

Dehydrierung von Caudogenin mit  $\text{CrO}_3$  lieferte Sarmutogenon, das früher aus Sarmutogenin erhalten worden war. Ein genauer Vergleich der UV.-Spektren dieser Stoffe sowie einer Anzahl von Modellsubstanzen sprechen am ehesten dafür, dass Sarmutogenin ein 11-Keto-12 $\beta$ -oxy-digitoxygenin darstellt. Für Caudogenin kommen in erster Linie die Formulierungen mit 11-Keto-12 $\alpha$ -oxy- oder 11 $\alpha$ -Oxy-12-ketogruppe in Frage, doch ist eine sichere Entscheidung zwischen allen drei Formeln noch nicht möglich.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

## 85. Zur Papierchromatographie von stark polaren herzwirksamen Glykosiden und Aglykonen.

Glykoside und Aglykone 128. Mitteilung<sup>1)</sup>

von E. Schenker, A. Hunger und T. Reichstein.

(11. II. 54.)

Die Trennung kleiner Mengen herzwirksamer Glykoside und Aglykone durch Papierchromatographie ist sowohl zur Prüfung auf Einheitlichkeit wie zu einem orientierenden Nachweis in Extrakten sehr brauchbar. Von den zahlreichen Ausführungsformen<sup>2-13)</sup>, die dafür beschrieben sind, verwenden wir auch heute noch vorzugsweise die von *Schindler & Reichstein*<sup>5)</sup> beschriebene, bei der das von *Zaffaroni* und Mitarb.<sup>14)</sup> empfohlene Formamid als stationäre Phase dient. Für empfindliche Glykoside ist es vorher zu reinigen<sup>5)</sup>. Das System ist für nicht zu stark polare Glykoside sehr geeignet, weil es ein hohes Auflösungsvermögen zeigt und meist scharf begrenzte Flecken ohne Schwanzbildung liefert. Für besonders stark polare Stoffe ist dieses System jedoch nicht brauchbar, da die Wanderungsgeschwindigkeit

<sup>1)</sup> 127. Mitt.: *O. Schindler & T. Reichstein*, Helv. **37**, 667 (1954).

<sup>2)</sup> *S. H. Wender & T. B. Gage*, Science **109**, 287 (1949).

<sup>3)</sup> *E. C. Bate-Smith & R. G. Westall*, Biochem. Biophys. Acta **4**, 427 (1950).

<sup>4)</sup> *A. B. Svendsen & K. B. Jensen*, Pharm. acta Helv. **25**, 241 (1950).

<sup>5)</sup> *O. Schindler & T. Reichstein*, Helv. **34**, 108 (1951).

<sup>6)</sup> *C. H. Hassall & C. L. Martin*, Soc. **1951**, 2766.

<sup>7)</sup> *I. E. Bush & D. A. H. Taylor*, Biochem. J. **52**, 643 (1952).

<sup>8)</sup> *E. Hejtmann & A. J. Levant*, J. Biol. Chem. **194**, 703 (1952).

<sup>9)</sup> *E. Habermann, W. Müller & A. Schreglmann*, Arzneimittel-Forsch. **3**, 30 (1953).

<sup>10)</sup> *K. B. Jensen*, Acta pharmacol. et toxicol. **9**, 99 (1953).

<sup>11)</sup> *G. Vastagh & J. Tuzson*, Pharmaz. Zentralhalle **92**, 88, 406 (1953).

<sup>12)</sup> *R. Tschesche, G. Grimmer & F. Seehofer*, B. **86**, 1235 (1953).

<sup>13)</sup> *H. Silberman & R. H. Thorp*, J. Pharmac. & Pharmacol. **5**, 438 (1953).

<sup>14)</sup> *A. Zaffaroni, R. B. Burton & E. H. Keutmann*, J. Biol. Chem. **177**, 109 (1949); Science (New York) **111**, 6 (1950).

zu gering ist. Bei der Prüfung verschiedener anderer Systeme fanden wir, dass in solchen Fällen mit Wasser als ruhender Phase und n-Butanol oder n-Butanol-Toluol- bzw. n-Butanol-Chloroform-Gemischen als beweglicher Phase oft die besten Resultate zu erhalten sind. Eine gut brauchbare Ausführungsform wird im experimentellen Teil genau beschrieben. Sie unterscheidet sich von dem sonst üblichen Wasser-Butanol-System dadurch, dass wir nicht feuchtes n-Butanol auf unbehandeltem Papier verwenden, sondern letzteres vorher mit Wasser tränken. – Da es kaum möglich ist, diese Beladung des Papiers mit Wasser ganz genau zu dosieren, sind die Laufstrecken bzw.  $R_F$ -Werte von Versuch zu Versuch nicht genau reproduzierbar. Es ist daher wie in anderen Fällen nötig, immer bekannte Substanzen zum Vergleich mitlaufen zu lassen. Die in den Beispielen (Fig. 1 und 2) angegebenen Laufstrecken sind daher nicht als allgemeingültige Zahlen zu betrachten.

**Ergebnisse.** Im System Wasser:n-Butanol-Toluol (1:1) zeigten die folgenden Substanzen eine brauchbare Wanderungsgeschwindigkeit und wurden gut getrennt: Convallatoxin, Digitalinum-verum-monoacetat<sup>1)</sup>, Gofrusid<sup>2)</sup>, Frugosid<sup>3)</sup>, Nigrescigenin<sup>4)</sup>, Odorobiosid-G-monoacetat<sup>5)</sup>, Odorotriosid-G-monoacetat<sup>5)</sup>, Sargenosid-diacetat<sup>6)</sup>, Thevebiosid<sup>7)8)</sup>, Thevetin<sup>8)9)</sup>.

Das System Wasser:n-Butanol war für folgende Substanzen geeignet: Acolongiflorosid K (amorph)<sup>10)</sup>, Ouabain, Sarmentosid A<sup>11)</sup>, k-Strophanthin- $\beta$ <sup>12)</sup>, k-Strophanthosid<sup>12)</sup>, Uzarin<sup>13)</sup>. – Es ist auch gut brauchbar für Convallatoxin, Digitalinum-verum-monoacetat, Nigrescigenin, Odorotriosid-G-monoacetat, Sargenosid-diacetat, Thevebiosid und Thevetin. Beide Systeme zeigen oft eine leichte Schwanzbildung, die in der Regel wenig stört. Bei schwächer polaren Glykosiden kann sie aber so stark werden, dass andere Systeme verwendet werden müssen. Die hier erwähnten Systeme haben auch den Vorteil, dass die Papiere rasch trocknen und dann sofort für die meisten Farbreaktionen benützlich sind.

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

<sup>2)</sup> M. Keller & T. Reichstein, *Helv.* **32**, 1607 (1949).

<sup>3)</sup> A. Hunger & T. Reichstein, *Helv.* **35**, 429, 1073 (1952).

<sup>4)</sup> E. Schenker, A. Hunger & T. Reichstein, *Helv.* **37**, im Druck.

<sup>5)</sup> A. Rheiner, A. Hunger & T. Reichstein, *Helv.* **35**, 687 (1952).

<sup>6)</sup> J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **35**, 1560 (1952).

<sup>7)</sup> H. Helfenberger & T. Reichstein, *Helv.* **31**, 1470 (1948).

<sup>8)</sup> Dieses Präparat gab zwei Flecke, war also noch ein Gemisch.

<sup>9)</sup> K. K. Chen & A. Ling Chen, *J. Biol. Chem.* **105**, 231 (1934).

<sup>10)</sup> P. R. O. Bally, K. Mohr & T. Reichstein, *Helv.* **34**, 1740 (1951).

<sup>11)</sup> J. Schmutz & T. Reichstein, *Helv.* **34**, 1264 (1951); F. Reber & T. Reichstein, *Pharm. acta Helv.* **28**, 1 (1953).

<sup>12)</sup> Wir danken Herrn Prof. A. Stoll, Basel, für dieses Präparat.

<sup>13)</sup> A. Windaus & E. Haack, *B.* **63**, 1377 (1930); R. Tschesche & K. H. Brathge, *B.* **85**, 1042 (1952).

Beispiele zur Papierchromatographie von stark polaren Glykosiden<sup>1)</sup>. Die Front ist jeweils eingezeichnet, lediglich bei Fig. 1b wurde eine Zeitlang abtropfengelassen.

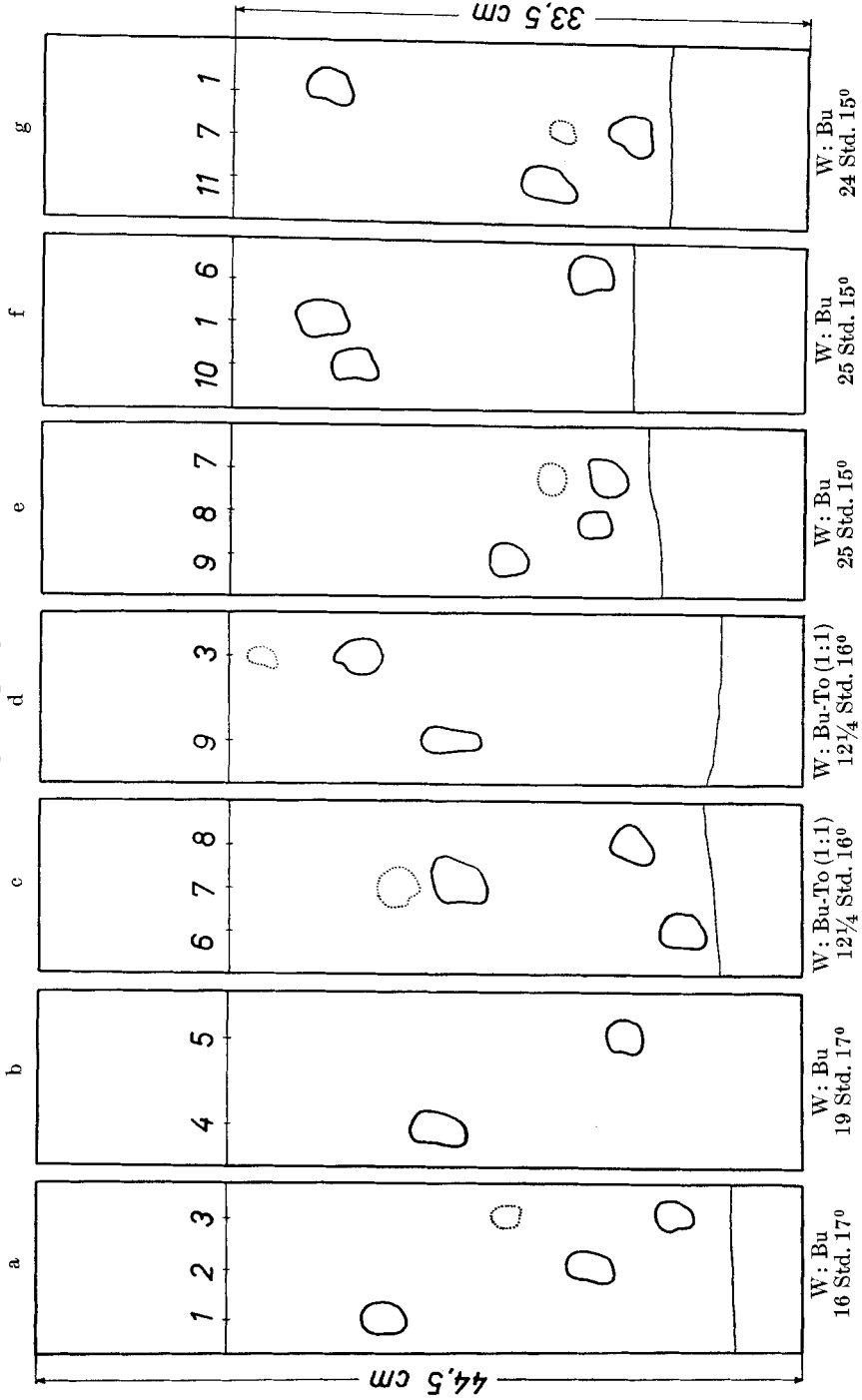


Fig. 1.

<sup>1)</sup> W = Wasser, Bu = n-Butanol, To = Toluol.

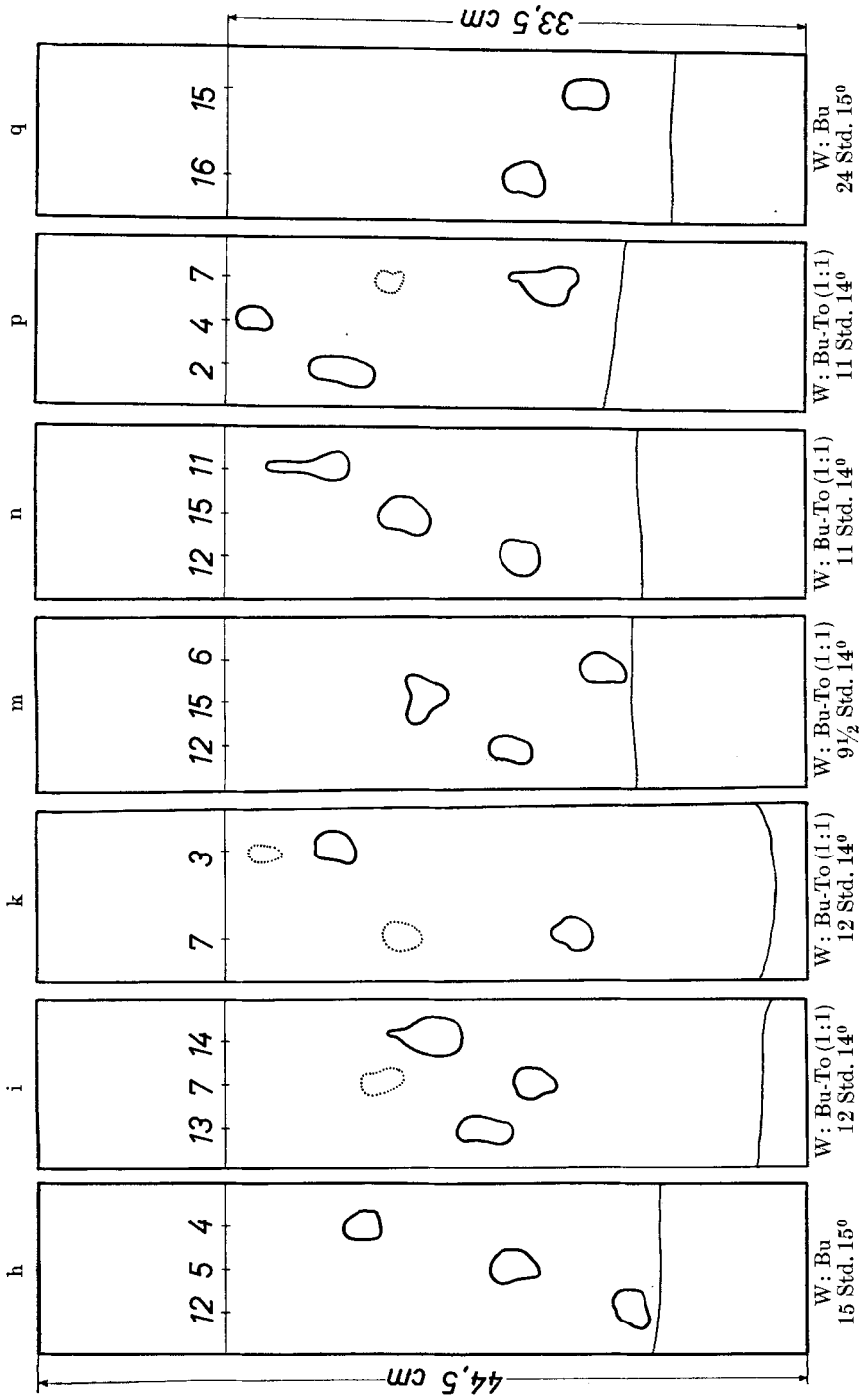


Fig. 2.

## Legende zu Fig. 1 und 2.

- 1 = 0,1 mg Ouabain.
- 2 = 0,06 mg Convallatoxin.
- 3 = 0,06 mg Thevetin (nicht ganz einheitlich).
- 4 = 0,06 mg k-Strophanthosid.
- 5 = 0,06 mg k-Strophanthin- $\beta$ .
- 6 = 0,06 mg Odorobiosid-G-monoacetat.
- 7 = 0,06 mg Thevebiosid (nicht ganz einheitlich).
- 8 = 0,06 mg Sargenosid-diacetat.
- 9 = 0,06 mg Nigrescigenin.
- 10 = 0,06 mg Acolongiflorosid K.
- 11 = 0,06 mg Uzarin.
- 12 = 0,06 mg Digitalinum-verum-monoacetat.
- 13 = 0,06 mg Gofrusid.
- 14 = 0,06 mg Frugosid.
- 15 = 0,06 mg Odorotriosid-G-monoacetat.
- 16 = 0,06 mg Sarmentosid A.

**Experimenteller Teil.**

n-Butanol. Käufliches n-Butanol wurde mit 10% CaO 2 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend destilliert, es reagierte dann neutral auf Lackmus.

Toluol. Käufliches Toluol wurde frisch destilliert.

Sättigung mit Wasser. Das Butanol bzw. Butanol-Toluol-Gemisch wurde mit dest. Wasser im Scheidetrichter energisch geschüttelt. Die untere Phase diente zur Tränkung des Papiers, die obere zur Chromatographie.

Papier. Filterpapier *Whatman* Nr. 1 wurde in passendes Format geschnitten, mit Startlinie und Nr. mit Bleistift versehen und durch Wasser gezogen, das mit n-Butanol bzw. n-Butanol-Toluol gesättigt war. Dann wurde 10 Min. in der Längsrichtung (Startlinie unten) abtropfengelassen und anschliessend zwischen 3 Lagen trockenem Filterpapier mit Gummirolle abgepresst. Wasseraufnahme ca. 9 mg pro cm<sup>2</sup>.

Chromatographie. Bei krist. Substanzen werden ca. 0,06 mg in ca. 0,005 cm<sup>3</sup> Äthanol auf der nummerierten Stelle der Startlinie aufgetragen, bei Extrakten entsprechend mehr. Nach Einhängen in die Kammer wurde bei leerem Trog mehrere Std. hängengelassen. In der Kammer standen zwei Schalen mit unterer und oberer Phase, in die zwei Filterpapierblätter tauchten, um eine gleichmässige Sättigung der Luft zu erreichen. Dann wurde der Trog gefüllt und absteigend chromatographiert. Die Frontlinie ist oft schlecht sichtbar. Zur Erleichterung der Kontrolle kann ein geeigneter fettlöslicher Farbstoff mitchromatographiert werden (ca. 3 Punkte genügen), der mit der Front wandert (z. B. 1-Amino-2-methyl-anthrachinon). Nach Herausnehmen der Streifen wird 15 Min. getrocknet, dann entwickelt<sup>1)</sup> und die Flecken markiert<sup>2)</sup>. Bei Gemischen oder bei Stoffen, deren Laufgeschwindigkeit unbekannt ist, muss zuerst ein Probechromatogramm aufgenommen werden, in dem die Lösungsmittelfront auf dem Papier noch sichtbar ist. —

<sup>1)</sup> Zum Entwickeln der digitaloiden Fünfringlactone dürfte die Reaktion nach *Kedde* (Lösung von 1 g 3,5-Dinitrobenzoesäure in 50 cm<sup>3</sup> Methanol + 50 cm<sup>3</sup> 2-n. KOH in Wasser) am bequemsten sein, wie sie zuletzt von *I. E. Bush & D. A. H. Taylor*, *Biochem. J.* **52**, 643 (1952), empfohlen wurde. — Über andere empfindliche Farbreaktionen vgl. *P. Bellet*, *Ann. Pharmac. Franç.* **8**, 471 (1950); *M. Frèrejacque & M. Durgeat*, *C. r.* **236**, 410 (1953); *R. Tschesche, G. Grimmer & F. Seehofer*, *B.* **86**, 1235 (1953). Für die Cumalinderivate (Scilla-Bufo-Typ) ist das von *A. Katz*, *Helv.* **36**, 1344 (1953), empfohlene Furfurol-Eisessig-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Reagens sehr allgemein brauchbar. In gewissen Fällen, besonders für Aglykone (Privatmitteilung von Herrn Prof. *K. Meyer*), ist Antimonttrichlorid (vgl. *D. Lawday*, *Nature* **170**, 415 (1952)) besonders nützlich.

<sup>2)</sup> Die Flecken verblassen beim Liegen.

Ist die Laufstrecke dabei zu gering, so kann entweder reines n-Butanol verwendet werden, oder es wird länger chromatographiert, wobei die bewegliche Phase abtropft. — Bei zu grosser Laufstrecke wird in einem neuen Chromatogramm der Gehalt an Toluol erhöht. Die  $R_F$ -Werte sind stark abhängig vom Wassergehalt des Papiers und von der Temperatur.

### Zusammenfassung.

Eine gute Ausführungsform für die Papierchromatographie stark polarer Glykoside wird beschrieben. Das mit Wasser getränkte Papier wurde als ruhende Phase verwendet. Als bewegliche Phase dienten n-Butanol oder n-Butanol-Toluol-Gemisch.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

## 86. Umsetzung von Nor- $\psi$ -tropin und Nor-tropin mit Aldehyden

von E. Hardegger und H. Ott.

(20. II. 54.)

Vor kurzem<sup>1)</sup> beschrieben wir die Umsetzung von Nor- $\psi$ -tropin-carbamat (Ia) mit p-Nitrobenzaldehyd zum stabilen Tetrahydro-oxazin Va. Aus Benzaldehyd und Nor- $\psi$ -tropin-carbamat (Ia) entstand ein gegen Luftfeuchtigkeit sehr empfindliches Tetrahydro-oxazin Vb. Nor-tropin-carbamat (IVa) gab mit p-Nitrobenzaldehyd kein einheitliches Reaktionsprodukt.

Wir berichten im folgenden über weitere Umsetzungen von Nor- $\psi$ -tropin<sup>2)</sup> (I) bzw. Nor- $\psi$ -tropin-carbamat (Ia) mit Carbonyl-Verbindungen und mit Oxalylehlorid und von Nor-tropin<sup>2)</sup>-carbamat (IVa) mit p-Nitrobenzaldehyd. Orientierende Versuche zur Kondensation von Nor- $\psi$ -tropin (I) bzw. dessen Carbamats Ia mit Formaldehyd<sup>3)</sup>, Chloral, Anisaldehyd, p-Dimethylaminobenzaldehyd, 2, 4-Dinitrobenzaldehyd, Benzophenon und Mesoxalester führten bisher nur mit Chloral und mit Anisaldehyd in befriedigender Ausbeute zu definierten Kondensationsprodukten.

Chloral vereinigte sich mit Nor- $\psi$ -tropin (I) bereits beim Zusammengeben unter leichter Erwärmung. Dem bei 144° schmelzenden Reaktionsprodukt kommt die Bruttoformel  $C_{10}H_{14}O_3NCl_3$  zu. Die Verbindung  $C_{10}H_{14}O_3NCl_3$  ist somit aus Nor- $\psi$ -tropin (I) unter Beteiligung

<sup>1)</sup> Helv. **36**, 1186 (1953).

<sup>2)</sup> Nor- $\psi$ -tropin (I), hergestellt durch thermische Zersetzung des Carbamats Ia, schmolz bei 136–137°; analog aus dem Carbamat IVa bereitetes Nor-tropin (IV) schmolz bei 164–165°. (Beide Smp. im evakuierten Rohr.)

<sup>3)</sup> Hergestellt aus Paraformaldehyd.