in Methanol); $[\alpha]_D^{21} = +18,30 \pm 2,5^{\circ}$ ($c = 0,8797$ in Chloroform).

9,84 mg Subst. zu 1,0140 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +0,114^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

8,92 mg Subst. zu 1,0140 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,161^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Trocknung zur Analyse 5 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P₂O₅, Schweinchen, Gewichtsverlust 0,50%.

3,403 mg Subst. gaben 8,917 mg CO₂ und 2,365 mg H₂O (A. P.)

C₂₃H₃₀O₅ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,51 H 7,78%

UV.-Absorptionsspektrum siehe theoret. Teil (Kurve B).

Die Mischprobe mit authentischem Uzarigeninsäure-(19)-Lacton-(19→3) aus Gofrusid gab keine Smp.-Erniedrigung. Mit 84-proz. H₂SO₄ blieben beide Präparate farblos.

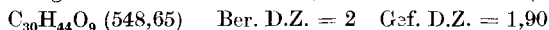
Acetylierungsversuch. 16 mg Uzarigeninsäure-(19)-Lacton-(19→3) (IV) vom Smp. 226—235° aus Christyosid wurden mit 0,2 cm³ abs. Pyridin und 0,15 cm³ Acetanhydrid 16 Std. bei 20° stehengelassen und anschliessend 2 Std. auf 50° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 18 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 13 mg Blättchen, Smp. 241—248°; $[\alpha]_D^{23} = +18,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,9832$ in Chloroform). Die Mischprobe mit Ausgangsmaterial gab keine Depression.

Dehydrierungsversuch. 26 mg Dilacton IV vom Smp. 233—245° aus Christyosid in 1,2 cm³ reinstem Eisessig mit 0,22 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 4,4 mg CrO₃) versetzt und nach 2 Std. bei 18° nochmals 0,2 cm³ derselben Lösung zugegeben und noch 3 Std. bei 18° stehengelassen, worauf noch CrO₃ deutlich nachweisbar war. Nach Zugabe von 0,3 cm³ Methanol wurde noch 16 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 25 mg rohes Neutralprodukt und 0,5 mg Säuren (verworfen). Der Neutralteil gab aus Aceton-Äther 21 mg Blättchen, Smp. 235—243°; $[\alpha]_D^{21} = +13,0^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,9241$ in Methanol). Die Mischprobe mit Ausgangsmaterial (IV) gab keine Depression.

¹) Wahrscheinlich wären für diesen Versuch die amorphen Mutterlauen der Rohkristalle besser gewesen, da sie mehr Corotoxigenin enthalten haben dürften.

Dihydro-uzarigeninsäure-(19)-Lacton-(19 → 3). 32 mg Dilacton IV vom Smp. 233—245° aus Christyosid in 5 cm³ reinem Alkohol mit 14 mg PtO₂, H₂O 2 Std. bei 20° und 760 Torr hydriert. Nach beendiger Wasserstoffaufnahme wurde filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand (31 mg) gab aus Aceton-Äther 21 mg dreieckige Blättchen, Smp. 185—195°. Umkristallisieren aus Aceton-Äther lieferte langgestreckte, schräg abgeschnittene Blättchen, Smp. 197—204°; $[\alpha]_D^{20} = +12,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,9629$ in Chloroform). Die Mischprobe mit authentischem Dihydro-uzarigeninsäure-(19)-Lacton-(19 → 3) gab keine Smp.-Erniedrigung.

Hydrierung von Christyosid. 5,298 mg Subst. verbr. nach 6stündiger Hydrierung mit Pt in Eisessig bei 23,5° und 727 Torr 0,467 cm³ Wasserstoff (*A. P.*).



Die Mikroanalysen wurden bei Herrn *A. Peisker*, Brugg, ausgeführt.

Zusammenfassung.

Substanz 764 wird als Christyosid bezeichnet. Seine Struktur wurde durch Spaltung mit HCl in Aceton ermittelt. Ausser *D*-Digitalose wurde dabei ein Gemisch chloroformlöslicher Stoffe erhalten, aus denen sich in guter Ausbeute Uzarigeninsäure-(19)-Lacton-(19 → 3) (IV) isolieren liess. In der Mutterlauge konnte indirekt eine kleine Menge Corotoxigenin nachgewiesen werden. Der abnormale Reaktionsverlauf wird durch die leichte Oxydierbarkeit des Corotoxigenins verursacht und entspricht genau demjenigen beim analogen Abbau eines anderen Corotoxigenin-glykosids (Gofrusid). Aus der Drehung folgt, dass Zucker und Aglykon β -glykosidisch gebunden sind. Christyosid besitzt somit Formel III eines β -*D*-Digitalosids des Corotoxigenins. Hydrierungsergebnis und Spektrum stehen damit in Einklang.

Organisch-chemische Anstalt der Universität, Basel.

50. Über Steroide.

112. Mitteilung¹⁾.

Über die Herstellung des $\Delta^{8,14}$ -1,7-Dioxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthrens. Totalsynthetische Versuche in der Steroidreihe I

von *P. Wieland*, *H. Ueberwasser*, *G. Anner* und *K. Miescher*.

(16. I. 53.)

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Herstellung mehrkerniger Ketone unter annähernd physiologischen Bedingungen beschrieben wir unter anderem das $\Delta^{8,10}$ -1,6-Dioxo-9-methyl-octalin²⁾.

¹⁾ 111. Mitteilung, *Exper.* **8**, 422 (1952).

²⁾ *P. Wieland & K. Miescher*, *Helv.* **33**, 2215 (1950).