

0,3-n., 0,8-n. und 1,3-n.) möglich, erfolgt bei den höheren Konzentrationen jedoch mit kleineren Volumina. Durch eine Verlangsamung der Durchflussgeschwindigkeit (0,5 cm<sup>3</sup>/Min.) kann das Volumen der Elutionsflüssigkeit noch weiter verkleinert werden. Es gelang auch Penta- und Hexagalakturonsäuren abzutrennen, bisher jedoch nicht quantitativ. Die angegebene Trennungsmethode dürfte sich für präparative Zwecke in grösserem Maßstab eignen.

Das Haftvermögen der Oligagalakturonsäuren am Ionenaustauscher Dowex 3 steigt in der Reihenfolge von Mono- bis Hexagalakturonsäure sehr stark an. Die Elutionskurven zeigen keine symmetrische Gestalt. Zur Abklärung dieser Verhältnisse sollen die Adsorptionsisothermen der einzelnen Uronsäuren am Ionenaustauscher noch eingehender untersucht werden.

Wir danken Herrn *A. Denzler* für die Mitarbeit bei diesen Untersuchungen. — Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel aus den *Arbeitsbeschaffungskrediten* des Bundes ermöglicht. Wir danken bestens für diese Unterstützung.

#### Zusammenfassung.

Ein Gemisch von Mono-, Di-, Tri- und Tetragalakturonsäure konnte am Anionenaustauscher Dowex 3 in der Formiatform durch Elution mit wässriger Ameisensäure steigender Konzentration quantitativ getrennt werden.

Agrikulturchemisches Institut  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

---

### 83. Synthese der 3 $\beta$ ,16 $\alpha$ -Dioxy-ätiansäure. Beitrag zur Kenntnis der Konfiguration der Hydroxylgruppe an C-16 im Gitoxigenin.

Glykoside und Aglykone 126. Mitteilung<sup>1) 2)</sup>

von **James A. Moore**<sup>3)</sup>.

(11. II. 54.)

Die Konstitution des Gitoxigenins entspr. Formel I ist weitgehend gesichert<sup>4)</sup>; hingegen bestehen bezüglich der Konfiguration noch einige Unsicherheiten.

---

<sup>1)</sup> 125. Mitteilung: *K. Mohr, O. Schindler & T. Reichstein*, *Helv.* **37**, 462 (1954).

<sup>2)</sup> Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 663.

<sup>3)</sup> Derzeitige Adresse: *Parke, Davis & Co.*, Research Dept., Detroit 32, Mich., USA.

<sup>4)</sup> Vgl. *L. F. Fieser & M. Fieser*, „Natural Products related to Phenanthrene“, S. 536—539 (3. Aufl., New York 1949).

*Jacobs & Gustus*<sup>1)</sup> gelang es, Gitoxigenin (I) über mehrere Zwischenstufen zur Ätiansäure<sup>2)</sup> abzubauen, was für die Konfiguration an C-5 beweisend ist. *K. Meyer*<sup>1)m)</sup> konnte durch Abbau von Diacetyl-gitoxigenin (II) über IV, VI und VIII den 3 $\beta$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester (IX) erhalten, wodurch Stellung und Konfiguration einer HO-Gruppe als 3 $\beta$  bewiesen wurden. — Andererseits erhielt er<sup>k)</sup> durch Abbau von Acetyl-bufotalin neben dem Ester IV das Ketolacton V, das sich mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und anschließender Methylierung ebenfalls in IV überführen liess. Im Ketolacton V müssen sich die Substituenten an C-14 und C-17 auf derselben Seite des Ringsystems befinden. Da der Abbau unter sehr milden Bedingungen<sup>3)</sup> durchgeführt wurde, trifft dies auch für den Ester IV und mithin für Gitoxigenin (I) zu. Ein Versuch, die räumliche Stellung dieser zwei Gruppen durch Hydrierung von Acetyl-16-anhydro-gitoxigenin zu beweisen, schlug fehl<sup>l)</sup>. Es entstanden zwei Tetrahydro-Derivate, von denen keines mit Acetyl-dihydro-digitoxigenin identisch war; vermutlich lag Isomerie an C-17 vor. Trotzdem ist es höchst wahrscheinlich, dass die HO-Gruppe an C-14 sowie die Butenolidgruppe an C-17 im Gitoxigenin  $\beta$ -ständig angeordnet sind, wie dies für Digitoxigenin bewiesen wurde<sup>4)</sup>.

Unsicher ist heute noch vor allem die Konfiguration des Gitoxigenins an C-16. Nach *Jacobs & Gustus*<sup>5)</sup> reagiert die 16-ständige HO-Gruppe beim Übergang von I in Isogitoxigenin und in  $\beta$ -Dihydro-gitoxigeninsäure mit dem C-Atom Nr. 21 der Seitenkette unter Ringbildung. Wenn diese Reaktionen ohne Umkehrung an C-17 verlaufen, so können sie nur stattfinden, wenn der genannten HO-Gruppe 16 $\beta$ -Konfiguration zukommt, da die Bildung von zwei in trans-Stellung verknüpften Fünfringen unter den angewandten Bedingungen kaum zu erwarten ist.

Gitoxigenin-16-monoacetat (Oleandrigenin) (II) spaltet nach *Hesse*<sup>6)</sup> leicht ein Mol Essigsäure ab unter Bildung von 16-Anhydro-gitoxigenin. Da solche Pyrolysen meistens unter cis-Eliminierung vor sich gehen<sup>7)</sup>, würde dies für 16 $\alpha$ -Konfiguration sprechen. Diacetyl-gitoxigenin (III)<sup>1)</sup> und andere 16-Acetyl-gitoxigenin-Derivate<sup>8)</sup> spalten aber auch mit Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bereits bei 20° leicht Essigsäure ab. Der Mechanismus dieser Reaktion ist nicht untersucht. Falls es sich um eine Katalyse durch Alkali handelt, würde sie auf trans-Eliminierung und somit auf 16 $\beta$ -Konfiguration deuten. Es ist auch bekannt, dass die durch Oxydation von  $\psi$ -Sapogeninacetaten erhältlichen 16 $\beta$ -Acyl-

<sup>1)</sup> *W. A. Jacobs & E. L. Gustus*, *J. Biol. Chem.* **79**, 553 (1928); **82**, 403 (1929); **86**, 199 (1930); **88**, 531 (1930); **108**, 497 (1934).

<sup>2)</sup> *H. Wieland, O. Schlichting & R. Jacobi*, *Z. physiol. Ch.* **161**, 80 (1926); *W. A. Jacobs & R. C. Elderfield*, *J. Biol. Chem.* **108**, 497 (1935).

<sup>3)</sup> Es ist in anderen Fällen eindeutig bewiesen worden, dass unter solchen Bedingungen keine Isomerisierungen eintreten, vgl. *K. Meyer*, *Helv.* **30**, 1976 (1947); *P. Speiser & T. Reichstein*, *Exper.* **3**, 281 (1947); *Helv.* **30**, 2143 (1947).

<sup>4)</sup> *K. Meyer*, *Helv.* **30**, 1976 (1947), und frühere Literatur daselbst.

<sup>5)</sup> *W. A. Jacobs & E. L. Gustus*, *J. Biol. Chem.* **79**, 553 (1928); **82**, 403 (1929); **88**, 531 (1930).

<sup>6)</sup> *G. Hesse*, *B.* **70**, 2264 (1937).

<sup>7)</sup> Vgl. *D. H. R. Barton, A. J. Head & R. J. Williams*, *Soc.* **1953**, 1715, und frühere Literatur daselbst.

<sup>8)</sup> Vgl. z. B. *K. Mohr & T. Reichstein*, *Pharm. acta Helv.* **24**, 246 (1949); *A. Hunger & T. Reichstein*<sup>8)</sup>.

oxy-pregnan-20-one (XII) bereits mit  $\text{KHCO}_3$  oder mit Mineralsäure so leicht Säure abspalten und in  $\Delta^{16}$ -Pregnen-20-one (XIII) übergehen<sup>1)</sup>, dass die freien  $16\beta$ -Oxy-20-ketone bisher nicht zugänglich sind.

Man könnte versuchen, aus der leichten Verseifbarkeit<sup>1)2)m)</sup> der 16-ständigen Acetoxygruppe des Diacetyl-gitoxigenins (III) und Oleantrigenins (II) Schlüsse zu ziehen. *Hirschmann* und Mitarb.<sup>3)4)</sup> haben eine Reihe von raumisomeren 3,16,20-Trioxy-allopregnanen und ihre Acetate hergestellt und gefunden, dass darin die  $16\alpha$ -Acetoxygruppe leichter verseifbar ist als die  $16\beta$ -ständige. In den Stoffen I–IV dürfte aber die  $14\beta$ -Konfiguration die Verseifbarkeit der  $16$ -Acetoxygruppe merklich beeinflussen, so dass eine sichere Schlussfolgerung unmöglich ist. Ähnliches gilt für den Vergleich der molekularen Drehungen. Vergleicht man die molekularen Drehungen von Gitoxigenin (I,  $[\text{M}]_{\text{D}} = +127^\circ \pm 12^\circ$  in Methanol)<sup>5)</sup> und Oleantrigenin (II,  $[\text{M}]_{\text{D}} = -42,2^\circ \pm 8^\circ$  in Methanol)<sup>6)</sup> mit derjenigen von Digitoxigenin ( $[\text{M}]_{\text{D}} = +71^\circ \pm 8^\circ$  in Methanol)<sup>5)</sup>, so ergibt sich ein molarer Drehungsbeitrag<sup>6)</sup> für die  $16$ -Oxygruppe von  $+56^\circ \pm 20^\circ$  und für die  $16$ -Acetoxygruppe ein solcher von  $-113,2^\circ \pm 16^\circ$ . *Hirschmann* und Mitarb.<sup>3)4)</sup> fanden bei den 3,16,20-Trioxy-allopregnan- und 3,16,17-Androstan- bzw. ätiocholan-derivaten die folgenden Werte:

$\Delta\text{M}_{\text{D}}$ $16\alpha$ -OH bei 3,16,17-Androstan- und ätiocholan-derivaten	= - 44 bis - 71°
$\Delta\text{M}_{\text{D}}$ $16\alpha$ -OAc bei 3,16,20-Allopregnan-derivaten	= - 276 bis - 333°
$\Delta\text{M}_{\text{D}}$ $16\beta$ -OH bei 3,16,17-Androstan- und ätiocholan-derivaten	= + 33 bis + 43°
$\Delta\text{M}_{\text{D}}$ $16\beta$ -OAc bei 3,16,20-Allopregnan-derivaten	= + 97 bis + 108°

*Pertman* und Mitarb.<sup>7)</sup> fanden für  $16\alpha$ -Oxy-progesteron und sein Acetat (in Chloroform):  $\Delta\text{M}_{\text{D}}$   $16\alpha$ -OH =  $-82^\circ$  und  $\Delta\text{M}_{\text{D}}$   $16\alpha$ -OAc =  $-205^\circ$ . Da diese Werte von den obengenannten sehr wenig abweichen, scheint die 20-Ketogruppe wenig Einfluss zu haben. Dagegen fanden *Hirschmann* und Mitarb.<sup>8)</sup> sowie *Vischer* und Mitarb.<sup>9)</sup> für  $16\alpha$ -Oxy-cortexon<sup>9)</sup>, sein 21-Mono-<sup>9)</sup> und sein Diacetat<sup>8)9)</sup>  $\Delta\text{M}_{\text{D}}$   $16\alpha$ -OH =  $-181^\circ$  bis  $-222^\circ \pm 20^\circ$  (Alk) und  $\Delta\text{M}_{\text{D}}$   $16\alpha$ -OAc =  $-170^\circ \pm 20^\circ$  (Alk). Auffallend ist hier der starke negative Beitrag der freien  $16\alpha$ -Oxygruppe, wodurch sich ein positives Acetylierungsincrement ergibt.

<sup>1)</sup> *R. E. Marker, D. L. Turner, R. B. Wagner, P. R. Ulshajfer, H. M. Crooks & E. L. Wittle, Am. Soc.* **63**, 774 (1941).

<sup>2)</sup> *R. Tschesche, B.* **70**, 1554 (1937).

<sup>3)</sup> *H. Hirschmann, F. B. Hirschmann & M. Daus, Am. Soc.* **74**, 539 (1952), und frühere Literatur daselbst.

<sup>4)</sup> Vgl. die Zusammenstellung bei *D. Fukushima & T. F. Gallagher, Am. Soc.* **73**, 196 (1951).

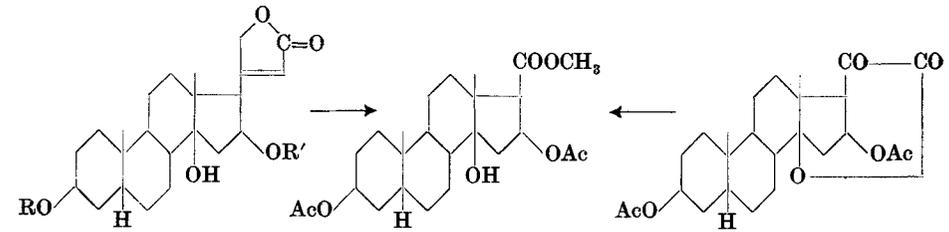
<sup>5)</sup> *A. Windaus & G. Stein, B.* **61**, 2436 (1928).

<sup>6)</sup> Unter der Annahme, dass I an C-17 und C-14 dieselbe Konfiguration besitzt wie Digitoxigenin.

<sup>7)</sup> *D. Perlman, E. Titus & J. Fried, Am. Soc.* **74**, 2126 (1952).

<sup>8)</sup> *H. Hirschmann, F. B. Hirschmann & L. F. Farrell, Am. Soc.* **75**, 4862 (1953).

<sup>9)</sup> *E. Vischer, J. Schmidlin & A. Wettstein, Helv.* **37**, 321 (1954).



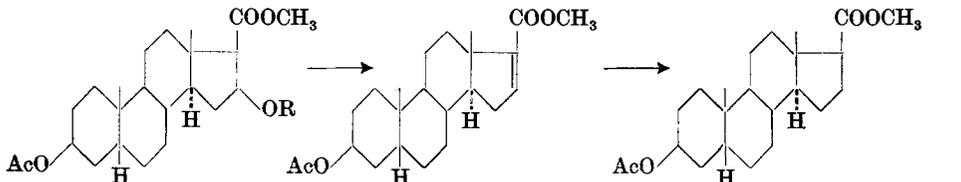
I (R = R' = H) Gitoxigenin IV F. 186° [-10,6 Chf]<sup>t</sup>  
F. 224° [+32,6 Me]<sup>s)c)e)f)g)t</sup>

V F. 238° [-48,4 Chf]<sup>k</sup>

II (R = H; R' = Ac)  
Oleandrigenin  
F. 225° [-9,8 Me]<sup>f)g</sup>

III (R = R' = Ac)  
F. ca. 243°  
[-8,1 Chf]<sup>b)c)g)h</sup>

- H<sub>2</sub>O  
+ H<sub>2</sub>

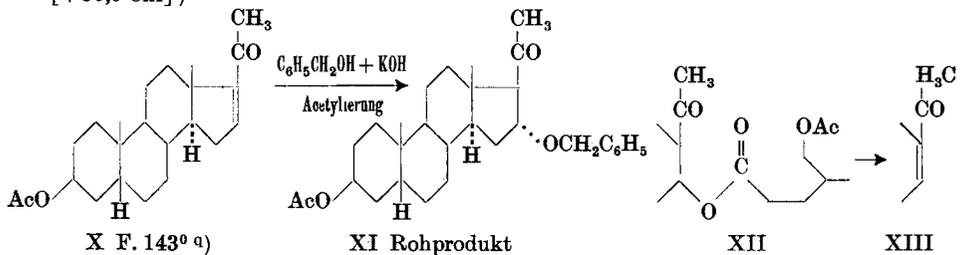


VI (R = H) amorph<sup>m</sup>)

VIII F. 97° [+25,9 Chf]<sup>m</sup>)

IX F. 125° [+50,1 Chf]<sup>m) n)p</sup>)

VII (R = Ac) F. 152°  
[+30,9 Chf]<sup>t</sup>)

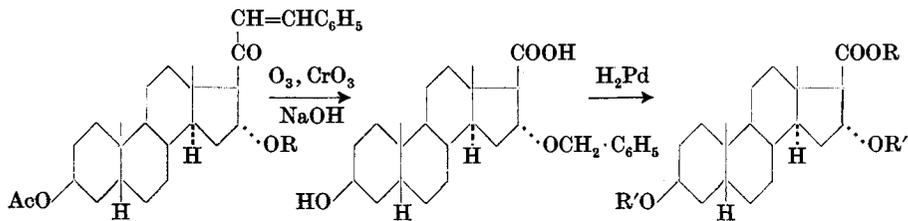


X F. 143° a)

XI Rohprodukt

XII

XIII



XIV (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-) F. 177° XVI F. 138° [-10,2 Me]<sup>d</sup>)

XVII (R = R' = H)  
F. 265° [+9,9 Me]<sup>d</sup>)

XV (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-) F. 211° a)

XVIII (R = CH<sub>3</sub>; R' = H)  
F. 190° [+18,6 Me]<sup>d</sup>)

XIX (R = CH<sub>3</sub>; R' = Ac) amorph  
[-17,5 Chf]<sup>d</sup>)

Ac = CH<sub>3</sub>CO-. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Chf = Chloroform, Me = Methanol.

Eine sichere Schlussfolgerung ist nicht möglich, da die Stoffe I–IV die 14 $\beta$ -Konfiguration besitzen. Das einzige Abbauprodukt des Gitoxigenins, das die 16-Acetoxygruppe noch unverändert enthält und an C–14 „normale“ 14 $\alpha$ -Konfiguration besitzt, ist der Ester VII. Vergleicht man seine molare Drehung ( $[M]_D = +134^\circ \pm 9^\circ$  in Chloroform)<sup>1)</sup> mit derjenigen von IX ( $[M]_D = +188^\circ \pm 8^\circ$  in Chloroform)<sup>2)</sup>, so ergibt sich für die 16-ständige Acetoxygruppe ein molarer Drehungsbeitrag von  $-54^\circ \pm 17^\circ$ . Dieser Wert steht gerade in der Mitte zwischen denjenigen, die *Hirschmann* und Mitarb. für die 16 $\alpha$ - und 16 $\beta$ -Acetoxygruppe bei Trioxy-allopregnanen gefunden haben. Die Abweichung dürfte in erster Linie von der starken vicinalen Wirkung der Carbomethoxygruppe an C–17 in VII herrühren.

Um die Frage der Konfiguration des Gitoxigenins an C–16 abzuklären, wurde die Teilsynthese des 3 $\beta$ ,16 $\alpha$ -Dioxy-ätiansäure-methyl-esters (XVIII) durchgeführt. Falls Gitoxigenin 16 $\alpha$ -Konfiguration besitzt, sollte das Diacetat XIX des genannten Esters XVIII mit dem Ester VII identisch sein. Für die Synthese von XVIII wurde die von *Hirschmann* und Mitarb. (l. c.) entwickelte Methode zur Einführung einer 16 $\alpha$ -Oxygruppe benützt. Sie stützt sich auf die Erfahrung<sup>1)</sup>, dass bei Addition von Alkoholen an  $\Delta^{16}$ -Pregnen-20-one (XIII) immer 16-Alkoxy-derivate entstehen. Als Ausgangsprodukt diente das aus Pseudosarsasapogenin<sup>2)</sup> erhältliche 3 $\beta$ -Acetoxy-pregnen-(16)-on-(20) (X). Einwirkung von KOH oder Na-Benzylat in Benzylalkohol und anschliessende Acetylierung lieferte das 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -benzyloxy-pregnanon-(20) (XI). Dieses wurde als Rohprodukt mit Benzaldehyd und Na-Benzylat in benzylalkoholischer Lösung zum krist. 21-Benzyliden-derivat XIV kondensiert. Die Überführung von X in XIV liess sich auch in einem Arbeitsgang bewerkstelligen. Beim Versuch, das rohe Benzyloxy-keton XI mit Benzaldehyd und Na-Äthylat in Äthanol zu kondensieren, wurde der Benzyloxyrest an C–16 gegen den Äthoxyrest

<sup>a)</sup> *A. Windaus & G. Schwarte*, B. **58**, 1515 (1925).

<sup>b)</sup> *M. Cloetta*, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **112**, 261 (1926).

<sup>c)</sup> *A. Windaus, K. Westphal & G. Stein*, B. **61**, 1847 (1928).

<sup>d)</sup> Exp. Teil dieser Arbeit.

<sup>e)</sup> *K. Westphal*, Diss. Göttingen (1928).

<sup>f)</sup> *W. Neumann*, B. **70**, 1547 (1937).

<sup>g)</sup> *A. Hunger & T. Reichstein*, Helv. **33**, 76 (1950); vgl. auch *A. Aebi & T. Reichstein*, Helv. **33**, 1013 (1950).

<sup>h)</sup> *G. Stein*, Diss. Göttingen (1929).

<sup>1)</sup> *K. Meyer*, Helv. **29**, 718 (1946).

<sup>k)</sup> *K. Meyer*, Helv. **32**, 1993 (1949).

<sup>m)</sup> *K. Meyer*, Helv. **29**, 1580, 1908 (1946).

<sup>n)</sup> *T. Reichstein & H. G. Fuchs*, Helv. **23**, 658 (1940).

<sup>p)</sup> *H. Hunziker & T. Reichstein*, Helv. **28**, 1472 (1945).

<sup>q)</sup> *R. E. Marker & E. Rohrmann*, Am. Soc. **62**, 518 (1940).

<sup>1)</sup> *D. Fukushima & T. F. Gallagher*, Am. Soc. **73**, 196 (1951).

<sup>2)</sup> *R. E. Marker & E. Rohrmann*, Am. Soc. **62**, 518, 521 (1940).

ausgetauscht, und man erhielt das krist. Äthoxyderivat XV. Behandlung von XIV mit Ozon, dann mit  $\text{CrO}_3$  in Eisessig bei  $20^\circ$  und anschliessende Verseifung mit wässriger  $\text{NaOH}$  gab als Hauptprodukt die krist.  $3\beta$ -Oxy- $16\alpha$ -benzyloxy-ätiansäure (XVI). Daneben wurde eine kleine Menge  $3\beta$ , $16\alpha$ -Dioxy-ätiansäure (XVII) (siehe unten) erhalten. Die Bildung der letzteren wird erklärlich, wenn man annimmt, dass bei der Oxydation (Spaltung des Ozonids mit  $\text{CrO}_3$ ) ein Teil des Benzyläthers wie folgt zum Benzylester oxydiert wurde:



Die anschliessende Verseifung würde dann zu XVII führen. Die als Hauptprodukt erhaltene  $3\beta$ -Oxy- $16\alpha$ -benzyloxy-ätiansäure (XVI) zeigte im UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol) die für den Phenylrest typischen Maxima bei  $252\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,25$ ),  $258\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,30$ ) und  $264\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,21$ ). Hydrierung dieser Säure XVI mit Pd-Kohle in wässrigem Methanol gab die krist.  $3\beta$ , $16\alpha$ -Dioxy-ätiansäure (XVII). Methylierung mit Diazomethan lieferte den krist. Methylester XVIII. Dieser wurde mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Der so erhaltene  $3\beta$ , $16\alpha$ -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (XIX) war amorph und liess sich auch nach Impfen mit VII nicht kristallisieren. Auch die spez. Drehungen von XIX und VII waren stark verschieden. Die Ester XIX und VII waren somit nicht identisch. Obgleich ein solcher rein negativer Befund nur mit grösster Vorsicht für Konfigurationsbeweise benützt und durch Synthese des  $3\beta$ , $16\beta$ -Diacetoxyesters VII gestützt werden sollte, spricht das Ergebnis doch sehr stark dafür, dass dem Ester VII und somit auch dem Gitoxigenin (I) die  $16\beta$ -Konfiguration zukommt. Unter der Annahme, dass diese Zuordnung richtig ist, ergeben sich bei den Ätiansäuremethylestern die folgenden Drehungsbeiträge für die  $16\alpha$ -Oxy- und Acetoxygruppe:

Molekulare Drehungsbeiträge für die Ätiansäuremethylester.

$16\alpha$ -Oxygruppe	(in XVIII) Beitrag = $-125^\circ \pm 18^{01}$
$16\alpha$ -Acetoxygruppe	(in XIX) Beitrag = $-264^\circ \pm 21^\circ$
$16\beta$ -Acetoxygruppe	(in VII) Beitrag = $-54^\circ \pm 17^\circ$

Die absoluten Drehungsbeiträge der  $16$ -Acetoxygruppe sind somit für beide Isomere negativ. Das  $16\beta$ -Isomere zeigt jedoch eine um  $210^\circ \pm 38^\circ$  stärker positive molare Drehung als das  $\alpha$ -Isomere. Einen bedeutend grösseren Unterschied (ca.  $380 - 420^\circ$ ), aber in gleicher Richtung, fanden *Hirschmann* und Mitarb. (l. c.) bei den  $3,16,20$ -Triacetoxy-allopregnanen.

Ich danke auch hier Herrn Prof. *T. Reichstein* für seine wertvollen Anregungen und sein Interesse an dieser Arbeit, Herrn Dr. *Ch. Tamm* für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts sowie der Firma *Parke Davis & Co.*, Detroit, Mich., für die freundliche Überlassung von Sarsasapogenin.

<sup>1</sup>) Die Fehlergrenze ist möglicherweise etwas grösser, da die Drehung von XVIII in Methanol, diejenige des  $3\beta$ -Oxy-ätiansäure-methylesters in Aceton bestimmt wurde (vgl. *T. Reichstein & H. G. Fuchs*, *Helv.* **23**, 658 (1940), gef.  $[\alpha]_D^{15} = +57,2^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,997$  in Aceton)).

## Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa  $\pm 2^\circ$ , darüber  $\pm 3^\circ$ . Substanzproben zur Drehung und Analyse wurden, wo nicht anders erwähnt, 1 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. „Silikatgemisch“ zur Chromatographie wurde wie kürzlich beschrieben<sup>1)</sup> bereitet.

Rohes 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -benzyloxy-pregnan-on-(20) (XI) aus X. 3,00 g 3 $\beta$ -Acetoxy-pregnen-(16)-on-(20) (X)<sup>2)</sup> vom Smp. 140–143° wurden zu einer Lösung von 2,9 g pulverisiertem KOH in 45 cm<sup>3</sup> frisch dest. Benzylalkohol zugegeben und 24 Std. bei 20° stengelassen. Dann wurde mit 250 cm<sup>3</sup> Äther versetzt, mit verd. HCl und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und die Hauptmenge des verbliebenen Benzylalkohols bei 0,02 Torr und 70° abdestilliert. Die Hälfte des Rückstands wurde mit 6 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 6 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 2 Std. bei 45° stengelassen. Übliche Aufarbeitung lieferte 1,79 g Rohprodukt, das direkt an 54 g Silikatgemisch chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol (9:1) und (4:1) eluierten Fraktionen lieferten 237 mg krist. 3 $\beta$ -Acetoxy-pregnen-(16)-on-(20) (X). Die folgenden mit Petroläther-Benzol (1:1), Benzol und Benzol-Chloroform (9:1) und (4:1) eluierten Fraktionen lieferten 910 mg rohes 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -benzyloxy-pregnan-on-(20) (XI). Die folgenden Fraktionen waren stark gefärbt und wurden verworfen.

3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -benzyloxy-21-benzyliden-pregnan-on-(20) (XIV). a) Aus rohem XI: Die obigen 910 mg rohes 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -benzyloxy-pregnan-on-(20) (XI) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Benzylalkohol gelöst, mit einer Lösung von 250 mg Natrium in 10 cm<sup>3</sup> Benzylalkohol vermischt, mit 1,5 cm<sup>3</sup> frisch dest. Benzaldehyd versetzt und 40 Std. bei 25° stengelassen. Dann wurde mit 300 cm<sup>3</sup> Äther verdünnt, mit Wasser, 2-n. HCl und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der Benzylalkohol bei 0,02 Torr und 80° abdestilliert. Es resultierten 1,15 g Rückstand, der mit 3 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 3 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 1½ Std. bei 50° stengelassen wurde. Die übliche Aufarbeitung gab ein leicht ätherlösliches Öl. Die Hälfte dieses Öls gab aus Äther-Methanol bei 0° 137 mg farblose Blättchen, Smp. 177–179°;  $[\alpha]_D^{21} = +69,0^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,480$  in Chloroform).

14,80 mg Subst. zu 1,000 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{21} = +1,022^\circ \pm 0,02^\circ$

3,753 mg Subst. gaben 11,021 mg CO<sub>2</sub> und 2,844 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub> (554,76) Ber. C 80,10 H 8,36% Gef. C 80,14 H 8,48%

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 295,5 m $\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,39$  mit einer Schulter bei 225 m $\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,2$  (in Äthanol).

b) Direkt aus X: Eine Lösung von 2,73 g 3 $\beta$ -Acetoxy-pregnen-(16)-on-(20) (X) in 20 cm<sup>3</sup> frisch dest. Benzylalkohol wurde mit einer Lösung von 400 mg Natrium in 5 cm<sup>3</sup> Benzylalkohol versetzt, 24 Std. bei 25° stengelassen, dann mit 2,0 cm<sup>3</sup> frisch dest. Benzaldehyd versetzt, die visköse Lösung gut durchgeschüttelt und weitere 40 Std. bei 25° stengelassen. Aufarbeitung wie bei a) und Acetylierung gab 5,0 g orange gefärbtes Öl, das an 100 g „Silikatgemisch“ chromatographiert wurde. Die ersten zwei mit Petroläther-Benzol (1:1) eluierten Fraktionen (je 300 cm<sup>3</sup>) gaben rohes krist. XIV, aus Äther-Methanol 1,09 g Blättchen vom Smp. 172–174°. Die folgenden mit Benzol eluierten Fraktionen kristallisierten nicht mehr und wurden verworfen.

3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -äthoxy-21-benzyliden-pregnan-on-(20) (XV) aus XI. Zu einer Lösung von 120 mg rohem 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -benzyloxy-pregnan-on-(20) (XI) in 2 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol wurde eine Lösung von 40 mg Natrium in 2 cm<sup>3</sup> Äthanol, dann 0,1 cm<sup>3</sup> frisch dest. Benzaldehyd zugegeben und 16 Std. bei 0° stengelassen<sup>3)</sup>. Dann

<sup>1)</sup> W. Rüttel, A. Hunger & T. Reichstein, Helv. **35**, 434 (1952).

<sup>2)</sup> Bereitet nach R. E. Marker & E. Rohrmann, Am. Soc. **62**, 518 (1940), aus Sarsasapogenin.

<sup>3)</sup> Übliche Methode nach W. Long, C. Marshall & T. F. Gallagher, J. Biol. Chem. **165**, 197 (1946).

wurden 25 cm<sup>3</sup> Äther zugegeben, die Lösung mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (140 mg) wurde wie oben unter a) beschrieben acetyliert und gab dann aus Äther 49 mg Nadeln. Nach Umkristallisieren aus Äther Smp. 211—212°.

4,057 mg Subst. gaben 11,583 mg CO<sub>2</sub> und 3,270 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub> (492,67) Ber. C 78,01 H 9,00% Gef. C 77,91 H 9,00%

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte Maxima bei 294 mμ; log ε = 4,43 und 223 mμ; log ε = 4,23 (in Äthanol).

3β-Oxy-16α-benzyloxy-ätiansäure (XVI) aus XIV. Durch eine Lösung von 1,09 g 3β-Acetoxy-16α-benzyloxy-21-benzyliden-pregnan-on-(20) (XIV) in 30 cm<sup>3</sup> Äthylacetat wurde bei -70° ein Strom von Sauerstoff mit 4% Ozongehalt während 20 Min. durchgeleitet (Strömungsgeschwindigkeit 150 cm<sup>3</sup>/Min.). Die grüngelbe Lösung wurde bei 30° im Vakuum zum Sirup eingedampft, dann in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei 20° tropfenweise mit einer 10-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung versetzt, bis auch nach 90 Min. noch etwas überschüssiges CrO<sub>3</sub> nachweisbar war. Nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol wurde im Vakuum zum Sirup eingedampft, der in Äther und Wasser aufgenommen wurde. Die abgetrennten Ätherlösungen wurden fünfmal mit kleinen Portionen Wasser gewaschen, dann stark eingeengt und mit 1,5-n. NaOH ausgeschüttelt. Das gesuchte Na-Salz schied sich in der Zwischenphase ab, konnte aber durch weitere Portionen Wasser ausgeschüttelt werden. Die verbleibenden Ätherlösungen gaben nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen 148 mg neutrale Anteile, die nicht weiter untersucht wurden. Die NaOH- und Wasser-Auszüge wurden vereinigt und mit Wasser auf 500 cm<sup>3</sup> verdünnt, so dass eine klare Lösung resultierte, und 12 Std. bei 25° stehengelassen. Hierauf wurde mit 20-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bis zur kongosäuren Reaktion versetzt und dreimal mit je 500 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Ätherauszüge wurden eingedampft und im Molekularkolben bei 0,02 Torr und 100° von Benzoesäure befreit. Der Rückstand (639 mg) gab aus Äther eine kleine Menge Kristalle vom Smp. 243—248°. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Aether Smp. 255—259°; das UV.-Absorptionsspektrum zeigte über 205 mμ kein Maximum. Die Kristalle waren identisch mit der weiter unten beschriebenen 3β,16α-Dioxy-ätiansäure (XVII).

310 mg des nach Abtrennung dieser Kristalle verbliebenen Rückstandes wurden in 1 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und tropfenweise mit Wasser versetzt, bis die Lösung sich zu trüben begann, worauf Kristallisation eintrat. Es resultierten 160 mg Rohkristalle. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser, Trocknen bei 95° und 0,02 Torr während 20 Min. und Umkristallisieren aus Äther Nadeln vom Smp. 138—141°; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -10,2° ± 4° (c = 0,488 in Methanol).

4,880 mg Subst. zu 1,000 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm; α<sub>D</sub><sup>25</sup> = -0,05° ± 0,02°

4,514 mg Subst. gaben 12,142 mg CO<sub>2</sub> und 3,596 mg H<sub>2</sub>O (P. D. & Co.)

C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> (426,57) Ber. C 76,02 H 8,98% Gef. C 73,41 H 8,91%

C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (444,59) Ber. „ 72,94 „ 9,07%

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte Maxima bei 252 mμ (log ε = 2,25), 258 mμ (log ε = 2,30) und 264 mμ (log ε = 2,21) (in Alkohol).

3β,16α-Dioxy-ätiansäure (XVII) aus XVI. Eine Lösung von 279 mg roher 3β-Oxy-16α-benzyloxy-ätiansäure (XVI) in 5 cm<sup>3</sup> Methanol und 3 cm<sup>3</sup> Wasser wurde in Gegenwart von 100 mg 10-proz. Pd-Kohle bei 20° hydriert. Nach 8 Std. kam die Aufnahme von H<sub>2</sub> zum Stillstand (Aufnahme 10,5 cm<sup>3</sup>, ber. 14,7 cm<sup>3</sup>). Nach Filtration wurde eingedampft. Umkristallisieren aus Methanol-Äther gab 130 mg Kristalle vom Smp. 260—263°. Nach Umkristallisieren aus Methanol stieg der Smp. auf 265—268°; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +9,9° ± 1,5° (c = 1,647 in Methanol).

16,47 mg Subst. zu 1,000 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm; α<sub>D</sub><sup>23</sup> = +0,163° ± 0,02°

Zur Analyse wurde 3 Std. bei 110° und 0,02 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

3,915 mg Subst. gaben 10,206 mg CO<sub>2</sub> und 3,375 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (336,46) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,14 H 9,65%

$3\beta,16\alpha$ -Dioxy-ätiansäure-methylester (XVIII) aus XVII. 110 mg  $3\beta,16\alpha$ -Dioxy-ätiansäure (XVII) wurden in wenig Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung kurze Zeit stehengelassen. Einengen gab spontan 90 mg Kristalle. Nach Umkristallisieren aus Methanol Smp. 190–192°;  $[\alpha]_D^{23} = +18,6^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,620$  in Methanol).

16,20 mg Subst. zu 1,000 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{23} = +0,302^\circ \pm 0,02^\circ$

3,519 mg Subst. gaben 9,254 mg CO<sub>2</sub> und 3,070 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (350,48) Ber. C 71,96 H 9,78% Gef. C 71,77 H 9,76%

$3\beta,16\alpha$ -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (XIX) aus XVIII. 75 mg  $3\beta,16\alpha$ -Dioxy-ätiansäure-methylester (XVIII) mit 1 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 18 Std. bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 79 mg Rohprodukt, das an 2,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol (1:1) und Benzol eluierten Fraktionen gaben 61 mg Öl, das auch nach Impfen mit  $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (VII) aus Gitoxigenin (I) nicht kristallisierte. Eine mittlere Fraktion zeigte  $[\alpha]_D^{23} = -17,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,773$  in Chloroform).

7,73 mg Subst. zu 1,000 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{23} = -0,128^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt (Leitung *E. Thommen*) (OAB) und im Mikrolabor des Forschungslaboratoriums der Fa. *Parke, Davis & Co.*, Detroit, USA. (Leitung *C. E. Childs*) (*P. D. & Co.*) ausgeführt. Die UV-Absorptionsspektren wurden von Herrn Dr. *P. Zoller* an unserm Institut mit einem „*Beckman*-Quartz-Spectrophotometer, Modell DU“ aufgenommen.

### Zusammenfassung.

Die Synthese der  $3\beta,16\alpha$ -Dioxy-ätiansäure (XVII) wird beschrieben. Der daraus bereitete amorphe  $3\beta,16\alpha$ -Diacetoxy-ätiansäuremethyl-ester (XIX) war verschieden von dem  $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy-ester (VII) aus Gitoxigenin (I). Die 16-ständige HO-Gruppe in Gitoxigenin (I) dürfte somit höchstwahrscheinlich  $\beta$ -Konfiguration besitzen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

## 84. Divaricosid und Caudosid.

Glykoside und Aglykone, 127. Mitteilung<sup>1) 2) 3)</sup>

von **O. Schindler** und **T. Reichstein**.

(11. II. 54.)

Divaricosid und Caudosid sind zwei neue herzaktive Glykoside, die wir zuerst aus den Samen von *Strophanthus divaricatus* (*Lour.*) *Hook et Arn.* aus Hongkong isoliert haben<sup>a)</sup>. Dieselben zwei Stoffe kommen auch in den Samen von *S. wightianus* *Wall.* aus

<sup>1)</sup> 126. Mitteilung: *James A. Moore*, *Helv.* **37**, 659 (1954).

<sup>2)</sup> Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe bei den Formeln.

<sup>3)</sup> Nomenklatur nach Vorschlägen der Konferenz an der „*Ciba-Foundation*“, *Helv.* **34**, 1680 (1951).