

Papierchromatographie. Es wurden folgende krist. Glykoside rein isoliert: «Subst. A<sub>x</sub>», Sinosid, Sinostrosid,  $\psi$ -Caudosid, Sarmutosid, Divaricosid und Divostrosid. Ausser Sarmutosid und Divaricosid handelt es sich um neue Stoffe. Ausserdem wurde eine Spur eines Stoffes A<sub>y</sub> in papierchromatographischer Form isoliert, ferner ein amorphes Konzentrat eines weiteren neuen Stoffes, der als  $\psi$ -Caudostrosid bezeichnet wird. Das früher aus gleichen Samen nach Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> erhaltene Caudosid konnten wir nicht mehr nachweisen. Da es aber aus Sinosid durch Isomerisierung an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> leicht entsteht, vermuten wir, dass es früher im Laufe der Isolierung künstlich gebildet wurde. Die Bruttoformeln werden abgeleitet. Die Konstitution des Sinosids wird angegeben.

In den stärker wasserlöslichen Anteilen liessen sich noch 18 weitere KEDDE-positive Stoffe nachweisen (S<sub>1</sub>–S<sub>9</sub>, sowie M, N, N<sub>1</sub>, O, P, Q, Q<sub>1</sub>, R und R<sub>1</sub>). Von diesen sind M, N, O, P, Q und R in papierchromatographischer Form isoliert worden, aber nur Q in Kristallen. Das in grösster Menge vorhandene Glykosid N liess sich mit Strophanthobiase abbauen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

#### 14. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus divaricatus* (LOUR.) HOOK. et ARN. 6. Mitteilung<sup>1-5</sup>); Konstitutionen

Glykoside und Aglykone, 196. Mitteilung<sup>6</sup>)

von O. Renkonen, O. Schindler und T. Reichstein

(3. XII. 58)

In vorstehender Mitteilung<sup>5</sup>) wurde über eine erneute Isolierung und Analyse der Glykoside aus den Samen von *Strophanthus divaricatus* berichtet. Das nach Einwirkung der sameneigenen Glucosidasen gewonnene Glykosidgemisch wurde dabei (zur Vermeidung von Isomerisierungen an den teilweise recht labilen Ketolgruppen) ohne Anwendung von Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> getrennt<sup>7</sup>). Die schwach polaren (chloroformlöslichen) Anteile lieferten dabei die folgenden Glykoside<sup>8</sup>): «Subst. A<sub>x</sub>», «Subst. A<sub>y</sub>», Sinosid (A), Sinostrosid (A'),  $\psi$ -Caudosid (B),  $\psi$ -Caudostrosid (X), Sarmutosid (X), Divaricosid (C) und Divostrosid (D). – Das früher<sup>1</sup>) aus gleichen Samen (nach Chromato-

<sup>1</sup>) 1. Mitt., O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. **36**, 1007 (1953).

<sup>2</sup>) 2. Mitt., dieselben, Helv. **37**, 667 (1954).

<sup>3</sup>) 3. Mitt., Diss. OSSI RENKONEN, Ann. Acad. Sci. fennicae, Ser. A. II. Chemica 83 (Helsinki 1957).

<sup>4</sup>) 4. Mitt., O. RENKONEN, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Festschrift für Prof. L. RUZICKA, Croatica Chem. Acta **29**, 239 (1957).

<sup>5</sup>) 5. Mitt., dieselben, Helv. **42**, 160 (1959).

<sup>6</sup>) 195. Mitt. vgl. <sup>5</sup>).

<sup>7</sup>) Lediglich zur Abtrennung des in sehr kleiner Menge vorhandenen Sarmutosids und des  $\psi$ -Caudostrosid-Konzentrats wurde an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert.

<sup>8</sup>) In Klammern Bezeichnung des zugehörigen Flecks im Papierchromatogramm; vgl. <sup>5</sup>).

graphie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) isolierte Caudosid wurde nicht gefunden, und es konnte gezeigt werden, dass es in den neuen Extrakten nicht anwesend war. Da Caudosid aber aus Sinosid durch Isomerisierung beim Kontakt an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  leicht entsteht<sup>5)</sup>, ist anzunehmen, dass es früher während der Isolierung auf diesem Weg entstanden ist und ein Kunstprodukt darstellt.

Von den genannten Stoffen wurden «Subst.  $A_y$ » und  $\psi$ -Caudostrosid nur in Form amorpher Konzentrate erhalten ( $A_y$  nur ca. 2 mg); die anderen in papierchromatographisch einheitlichen Kristallen. Von diesen entsprachen Sinosid und Sinostrosid den zwei Hauptkomponenten des früher<sup>1)</sup> als «Subst. A» bezeichneten amorphen Präparats (das ein Gemisch war) und Divostrosid der Hauptkomponente des amorphen Konzentrats von «Subst. D»<sup>1)</sup>. Die Konstitution von Divaricosid (XXV) ist bereits früher<sup>2)</sup> bewiesen worden, obgleich das damals zur Verfügung stehende Präparat ca. 20% Caudosid enthalten hatte<sup>9)</sup>. Auch die Konstitution von Sarmutosid (XXI)<sup>10)</sup> war bekannt<sup>11-13)</sup>. «Subst.  $A_x$ », obgleich kristallisiert, lag in ungenügender Menge vor, ebenso die amorphe «Subst.  $A_y$ ». Hier wird über die Konstitution der 5 weiteren Glykoside berichtet.

Alle hier genannten Glykoside<sup>14)</sup> gaben positive KELLER-KILIANI-Reaktion<sup>15)</sup>; sie reagierten auch bei der Xanthhydrol-Probe<sup>16)</sup> positiv. Dementsprechend enthielten sie alle als Zuckerkomponente einen 2-Desoxyzucker. Sie waren daher bereits unter so milden Bedingungen spaltbar, dass Zucker und Aglykon jeweils in unversehrter Form erhältlich waren<sup>17)</sup>. Bei den vier in genügender Menge verfügbaren Stoffen (Sinosid, Sinostrosid,  $\psi$ -Caudosid und Divostrosid) wurden jeweils beide Spaltstücke präparativ isoliert und in Kristallen erhalten. Bei der Besprechung werden hier gleich die Formeln benützt, die sich als richtig erwiesen haben.

Sinosid (I) und Sinostrosid (VII) lieferten bei der Hydrolyse dasselbe Aglykon, aber zwei verschiedene Zucker. Das Aglykon wurde als Sinogenin (IV) bezeichnet; es wurde durch ein krist. Di-O-acetyl- (V) sowie ein krist. Di-O-benzoyl-Derivat (VI) charakterisiert. Bei der Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  lieferte es Sarmutogenon (XXIV), dessen Konstitution bekannt ist<sup>11-13)</sup>. Damit ist das C-Gerüst und die Verteilung der Sauerstoffatome festgelegt. Der Bau des C-Ringes im Sinogenin wurde kürzlich durch Abbau bewiesen<sup>4)</sup><sup>18)</sup>. Der Zucker aus Sinosid war identisch mit der bekannten

<sup>9)</sup> Die Hydrolyse von reinem Divaricosid hat ebenfalls krist. Sarmentogenin (XXVII) und krist. L-Oleandrose (XXXII) (beide papierchromatographisch rein) geliefert, die mit authentischen Präparaten identisch waren. Sarmentogenin wurde noch als krist. Di-O-benzoyl-Derivat XXIX charakterisiert<sup>3)</sup><sup>24)</sup>.

<sup>10)</sup> R. RICHTER, K. MOHR & T. REICHSTEIN, *Helv.* **36**, 1073 (1953).

<sup>11)</sup> R. RICHTER, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 76 (1954).

<sup>12)</sup> H. KÜNDIG-HEGEDÜS & O. SCHINDLER, *Helv.* **39**, 904 (1956).

<sup>13)</sup> O. SCHINDLER, *Helv.* **39**, 1698 (1956).

<sup>14)</sup> Ausser «Subst.  $A_y$ », die wegen ungenügender Menge nicht geprüft werden konnte.

<sup>15)</sup> Ausführung nach J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **31**, 883 (1948).

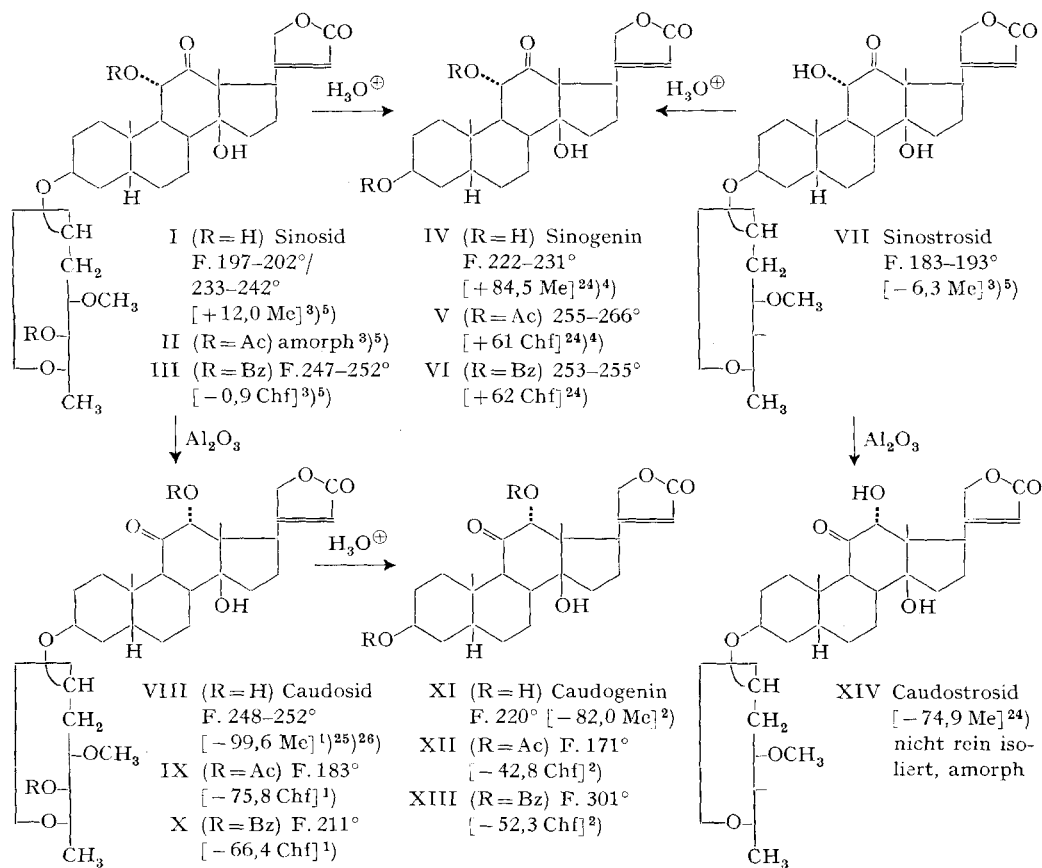
<sup>16)</sup> Ausführung nach M. PESEZ, *Ann. pharmac. Franç.* **10**, 104 (1952).

<sup>17)</sup> Insbesondere die UV.-Spektren sowie die spez. Drehungen zeigten, dass bei der sauren Hydrolyse keine Isomerisierung des Aglykon-Anteils eingetreten ist.

<sup>18)</sup> In Übereinstimmung mit der als 11 $\alpha$ -Hydroxy-12-keto-Derivat bewiesenen Konstitution wird Sinogenin von  $\text{NaJO}_4$  mit ähnlicher Schnelligkeit oxydiert wie Sarverogenin<sup>19)</sup><sup>40)</sup><sup>24)</sup>. Die 12-Hydroxy-11-ketone reagieren erheblich langsamer (vgl. bes. H. HEGEDÜS *et al.*<sup>49)</sup>).

<sup>19)</sup> D. A. H. TAYLOR, *Chemistry & Industry* **1953**, 62.

l.-Oleandrose (XXXII)<sup>20</sup>. Unter Berücksichtigung der Drehung (vgl. Tab. 4) ergibt sich für Sinosid damit die Formel I<sup>21</sup>). Sinostrosid gab dagegen einen im Vakuum destillierbaren krist. Zucker  $C_7H_{14}O_4$  mit einer Methoxylgruppe, der mit keinem bekannten Stoff identisch war<sup>22</sup>). Er zeigte aber im Papierchromatogramm (vgl. Fig. 7 und 8) in den zwei zur Unterscheidung aller raumisomerer normaler 2-Desoxyhexamethylose-3-methyläther (vgl. XXXII-XXXVII) besonders geeigneten Systemen<sup>23</sup>) dieselbe Laufstrecke wie die bekannte D-Diginose (XXXIV)<sup>37</sup>); auch die



<sup>20</sup>) F. BLINDENBACHER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **31**, 2061 (1948) und frühere Lit. daselbst.

<sup>21</sup>) Dass der Zucker pyranosid gebunden ist, wurde nicht bewiesen. Wie in anderen Fällen spricht die Hydrolysegeschwindigkeit (beim Sinostrosid und anderen Glykosiden, deren HO-Gruppen an C-4 und C-5 im Zuckerteil *trans*-ständig sind, auch die Drehungswerte) gegen eine furanoide Bindung (die noch ca. 100mal rascher hydrolysierbar sein sollte).

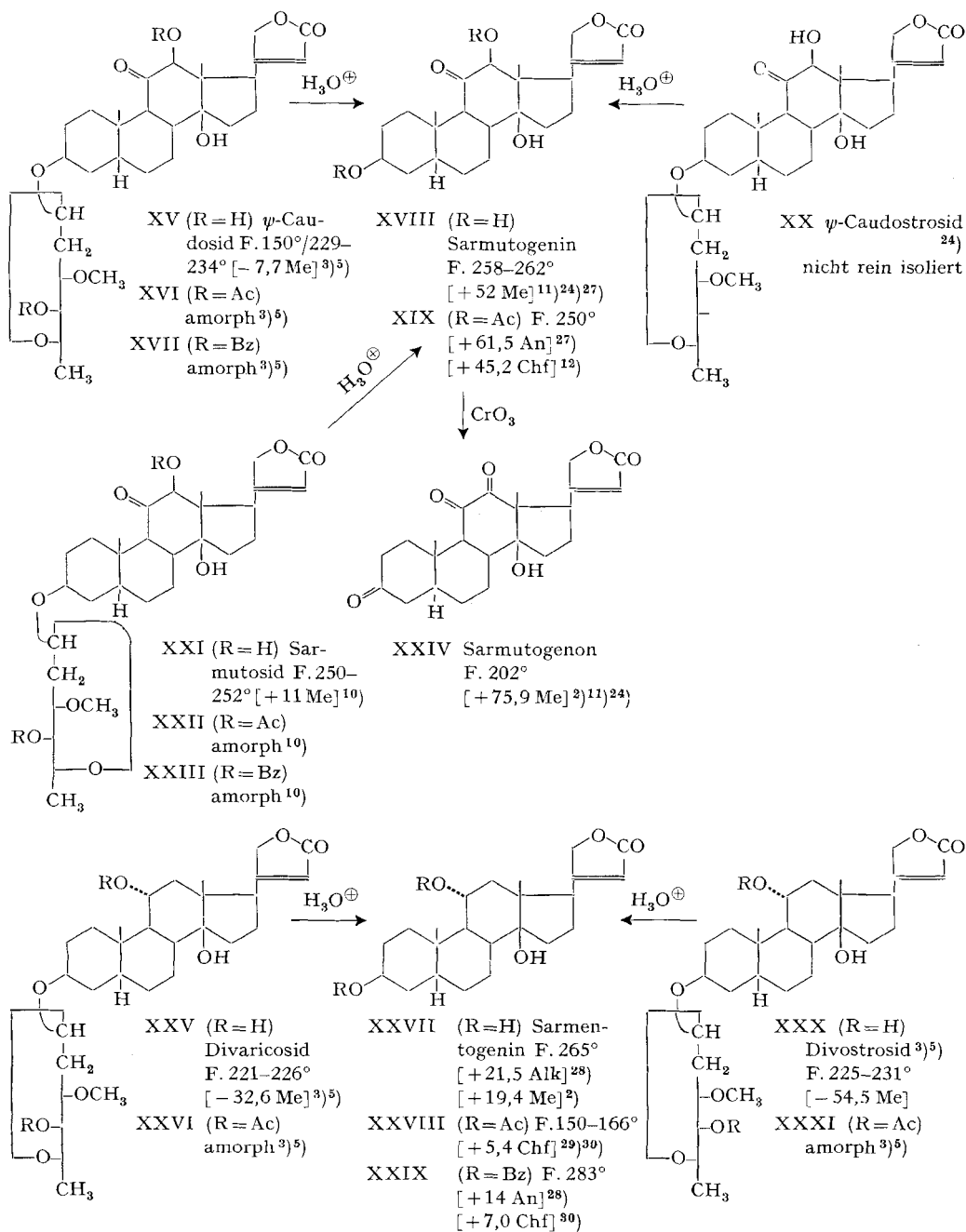
<sup>22</sup>) Schon früher<sup>2)</sup> wurde aus «Subst. D» (die vorwiegend aus Divostrosid bestand) ein stark linksdrehender krist. Zucker isoliert, der aber noch unrein war und mit keinem der damals bekannten 4 natürlichen 2-Desoxy-hexamethylose-3-methyläthern identifiziert werden konnte.

<sup>23</sup>) O. RENKONEN & O. SCHINDLER, *Helv.* **39**, 1490 (1956).

<sup>24</sup>) Exp. Teil dieser Arbeit.

<sup>25</sup>) S. RANGASWAMI, T. REICHSTEIN, O. SCHINDLER & T. R. SESHADRI, *Helv.* **36**, 1282 (1953).

<sup>26</sup>) O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 103 (1954).

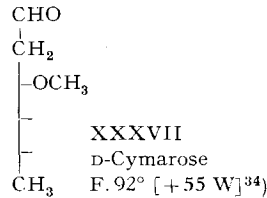
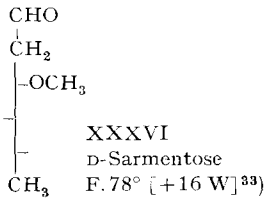
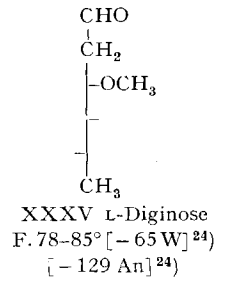
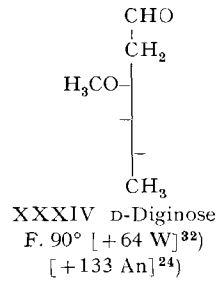
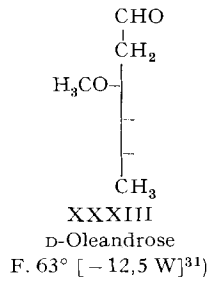
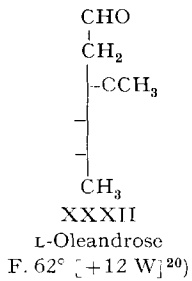


<sup>27)</sup> H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 2204 (1954).

<sup>28)</sup> W. A. JACOBS & M. HEIDELBERGER, *J. biol. Chemistry* **81**, 765 (1929).

<sup>29)</sup> A. KATZ, *Helv.* **31**, 993 (1948).

<sup>30)</sup> H. LICHTI, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **39**, 1933 (1956).



$\text{Ac} = \text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array}$      $\text{Bz} = \text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array}$   
 Abkürzungen für Lösungsmittel  
 siehe Einleitung zum exper. Teil.  
 Die Zahlen in eckigen Klammern  
 geben die spez. Drehung für Na-  
 Licht an.

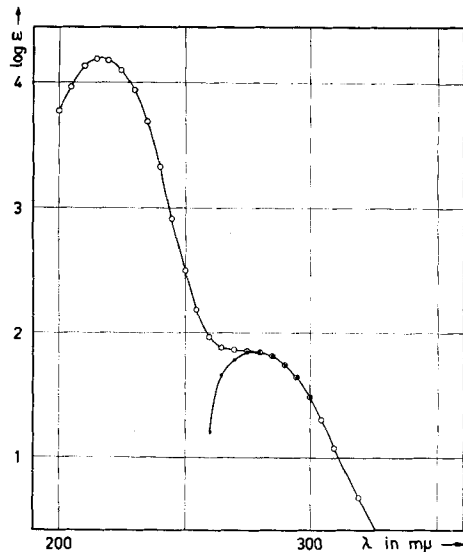


Fig. 1. UV.-Absorptionsspektren in Alkohol<sup>35)</sup>

- = Sinogenin (IV) aus Sinosid, Maximum bei 217 mμ (log ε = 4,20), Schulter bei 270–280 mμ (log ε = 1,83) ber. auf C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> (404,49).  
 ●—● = Differenzkurve, log (ε<sub>Sinogenin</sub> – ε<sub>O-Acetyl-digitoxigenin</sub>), Maximum bei 277–278 mμ (log ε = 1,82).

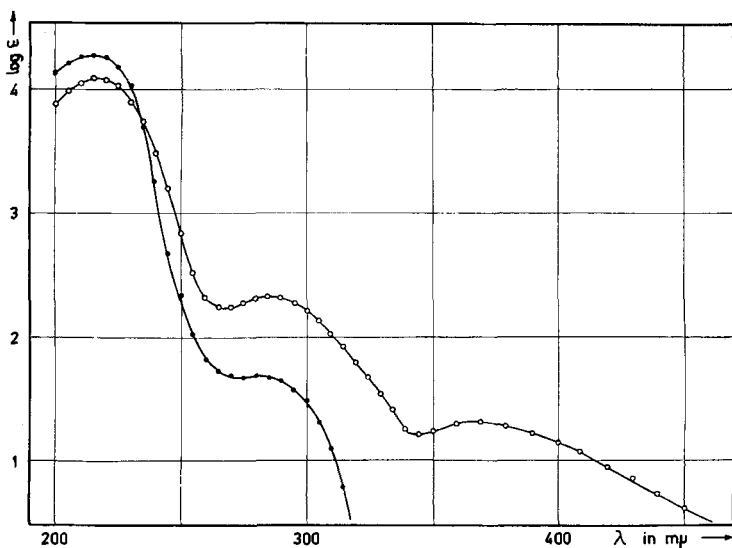
<sup>31)</sup> E. VISCHER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **27**, 1332 (1944).

<sup>32)</sup> C. W. SHOPPEE & T. REICHSTEIN, *Helv.* **25**, 1611 (1942). Wir geben den Mittelwert späterer Bestimmungen an, vgl. J. v. EUW *et al.*<sup>56)</sup>.

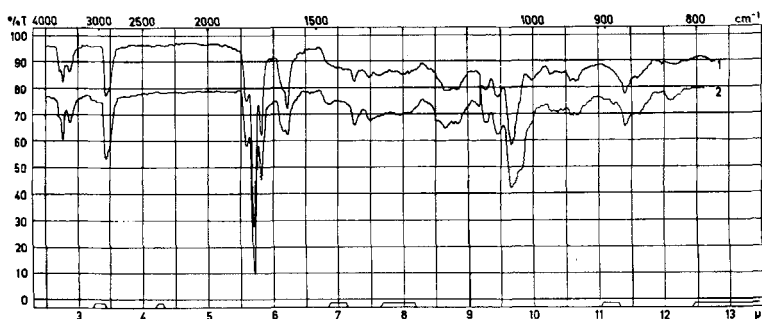
<sup>33)</sup> H. HAUSTEIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* **33**, 446 (1950) und frühere Lit. daselbst.

<sup>34)</sup> D. A. PRINS, *Helv.* **29**, 378 (1946).

<sup>35)</sup> Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER, Basel, mit einem UNICAM SP 500 Spektrophotometer.

Fig. 2. UV.-Absorptionsspektren in Alkohol<sup>35)</sup>

- = Di-O-acetyl-sinogenin (V), Maxima bei 215 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,27$ ) und bei ca. 280 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 1,69$ ) ber. auf C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub> (488,56).
- = Sarmutogenon (XXIV) aus Sinogenin, Maxima bei 217 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,09$ ), 285 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 2,32$ ) und bei 370 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 1,32$ ) ber. auf C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (400,45).

Fig. 3. IR.-Absorptionsspektren in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>36)</sup>

Kurve 1 = Sarmutogenin (XVIII) vom Smp. 253–262° aus  $\psi$ -Caudosid (XV). Gesättigte Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, d = 0,5 mm.

Kurve 2 (rund 20% nach unten versetzt) = Sarmutogenin (XVIII) vom Smp. 248–259° aus rohem  $\psi$ -Caudostrosid (XX), das noch etwas Sarmutosit (XXI) enthielt. Gesättigte Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, d = 0,5 mm.

<sup>36)</sup> Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER in einem PERKIN-ELMER double beam IR.-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma.

<sup>37)</sup> Antipoden opt. aktiver Stoffe zeigen in den hier benützten Systemen praktisch gleiche Laufstrecken. Dies trifft auch beispielsweise für L-Oleandrose (XXXII) und D-Oleandrose (XXXIII) zu (vgl. Fig. 7 und 8). An Cellulose als Adsorbens wäre zwar theoretisch ein Trenneffekt zu erwarten. Hier werden aber opt. inaktive Imprägniermittel verwendet, so dass in erster Linie eine Verteilungschromatographie an inaktiven Phasen vorliegt, wobei die optischen Antipoden keine Unterschiede zeigen.

Smp. waren innerhalb der Fehlergrenze gleich<sup>38)</sup>. Die spez. Drehung zeigte in Wasser sowie in Aceton (innerhalb der Fehlergrenze) dieselben Absolutwerte, aber umgekehrtes Vorzeichen. Obwohl ein eindeutiger Beweis noch aussteht<sup>39)</sup>, ist kaum daran zu zweifeln, dass es sich bei dem Zucker aus Sinostrosid um L-Diginose (XXXV) handelt<sup>40)</sup><sup>42)</sup>. Unter Berücksichtigung der molekularen Drehungen (vgl. Tab. 4) ergibt sich für Sinostrosid die Formel VII mit  $\alpha$ -L-Verknüpfung, was der von KLYNE formulierten Regel<sup>44)</sup> entspricht.

Dieselbe Verwandtschaft wie Sinosid und Sinostrosid zeigen Divaricosid (XXV) und Divostrosid (XXX). Beide liefern bei der Hydrolyse Sarmutogenin (XXVII) als Aglykon. Aus XXV entsteht daneben L-Oleandrose (XXXII) und aus Divostrosid<sup>22)</sup> wieder L-Diginose (XXXV). Unter Berücksichtigung der molekularen Drehungen ist damit auch Formel XXX für Divostrosid sichergestellt.

In gleicher Weise ergab sich Formel XV für  $\psi$ -Caudosid aus den Spaltstücken. Hier wurde neben L-Oleandrose Sarmutogenin (XVIII) erhalten, dessen Konstitution ebenfalls bewiesen ist<sup>11-13)</sup>. Für  $\psi$ -Caudostrosid, das bisher nur als amorphes Präparat, das noch Sarmutoid (XXI) enthielt, erhalten wurde, konnte die Formel XX nur auf papierchromatographischem Wege wie folgt erschlossen werden. Das amorphe Präparat gab im System Benzol-Chloroform-(9:1)/Formamid nur *einen* Fleck (X), der sowohl XX wie XXI entspricht (die beide somit gleiche Laufstrecken haben müssen). Nach milder saurer Hydrolyse im Mikromaßstab gab der Aglykon-Teil wiederum nur *einen* Fleck (vgl. Fig. 4), entsprechend Sarmutogenin (XVIII). Der Zuckeranteil gab dagegen zwei Flecke (vgl. Fig. 9 und Fig. 10) mit Laufstrecken wie Sarmutose (XXXVI) und Diginose (XXXIV). Die Sarmutose entstammt aus Sarmutoid (XXI); die zweite Komponente (XX) muss somit Diginose enthalten haben. Es ist naheliegend, schon aus Analogiegründen, anzunehmen, dass es sich wie bei VII und XXX auch hier um die L-Form handelt. D-Diginose kann aber auch aus einem anderen Grund mit grösster Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Das Glykosid aus Sarmutogenin mit D-Diginose ist bekannt, es ist das Ambosid<sup>27)</sup>. Dieses zeigt im Papierchromatogramm (Fig. 6) eine eindeutig andere Laufstrecke als XX und XXI. Nach KLYNE sind praktisch alle digitaloiden Glykoside an C-1 des Zuckeranteils gleich gebaut. Wenn man nicht annehmen will, dass diese Regel ausgerechnet in diesem Fall nicht zutrifft, kommt für  $\psi$ -Caudostrosid kaum eine andere Formel als XX in Frage.

<sup>38)</sup> Die Smp. dieser Gruppe von Zuckern sind stark von der Vorbehandlung, Luftfeuchtigkeit etc. abhängig und daher nicht sehr charakteristisch.

<sup>39)</sup> Es soll bei Gelegenheit noch ein geeignetes Derivat und womöglich ein Racemat bereitet werden.

<sup>40)</sup> Da von R. TSCHESCHE & G. BUSCHAUER<sup>41)</sup> kürzlich aus Lanafolin die D-Oleandrose isoliert wurde, sind von den 8 theoretisch möglichen Raumisomeren dieser Gruppe bisher 6 Vertreter in natürlichen Glykosiden aufgefunden worden. Es sind die in den Formeln XXXII-XXXVII dargestellten Zucker.

<sup>41)</sup> R. TSCHESCHE & G. BUSCHAUER, Liebigs Ann. Chem. **603**, 59 (1957).

<sup>42)</sup> Auch von 3-Desoxy-hexamethylosen sind kürzlich zwei Paare natürlich vorkommender optischer Antipoden bekannt geworden<sup>43)</sup>.

<sup>43)</sup> CL. FOUQUEY, E. LEDERER, O. LÜDERITZ, I. POLONSKY, A. M. STAUB, S. STIVEN, R. TINELLI & O. WESTPHAL, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **246**, 2417 (1958) und frühere Literatur daselbst.

<sup>44)</sup> W. KLYNE, Biochem. J. **47**, xli (1950).

Zur Charakterisierung wurde auch noch eine Probe des aus *Strophanthus divaricatus* isolierten Sarmutosids (XXI) im Mikromaßstab hydrolysiert. Die Spaltstücke zeigten im Papierchromatogramm Laufstrecken, die genau dem Sarmutogenin XVIII und der Sarmentose XXXVI entsprechen. Sarmutosid ist bisher das einzige Glykosid der Sarmentose, das aus diesen Samen in kleiner Menge isoliert werden konnte. Es scheint aber, dass Glykoside mit D-Sarmentose in den bisher benützten Systemen<sup>3)5)</sup> praktisch dieselbe Laufstrecke zeigen wie die analogen Derivate der L-Diginose. Es besteht daher durchaus die Möglichkeit, dass die Samen auch noch kleine Mengen der  $\beta$ -D-Sarmentose-Derivate vom Sinogenin und vom Sarmentogenin enthalten haben, die von den grösseren Mengen VII und XXX verdeckt wurden. Der erstgenannte Stoff ist nicht bekannt, wohl aber der zweite (Sarmentocymarin); er zeigte im Papierchromatogramm (Fig. 11) tatsächlich dieselbe Laufstrecke wie Divostrosid.

Wie erwähnt<sup>5)</sup>, wird Sinosid (I) durch Kontakt an  $Al_2O_3$  in Caudosid (VIII) umgelagert, wobei die spez. Drehung um etwa  $112^\circ$  nach links verschoben wird. Wir haben auch eine Probe Sinostrosid einer gleichen Behandlung unterzogen. Das Produkt, das nach 69stündigem Kontakt mit  $Al_2O_3$  von der Säule eluiert wurde, konnte nicht kristallisiert werden. Nach Papierchromatogramm (vgl. Fig. 12) bestand es aus einem Gemisch, in dem nur noch wenig Sinostrosid nachweisbar war. Die Hauptmenge war eine langsamer laufende Substanz mit etwas kleinerem Rf-Wert wie  $\psi$ -Caudosid und Caudosid. Die spez. Drehung war durch die Umlagerung um  $-68,6^\circ$  gegen die negative Seite hin verschoben worden. Dieses Verhalten spricht dafür, dass auch Sinostrosid unter der Wirkung von  $Al_2O_3$  in Caudogenin- $\alpha$ -L-diginosid (XIV) übergeführt worden ist. Die Umlagerung der  $11\alpha$ -Hydroxy-12-keto-Gruppe durch Kontakt an  $Al_2O_3$  entspricht der von GALLAGHER<sup>45-47)</sup> untersuchten analogen Reaktion in der Gallensäure-Reihe. Bei Verwendung von Alkali entsteht dort vorwiegend die 11-Keto-12 $\beta$ -hydroxy-Konfiguration, während wir in erster Linie das 11-Keto-12 $\alpha$ -hydroxy-Derivat erhielten. Ob die verschiedenen Reaktionsbedingungen oder die unterschiedliche Konfiguration an C-14 in erster Linie für das etwas ungleichartige Resultat verantwortlich sind, wurde noch nicht untersucht.

Die 3 isomeren Genine IV, XI und XVIII lassen sich im Papierchromatogramm (z. B. im System Chloroform/Formamid, vgl. Tab. 2 und Fig. 4) unterscheiden. Hingegen sind die kürzeren Laufstrecken von Sarmentogenin (XXVII) und Sarmutogenin (XVIII) in diesem System so ähnlich, dass eine sichere Unterscheidung dieser beiden Genine dabei nicht möglich ist. Von Interesse ist auch der Vergleich mit den drei analog gebauten  $C_{23}H_{30}O_7$ -Geninen der afrikanischen *Strophanthus-sarmentosus-intermedius*-Gruppe (Sarverogenin, Leptogenin und Inertogenin, vgl. Tab. 1).

Die Struktur dieser Stoffe ist zwar noch nicht bewiesen<sup>48)</sup>, der Bau der Ketolgruppe am Ring C (entspr. Tab. 1) ist aber gut begründet<sup>49)</sup>. Sie unterscheiden sich von der  $C_{23}H_{32}O_8$ -Gruppe vermutlich nur durch einen zusätzlichen Oxydring. Dieser Oxydring *erhöht* die Laufgeschwindigkeit im Papierchromatogramm, die relativen Laufstrecken entsprechen aber in beiden Gruppen dem Bau des C-Ringes.

<sup>45)</sup> T. F. GALLAGHER, J. biol. Chemistry **165**, 211 (1946).

<sup>46)</sup> W. P. LONG & T. F. GALLAGHER, J. biol. Chemistry **162**, 511 (1946).

<sup>47)</sup> Vgl. auch B. B. LONGWELL & O. WINTERSTEINER, J. Amer. chem. Soc. **62**, 200 (1940).



Tabelle 1. Vermutliche Verwandtschaft der  $C_{23}H_{32}O_6$ - und  $C_{23}H_{30}O_7$ -Gruppe von Geninen

Konfiguration im Ring C	11 $\alpha$ -Hydroxy-12-keto	11-Keto-12 $\beta$ -hydroxy	11-Keto-12 $\alpha$ -hydroxy
$C_{23}H_{32}O_6$ -Gruppe ( <i>S. divaricatus</i> )	Sinogenin	Sarmutogenin	Caudogenin
$C_{23}H_{30}O_7$ -Gruppe ( <i>S. intermedius</i> )	Sarverogenin	Leptogenin	Inertogenin

Tabelle 2. Relative Laufstrecken im Papierchromatogramm im System Chloroform/Formamid, bezogen auf Sarmutogenin = 1; 18–24 Std.

$C_{23}H_{32}O_6$ -Gruppe		$C_{23}H_{30}O_7$ -Gruppe	
Sinogenin (IV)	2,0	Sarverogenin	3,1
Sarmutogenin (XVIII)	1,0	Leptogenin	1,6
Caudogenin (XI)	1,2	Inertogenin	2,4
$C_{23}H_{34}O_5$ Sarmutogenin (XXVII) 0,84			

Auch die Di-O-acetyl-Derivate der 3 Genine der  $C_{23}H_{32}O_6$ -Gruppe: V, XII und XIX lassen sich im Papierchromatogramm unterscheiden (vgl. Tab. 3 und Fig. 5); hier läuft das Derivat von IV wieder am raschesten, aber dasjenige von XI am langsamsten.

Tabelle 3. Relative Laufstrecken der Di-O-acetyl-Derivate im Papierchromatogramm im System Benzol/Formamid, ca. 3 Std.

Gruppe	Name	Rel. Laufstrecke
$C_{23}H_{32}O_6$	Di-O-Acetyl-caudogenin (XII)	1,00
	Di-O-Acetyl-sarmutogenin (XIX)	1,14
	Di-O-Acetyl-sinogenin (V)	1,47
$C_{23}H_{30}O_7$	Di-O-Acetyl-inertogenin	1,50
	Di-O-Acetyl-leptogenin	2,05
	Di-O-Acetyl-sarverogenin	2,09

Die Acetyl-Derivate der  $C_{23}H_{30}O_7$ -Gruppe verhalten sich analog<sup>50</sup>). Auch hier bewirkt der zusätzliche Oxydring eine *Vergrößerung* der Laufgeschwindigkeit. Es ist demnach gut möglich, Caudosid (VIII) und  $\psi$ -Caudosid (XV), die sich auf direktem Wege im Papierchromatogramm bisher nicht eindeutig unterscheiden liessen<sup>3)5)</sup>, durch milde saure Hydrolyse (im Mikromaßstab) und papierchromatographische Prüfung des Aglykons und seines O-Acetyl-Derivats sicher voneinander zu differenzieren.

<sup>48</sup>) Es fehlt insbesondere der Beweis, dass wirklich das Cardenolid-System vorliegt.

<sup>49</sup>) H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 98 (1955).

<sup>50</sup>) In dem benützten System ist es aber nicht möglich, die Acetyl-Derivate von Sinogenin und Inertogenin sowie von Leptogenin und Sarverogenin zu differenzieren.

In den Fig. 4–12 sind einige Beispiele der Chromatogramme massgetreu wieder- gegeben.

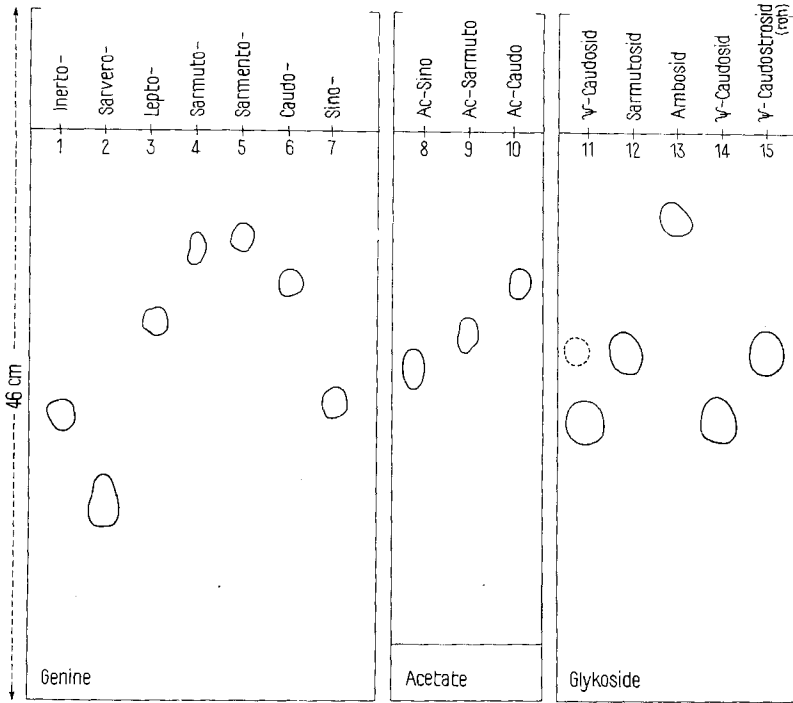


Fig. 4  
Chf/Fmd  
18 Std.

Fig. 5  
Be/Fmd  
3 Std.

Fig. 6  
Be-Chf- (9:1)/Fmd  
50 Std.

- 1 = 0,05 mg Inertogenin
- 2 = 0,05 mg Sarverogenin
- 3 = 0,05 mg Leptogenin
- 4 = 0,05 mg Sarmutogenin (XVIII)
- 5 = 0,05 mg Sarmentogenin (XXVII)
- 6 = 0,05 mg Caudogenin (XI)
- 7 = 0,05 mg Sinogenin (IV)
- 8 = 0,03 mg Di-O-Acetyl-sinogenin (V)
- 9 = 0,03 mg Di-O-Acetyl-sarmutogenin (XIX)
- 10 = 0,03 mg Di-O-Acetyl-caudogenin (XII)
- 11 = 0,07 mg  $\psi$ -Caudosid (XV), Smp. 147–157°/220–224°, enthält etwas  $\psi$ -Caudostrosid (XX) (evtl. auch Sarmutosid (XXI))
- 12 = 0,07 mg Sarmutosid (XXI), Smp. 150–153°/233–245° aus *Strophanthus divaricatus*
- 13 = 0,07 mg Ambosid
- 14 = 0,07 mg  $\psi$ -Caudosid (XV), Smp. 150–160°/229–234° (reiu)
- 15 = 0,07 mg Amorphes Konzentrat von  $\psi$ -Caudostrosid (XX) (enthält noch Sarmutosid (XXI))

*Drehungsbeiträge der Zuckeranteile.* In Tab. 4 sind die Drehungsbeiträge des Zuckeranteils in den hier beschriebenen L-Oleandrosiden zusammengestellt. Zum Vergleich die bekannten Werte bei Desacetyl-oleandrin und Oleandrin. Daraus ergibt sich, dass die Verknüpfung zwischen Zucker und Genin überall gleich sein muss

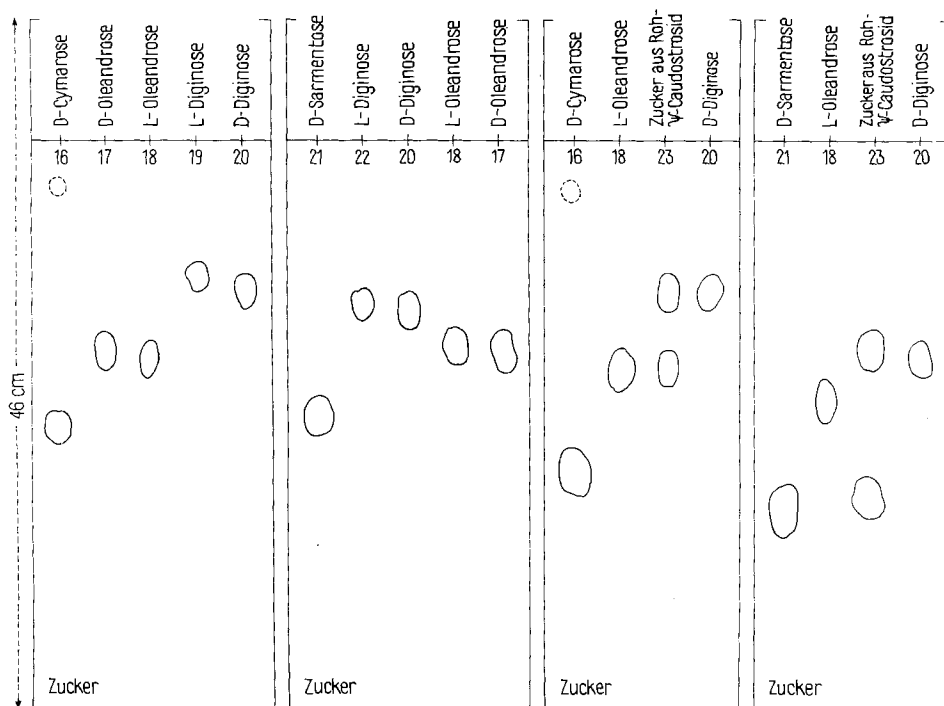


Fig. 7  
To-Methyläthylketon-(1:1)/W  
24 Std.

Fig. 8  
To-Bu-(4:1)/W  
23 Std.

Fig. 9  
To-Methyläthylketon-(1:1)/W  
18 Std.

Fig. 10  
To-Bu-(4:1)/W  
18 Std.

Tabelle 4. Molekulare Drehungsbeiträge,  $\Delta[M]_D$ , des Zuckeranteils in L-Oleandrosiden

Glykosid		Genin		$\Delta[M]_D$
Name	$[M]_D$ in Me	Name	$[M]_D$ in Me	
Desacetyl-oleandrin	$-133^{\circ 51)}$	Gitoxigenin	$+137^{\circ 51)}$	$-270^{\circ}$
Oleandrin . . . . .	$-300^{\circ 51)}$	Oleandrigenin	$-37^{\circ 51)}$	$-263^{\circ}$
Divaricosid . . . . .	$-174^{\circ} \pm 11^{\circ 3) 5)}$	Sarmentogenin	$+76^{\circ} \pm 8^{\circ 52)}$	$-250^{\circ} \pm 19^{\circ}$
Caudosid . . . . .	$-546^{\circ} \pm 11^{\circ 1)}$	Caudogenin	$-332^{\circ} \pm 9^{\circ 2)}$	$-214^{\circ} \pm 20^{\circ}$
Sinosid . . . . .	$+65^{\circ} \pm 11^{\circ 3) 5)}$	Sinogenin	$+342^{\circ} \pm 9^{\circ 53)}$	$-277^{\circ} \pm 20^{\circ}$
$\psi$ -Caudosid . . . . .	$-42^{\circ} \pm 11^{\circ 5)}$	Sarmutogenin	$+210^{\circ} \pm 16^{\circ 54)}$	$-252^{\circ} \pm 25^{\circ}$

und zwar  $\alpha$ -L-glykosidisch, was der Regel von KLYNE<sup>44)</sup> entspricht. Tab. 5 gibt die entsprechenden Werte für die zwei einzigen bis heute in reiner Form bekannten L-Diginoside und Tab. 6 eine Zusammenstellung von 4 Derivaten der D-Diginose. Für diese ergibt sich im Mittel ein  $\Delta[M]_D$  von  $-56^{\circ}$ , die der  $\beta$ -D-Konfiguration entspricht. Eine  $\beta$ -L-Konfiguration sollte demnach bei Diginose einen Beitrag von  $+56^{\circ}$  ergeben.

<sup>51)</sup> W. NEUMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **70**, 1547 (1937).

<sup>52)</sup> Mittelwert aus spez. Drehungen von Präparaten aus Divaricosid<sup>1) 3) 5)</sup>, Kwangosid<sup>30)</sup> und Divostrosid<sup>24)</sup>.

<sup>53)</sup> Mittelwert aus spez. Drehungen von Präparaten aus Sinosid<sup>24)</sup> und Sinostrosid<sup>24)</sup>.

<sup>54)</sup> Mittelwert aus spez. Drehungen von Präparaten aus Ambosid<sup>27)</sup>, Sarmutosid<sup>11)</sup> und  $\psi$ -Caudosid<sup>24)</sup>.

Tabelle 5. Molekulare Drehungsbeiträge,  $\Delta[M]_D$ , des Zuckeranteils in den zwei L-Diginosiden

Glykosid		Genin		$\Delta[M]_D$
Name	$[M]_D$	Name	$[M]_D$	
Divostrosid . . . . .	$-291^\circ \pm 11^{(3)5)}$	Sarmentogenin	$+76^\circ \pm 8^{(62)}$	$-367^\circ \pm 19^\circ$
Sinostrosid . . . . .	$-35^\circ \pm 11^{(3)5)}$	Sinogenin	$+342^\circ \pm 9^{(63)}$	$-377^\circ \pm 20^\circ$

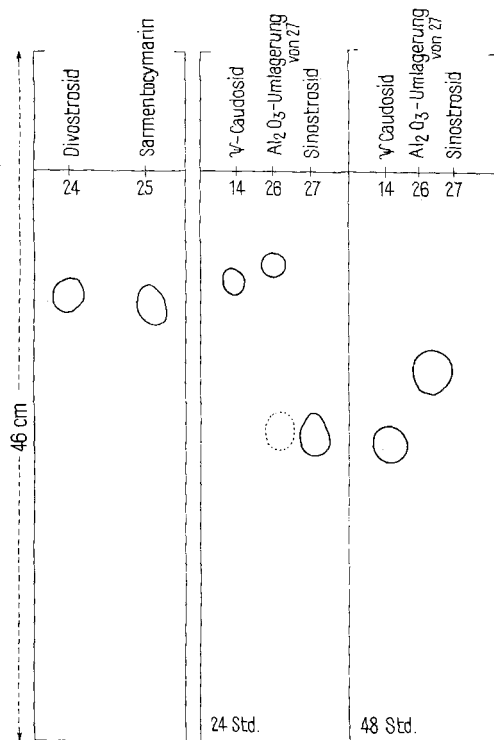


Fig. 11  
Xylol-Methyl-  
äthylketon-  
(3:1)/Find  
25 Std.

Fig. 12  
Chf/Frn.1

- 16 = 0,10 mg D-Cymarose (XXXVII) aus Cymarin (enth. noch Spur Digitoxose?)
- 17 = 0,10 mg D-Oleandrose (XXXIII), synthetisch
- 18 = 0,10 mg L-Oleandrose (XXXII), synthetisch
- 19 = 0,10 mg L-Diginose (XXXV), Smp. 75–85° aus Divostrosid
- 20 = 0,10 mg D-Diginose (XXXIV) aus Inertrosid
- 21 = 0,10 mg D-Sarmentose (XXXVI) aus Sarmentocymarin
- 22 = 0,10 mg L-Diginose (XXXV), Smp. 71–79° aus Sinostrosid
- 23 = 0,10 mg Zuckergemisch aus amorphem  $\psi$ -Caudostrosid, das noch Sarmutrosid enthält
- 24 = 0,05 mg Divostrosid (XXX)
- 25 = 0,05 mg Sarmentocymarin
- 26 = 0,05 mg  $Al_2O_3$ -Umlagerungsprodukt (XIV) an  $Al_2O_3$  von Sinostrosid (VII)
- 27 = 0,05 mg Sinostrosid (VII)

Tabelle 6. Molekulare Drehungsbeiträge,  $\Delta[M]_D$ , des Zuckeranteils in vier D-Diginosiden

Glykosid		Genin		$\Delta[M]_D$
Name	$[M]_D$	Name	$[M]_D$	
Ambosid . . . . .	+150° ± 20° <sup>55)</sup>	Sarmutogenin	+210° ± 16° <sup>54)</sup>	-60° ± 36°
Intermediosid . . . .	+125° ± 11° <sup>58)</sup>	Sarverogenin	+188° ± 9° <sup>60)</sup>	-63° ± 20°
Inertosid . . . . .	-257° ± 28° <sup>63)</sup>	Inertogenin	-237° ± 9° <sup>49)</sup>	-20° ± 37°
Leptosid . . . . .	+251° ± 10° <sup>65)</sup>	Leptogenin	+335° ± 9° <sup>66)</sup>	-84° ± 19°

Der erhaltene stark negative Mittelwert von -372° zeigt, dass die  $\alpha$ -L-Form vorliegen muss, und dass zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form ein Unterschied von ca. 428° besteht; das ist noch etwas mehr als die ca. 350°, mit denen man üblicherweise rechnet.

*Biologische Prüfung.* Herr Dr. CHEN hatte die Freundlichkeit, die Toxizität der 4 in Tab. 7 genannten Glykoside an der Katze zu prüfen<sup>67)</sup>.

Tabelle 7. Toxizität von 4 neuen Glykosiden an der Katze

Glykosid	Zahl der verwendeten Tiere	Geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg intravenöse Infusion
Sinosid . . . . .	10	0,1173 ± 0,0060
Sinositrosid <sup>68)</sup> . . . .	10	0,2140 ± 0,0111
$\psi$ -Caudosid . . . . .	10	0,1415 ± 0,0096
Divostrosid . . . . .	10	0,1425 ± 0,0094

Die gefundenen Werte erlauben einen instruktiven Vergleich über die Wirkung des räumlichen Baus des Aglykons sowie des Zuckers auf die Toxizität. In Tab. 8 sind die bisher bekannten Vertreter der zwei Gruppen isomerer Glykoside so zusammengestellt, dass die Toxizität (soweit dies aus der noch relativ beschränkten Zahl der Vertreter feststellbar ist) von links nach rechts sowie von oben nach unten abnimmt. Zum Vergleich sind auch die Derivate des Sarmentogenins angegeben, das ja auch unter den hier besprochenen Glykosiden vorkommt.

<sup>55)</sup> Mittelwert verschiedener Präparate aus *Strophanthus amboënsis*<sup>56)</sup><sup>57)</sup>.

<sup>56)</sup> J. v. EUW, H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **37**, 1493 (1954).

<sup>57)</sup> O. SCHINDLER, Helv. **39**, 64 (1956).

<sup>58)</sup> Mittelwert aus spez. Drehungen von Präparaten aus *S. intermedius*<sup>59)</sup> und *S. amboënsis*<sup>56)</sup><sup>57)</sup>.

<sup>59)</sup> H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **36**, 357 (1953).

<sup>60)</sup> Mittelwert aus spez. Drehungen von Präparaten aus Intermediosid<sup>61)</sup> und Panstrosid<sup>62)</sup>.

<sup>61)</sup> J. P. ROSSELET & A. HUNGER, Helv. **34**, 1036 (1951).

<sup>62)</sup> J. P. ROSSELET, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, Helv. **34**, 2143 (1951).

<sup>63)</sup> Mittelwert aus spez. Drehungen von Präparaten aus *S. amboënsis*<sup>56)</sup><sup>57)</sup>, *S. Schuchardtii*<sup>64)</sup> und *S. intermedius*<sup>59)</sup>.

<sup>64)</sup> O. EDELMANN, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **39**, 16 (1956).

<sup>65)</sup> Mittelwert aus spez. Drehungen von Präparaten aus *S. amboënsis*<sup>56)</sup><sup>57)</sup> und *S. Schuchardtii*<sup>64)</sup>.

<sup>66)</sup> Mittelwert von zwei Präparaten<sup>64)</sup><sup>65)</sup>.

<sup>67)</sup> Wir danken Herrn Dr. K. K. CHEN, Indianapolis, auch hier bestens für die Überlassung seiner Resultate.

<sup>68)</sup> Es besteht die Möglichkeit, dass dieses Präparat noch etwas Sinogenin- $\beta$ -D-sarmentosid enthalten hat; dies konnte aus Zeitmangel nicht mehr geprüft werden.

Tabelle 8. *Vergleich der Toxizität von 14 Glykosiden*  
(geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg Katze)

Gruppe	Glykosid aus: Genin Zucker	L-Oleandrose XXXII	L-Diginose XXXV	D-Sarmentose XXXVI	D-Diginose XXXIV
O <sub>5</sub>	Sarmentogenin (XXVII) .	0,135 <sup>69)</sup>	0,142 <sup>24)</sup>	0,202 <sup>70)</sup>	0,328 <sup>57)</sup>
C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	Sinogenin (IV) . . . . .	0,117 <sup>24)</sup>	0,214 <sup>24)</sup>		
	Sarmutogenin (XVIII) . .	0,142 <sup>24)</sup>		0,478 <sup>10)</sup>	0,827 <sup>56)</sup>
	Caudogenin XI . . . . .	0,96 <sup>1)</sup>			
C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>7</sub>	Sarverogenin . . . . .			0,403 <sup>71)</sup>	1,84 <sup>72)</sup>
	Leptogenin . . . . .				1,89 <sup>59)</sup>
	Inertogenin . . . . .				> 12 <sup>59)</sup>

In der C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>-Gruppe zeigen die L-Oleandroside der zwei Vertreter mit äquatorialer Hydroxygruppe (11 $\alpha$ -Hydroxy-12-keto- und 11-Keto-12 $\beta$ -hydroxy-Derivat) jeweils nahezu gleiche Toxizität, während das 11-Keto-12 $\alpha$ -hydroxy-Derivat (HO-Gruppe axial) 7–8mal schwächer wirksam ist. Dasselbe finden wir bei den drei D-Diginosiden der C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>-Gruppe. Der Eintritt des Oxydringes bewirkt aber generell<sup>73)</sup> einen Abfall der Toxizität auf knapp die Hälfte<sup>73)</sup>. Der Übergang von den L-Oleandrosiden zu den D-Diginosiden bewirkt einen weiteren Abfall um das 3–6fache, so dass es verständlich ist, dass beim Inertosid in den verwendeten Mengen überhaupt keine Wirkung gefunden wurde. Von Interesse ist schliesslich der merkliche Unterschied in den Toxizitäten von L- und D-Diginosiden.

In Tab. 9 sind die Färbungen der hier beschriebenen Genine mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zusammengestellt.

Der eine von uns (O. RE.) dankt dem SUOMEN KULTTUURIRAHASTO-FONDS (Helsinki) und der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT (Basel) für die Gewährung von Stipendien, welche ihm die Beteiligung an dieser Arbeit ermöglichten.

### Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa  $\pm 2^\circ$ , darüber etwa  $\pm 3^\circ$ . Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 0,01 Torr und 55° getrocknet (Zucker jedoch 3 Std. bei 20°). Zur Analyse wurde, wo nichts anderes erwähnt, 5 Std. bei 0,01 Torr und 110° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet, freie Genine mit Einwaage im Schweinchen. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in W und Chf-Ae-(1:3), Waschen mit 2-n. HCl, 2-n. Sodalösung und W, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen (zum Schluss im Vakuum).

<sup>69)</sup> Der frühere Wert<sup>1)</sup> für einen Gehalt von 20% an Caudosid korrigiert.

<sup>70)</sup> K. K. CHEN, R. C. ANDERSON & E. B. ROBBINS, J. Amer. pharmac. Assoc. **26**, 214 (1937); K. K. CHEN, Ann. Rev. Physiol. **7**, 677 (1945); W. NEUMANN & W. WIDMER, Arch. exp. Path. Pharmacol. **185**, 630 (1937).

<sup>71)</sup> A. BUZAS, J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. **33**, 465 (1950).

<sup>72)</sup> J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. **33**, 522 (1950).

<sup>73)</sup> Vorausgesetzt, dass das Verhältnis der Wirkungsstärken von Ambosid (= Sarmutogenin- $\beta$ -D-diginosid) und Leptosid ungefähr repräsentativ ist.

Tabelle 9. Farbreaktionen mit 84-proz.  $H_2SO_4$  nach angegebener Zeit<sup>74)</sup>

Zeit in Minuten	Im ersten Moment	1'	5'	15'	30'	60'	120'	6 Std.	8 Std.
Sinogenin (IV) . . .	farblos	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelb	gelbgrün	grün
Di-O-acetyl-sinogenin (V) . . .	farblos	farblos	hellgelb	hellgelb	gelb	gelb	gelb	gelbgrün	grün
Di-O-benzoyl-sinogenin (VI) . . .	farblos	farblos	farblos	farblos	blass gelblich	blass gelblich	blass gelblich	blass gelblich	farblos
Caudogenin (XI) . . .	gelbbraun	graugrün	grau	grau	grau	grau	graugrün	graugrün	olivgrün
Di-O-acetyl-caudogenin (XII) . . .	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos
Di-O-benzoyl-caudogenin (XIII) . . .	hellgrau	farblos	farblos	Spur violett	Spur violett	hellgrau	hellgrau violettstichig	blassviolett	blassviolett
Sarmutogenin (XVIII) . . .	hellgelb	hellgelb	hellgelb	gelb grünstichig	gelbgrau	gelbgrau	gelbgrau	grauviolett	grauviolett
Di-O-acetyl-sarmutogenin (XIX) . . .	farblos	farblos	farblos	Spur gelb	Spur grau	Spur grau	Spur grau	Spur grau	Spur grau
Sarmentogenin (XXVII) . . .	hellgelb	hellgelb	gelb	gelb	gelborange	gelborange	braungrün	grün	grün
Di-O-acetyl-sarmentogenin (XXVIII) . . .	hellgelb	hellgelb	gelb	gelborange	gelborange braunstichig	braungelb grünlich	braungrün	grün	grün
Di-O-benzoyl-sarmentogenin (XXIX) . . .	farblos	Spur gelb	hellgelb	gelb	gelb	gelb	gelbgrün	grün	grün

<sup>74)</sup> Auf weisser Porzellan-Tüpfelplatte. Tageslicht und bei direktem Vergleich.

Ausführung der RAYMOND-<sup>75</sup>), KEDDE-<sup>76</sup>) Reaktion, Zuckernachweis mit Anilinphtalat<sup>77</sup>), Papierchromatographie der Steroide<sup>78</sup>) und Zucker (der Cymarose-Gruppe) in zwei Systemen<sup>83</sup>) nach früheren Angaben. Papierchromatographisch rein bedeutet, dass bei Steroiden mit 0,03–0,05 mg Substanz und KEDDE-Reagens und bei Zuckern mit 0,1 mg und Anilinphtalat nur *ein* Fleck erhalten wurde.

Es werden die folgenden Abkürzungen benützt: AcOH = Eisessig, (Ac)<sub>2</sub>O = Acetanhydrid, Ae = Diäthyläther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Bu = n.-Butanol, Chf = Chloroform, Fmd = gereinigtes Formamid<sup>78</sup>), Me = Methanol, Pe = Petroläther, Pn = Pentan, Py = Pyridin, To = Toluol, W = Wasser. ML = eingedampfte Mutterlauge, PCh = Papierchromatogramm. Alle Verhältniszahlen bedeuten das Verhältnis der Volumina.

*Hydrolyse der Glykoside*<sup>79</sup>). 100 mg Glykosid wurden mit 6 ml Me und 6 ml 0,1-n. wässriger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 25 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Me im Vakuum entfernt, die verbleibende Lösung (oder Suspension) 30 Min. auf 60° erwärmt, abgekühlt und fünfmal mit Chf ausgeschüttelt. Die mit W, 2-n. Sodalösung und W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge wurden im Vakuum eingedampft. Rückstand = rohes Genin.

Die saure wässrige Phase wurde im Vakuum von Chf-Resten befreit und durch eine Säule von gut mit CO<sub>2</sub>-freiem dest. W gewaschenem AMBERLITE IR-4 B<sup>80</sup>) in HO<sup>-</sup>-Form filtriert. Das Filtrat (soll völlig neutral, auf keinen Fall alkalisch sein) wurde im Vakuum eingedampft und kurz bei 0,01 Torr und 20° getrocknet. Der Rückstand wurde in 0,5 ml An aufgenommen, mit 5 ml abs. Ae verdünnt und – falls Flocken ausfielen – filtriert. Das eingedampfte Filtrat (= roher Zuckersirup) wurde im Molekularkolben bei ca. 0,03 Torr und 100–110° Badtemperatur destilliert. Kristallisation aus wenig abs. Ae unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss bei 0°, wenn möglich nach Impfen, zum Schluss vorsichtig etwas Pn-Zusatz (nach Erwärmung auf 20°).

*Hydrolyse von Sinosid (I)*. 302 mg Sinosid vom Smp. 196–212°<sup>81</sup>), das nach Papierchromatogramm noch ca. 7% Sinostrosid (VII) enthielt, lieferte bei der Hydrolyse 250 mg rohes Genin und 61 mg rohen Zuckersirup.

*Sinogenin (IV) aus Sinosid (I)*. Das Rohprodukt (250 mg) gab aus Me-Ae 205 mg farblose Kristalle, Smp. 218–230°. Der Smp. blieb nach weiterem Kristallisieren aus Me-Ae und An-Ae konstant,  $[\alpha]_D^{23} = +85,5^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1 in Me). Kein Gewichtsverlust bei Trocknung.

C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C 68,29	H 7,97	O 23,74%
(404,49)	Gef. „ 67,99	„ 8,22	„ 24,01%

Das Präparat zeigte im PCh in den Systemen Chf/Fmd (Fig. 4 und Tab. 2) und Be-Chf-(9:1)/Fmd (nach langer Laufzeit) nur *einen* Fleck. UV.-Spektrum vgl. Fig. 1.

*Oxydation von Sinogenin mit NaJO<sub>4</sub>*. 4,1 mg reines Sinogenin wurden in 2 ml Me gelöst, mit 2 ml 1-proz. wässriger NaJO<sub>4</sub>-Lösung (von pH = 5)<sup>82</sup>) versetzt und 18 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Zusatz von KJ wurde der Überschuss mit Na-Arsenit<sup>83</sup>) zurücktitriert. Als Vergleich diente eine Blindprobe (ohne Steroid) sowie eine Probe mit Sarverogenin. Es wurde folgender Verbrauch pro Mol festgestellt: Blindprobe kein Verbrauch feststellbar; Sinogenin 0,80 Mol NaJO<sub>4</sub>; Sarverogenin 0,91 Mol NaJO<sub>4</sub>.

*Di-O-acetyl-sinogenin (V)*. 44,5 mg Sinogenin wurden mit 1 ml abs. Py und 0,6 ml (Ac)<sub>2</sub>O 2 Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 53 mg neutrales Rohprodukt. Aus Me-Ae 49 mg farblose Prismen, Smp. 253–260° (Zers.). Letzterer blieb nach Umkristallisieren

<sup>75</sup>) W. D. RAYMOND, *Analyst* **63**, 478 (1938); **64**, 113 (1939).

<sup>76</sup>) D. L. KEDDE, *Diss. Leiden* (1946). I. E. BUSH & D. A. H. TAYLOR, *Biochem. J.* **52**, 643 (1952).

<sup>77</sup>) S. M. PARTRIDGE, *Nature* **164**, 443 (1949).

<sup>78</sup>) O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 108 (1951).

<sup>79</sup>) S. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **32**, 939 (1949).

<sup>80</sup>) Produkt der Firma ROHM & HAAS Comp., Philadelphia (Pa.), USA, bezogen von THEODOR CHRIST & Co., Basel.

<sup>81</sup>) Das Präparat bestand aus grossen Kristallen und zeigte deshalb, sowie durch die Beimengung von Sinostrosid, keinen Doppel-Smp.

<sup>82</sup>) G. J. BUIST & C. A. BUNTON, *J. chem. Soc.* **1954**, 1406.

<sup>83</sup>) W. W. SCOTT, *Standard Methods of Chemical Analysis*, New York 1939, 5th Ed., p. 458.



konstant.  $[\alpha]_D^{25} = +60,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,07$  in Chf). Kein Gewichtsverlust bei Trocknung. Nach PCh einheitlich (Fig. 5 und Tab. 3). UV.-Spektrum vgl. Fig. 2.

$C_{27}H_{36}O_8$  (488,56) Ber. C 66,37 H 7,43% Gef. C 66,42 H 7,70%

*Dehydrierungsversuch von Di-O-acetyl-sinogenin (V)*. 16,5 mg Substanz vom Smp. 248–256° (Zers.) wurden in 1 ml reinstem AcOH und 0,3 ml 2-proz.  $CrO_3$ -AcOH-Lösung (entspr. 6 mg  $CrO_3$ ) versetzt und 3 Std. bei 18° stehengelassen, worauf noch  $CrO_3$  nachweisbar war. Dann wurde mit 0,1 ml Me versetzt und noch 6 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 16,5 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Me 14,5 mg Kristalle, Smp. 244–257° (Zers.). Nach Umkristallisieren 12,5 mg Prismen, Smp. 246–253° (Zers.),  $[\alpha]_D^{23} = +59,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1$  in Chf). Nach Mischprobe und PCh identisch mit Ausgangsmaterial V.

*Di-O-benzoyl-sinogenin (VI)*. 20 mg Sinogenin wurden in 0,6 ml abs. Py gelöst, bei 0° mit 0,15 ml frisch dest. Benzoylchlorid versetzt und unter  $H_2O$ -Ausschluss 16 Std. bei 0°, dann noch 16 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Zusatz von 0,2 ml Me wurde noch 2 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 150 mg neutrales Rohprodukt (enthält Benzoesäure-methylester). Aus Ae (später Pn-Zusatz) 28 mg Kristalle, Smp. 245–255°. Umkristallisieren aus An-Ae gab farblose Platten, Smp. 253–255°,  $[\alpha]_D^{24} = +62,3^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,77$  in Chf). Trocknung gab keinen Gewichtsverlust. KEDDE-Reaktion: negativ oder höchstens sehr schwach positiv. RAYMOND-Reaktion: stark positiv.

$C_{37}H_{40}O_8$  Ber. C 72,53 H 6,58 O 20,89%  
(612,69) Gef. „ 72,00 „ 7,01 „ 20,94%

*Sarmutogenon (XXIV) aus Sinogenin (IV)*. 40,5 mg Sinogenin vom Smp. 221–228° (aus Sinosid) wurden in 0,5 ml reinstem AcOH gelöst, innerhalb 6 Std. bei 20° mit kleinen Portionen von insgesamt 0,90 ml 2-proz.  $CrO_3$ -AcOH-Lösung (entspr. 18 mg  $CrO_3$ ) versetzt und anschliessend noch 2 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch  $CrO_3$  nachweisbar war. Dann wurde mit 0,1 ml Me versetzt und noch 14 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 5,5 mg saure Anteile (amorph, nicht untersucht) und 31 mg Neutralprodukt. Letzteres lieferte aus An-Ae 17 mg hellgelbe Spiesse, Smp. 214–220° (Zers. bei raschem Erhitzen). Nach Umkristallisieren Smp. 206–209°,  $[\alpha]_D^{25} = +80,0^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,72$  in Me). Im PCh gab es im System Be-Chf-(9:1)/Fmd (16 Std.) einen Hauptfleck, dessen Laufstrecke (4 cm) mit der Laufstrecke eines Präparates aus Caudogenin<sup>2)</sup> übereinstimmte. Daneben waren in beiden Präparaten kleine Mengen von KEDDE-positiven Verunreinigungen sichtbar, die nicht miteinander identisch waren. Auch das UV.-Spektrum (Fig. 2) sowie die Färbungen mit 84-proz.  $H_2SO_4$  waren gleich.

*L-Oleandrose (XXXII) aus Sinosid (I)*. Der rohe Zucker (61 mg) gab 60 mg Destillat. Aus Ae-Pe 52 mg farblose Platten, Smp. 25–58°,  $[\alpha]_D^{24} = +9,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,094$ , nach 18 Std. in W). Die Kristalle gaben in beiden Systemen<sup>23)</sup> nur den Oleandrose-Fleck. Die ML zeigte jedoch daneben noch den Diginose-Fleck (aus Sinostrosid stammend).

*Saure Hydrolyse von Sinostrosid (VII)*. 59,5 mg reines Sinostrosid wurden hydrolysiert und gaben 44 mg rohes Genin und 12,6 mg rohen Zuckersirup.

*Sinogenin (IV) aus Sinostrosid (VII)*. Die 44 mg Rohprodukt gaben aus An-Ae 38,5 mg farblose Kristalle, Smp. 220–224° (Zers.). Nach Umkristallisieren Smp. 222–231°,  $[\alpha]_D^{23} = +83,4^\circ \pm 2,5^\circ$  ( $c = 0,82$  in Me). Nach PCh, Mischprobe und Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$  identisch mit Präparat aus Sinosid.

*Di-O-acetyl-sinogenin (V) aus Sinostrosid (VII)*. 9,0 mg Sinogenin (IV) aus VII gaben wie oben 10,3 mg rohes Acetylierungsprodukt. Aus Me-Ae 7,8 mg farblose Prismen, Smp. 250–259°,  $[\alpha]_D^{24} = +62,8^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,67$  in Chf). Nach Mischprobe, PCh und Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$  identisch mit Präparat aus Sinosid.

*L-Diginose (XXXV) aus Sinostrosid (VII)*. Der rohe Zuckersirup (12,6 mg) gab 11,7 mg farbloses Destillat. Aus abs. Ac (Impfen<sup>84)</sup>) 9 mg farblose Nadeln, Smp. 71–79°,  $[\alpha]_D^{23} = -65,2^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,71$ , nach 19 Std. in W);  $[\alpha]_D^{24} = -128^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,41$  in An). Färbung mit Anilinphtalat<sup>77)</sup> (braun, im UV. gelb) gleich wie Cymarose und ihre Raumisomeren. Laufstrecke im Papierchromatogramm (Nr. 22 in Fig. 8) gleich wie D-Diginose und L-Diginose aus Divostrosid (siehe unten). Misch-Smp. mit der letzteren ohne Depression.

<sup>84)</sup> Die Lösung liess sich durch Impfen mit einer Spur D-Diginose zur Kristallisation anregen.

*Umlagerung von Sinostrosid (VII) zu XIV an  $Al_2O_3$ .* 10 mg Sinostrosid wurden in 1 ml Be-Chf-(1:1) gelöst und auf eine in Be-Chf-(1:1) bereitete Säule von 2,0 g  $Al_2O_3$  gegeben. Nach 69 Std. Stehen im Dunkeln bei 25° wurden mit Chf, Chf-Me-(99:1) und Chf-Me-(98:2) eluiert. Der Rückstand, 5 mg, konnte aus Me-Ae nicht kristallisiert werden;  $[\alpha]_D^{24} = -74,9 \pm 4^\circ$  ( $c = 0,28$  in Me); PCh vgl. Fig. 12.

*Hydrolyse von  $\psi$ -Caudosid (XV).* 107 mg  $\psi$ -Caudosid vom Smp. 147–157°/220–225°, das nach PCh noch ca. 7%  $\psi$ -Caudostrosid enthielt (da nach Hydrolyse keine Sarmtentose nachweisbar war, enthielt es offenbar kein Sarmutosit), gaben 88 mg rohes Genin und 19,3 mg Zuckersirup.

*Sarmutogenin (XVIII) aus  $\psi$ -Caudosid (XV).* Das rohe Genin (88 mg) gab aus An-Ae 71 mg farblose Kristalle. Nach Umkristallisieren aus Me-Ae 65 mg 253–262° (trüb bei ca. 160–170°);  $[\alpha]_D^{25} = +51,3 \pm 3^\circ$  ( $c = 0,85$  in Me). Nach PCh, Mischprobe, Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$  und IR.-Spektrum (Fig. 3) identisch mit Präparat aus Ambosid<sup>87</sup>).

*Di-O-acetyl-sarmutogenin (XIX) aus XV.* 23 mg von obigem Präparat wurden wie bei V acetyliert. Das Rohprodukt (25 mg) gab aus An-Ae 23 mg Kristalle. Aus Me-Ae 20 mg farblose Prismen, Smp. 252–257°,  $[\alpha]_D^{25} = +45,5 \pm 3^\circ$  ( $c = 0,69$  in Chf<sup>85</sup>). Nach PCh, Mischprobe und Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$  identisch mit einem Präparat aus Ambosid.

*L-Oleandrose (XXXII) aus  $\psi$ -Caudosid (XV).* Der rohe Zuckersirup (19,3 mg) lieferte 17,8 mg farbloses Destillat. Aus abs. Ae-Pn ein grosser Kristall (10 mg),  $[\alpha]_D^{20} = +6,6 \pm 2^\circ$  ( $c = 0,89$ , nach 17 Std. in W). Der Zucker zeigte in beiden Systemen<sup>23</sup>) einen Hauptfleck entspr. Oleandrose sowie einen zweiten Fleck (ca. 7%) entspr. Diginose. Ein Sarmtentose-Fleck war nicht sichtbar.

*Saure Hydrolyse von rohem  $\psi$ -Caudostrosid (XX).* 9 mg des amorphen, noch Sarmutosit-haltigen  $\psi$ -Caudostrosid-Präparats<sup>5</sup>), das aber frei von Ambosid war (Nr. 15 in Fig. 6), wurden mit 5,5 mg des krist. Sarmutositids (XXI) aus *S. divaricatus* vereinigt und das Ganze (14,5 mg) zusammen hydrolysiert. Erhalten wurden 12 mg rohes Genin und 2,2 mg Zuckersirup. Letzterer gab im PCh in den zwei Systemen nur die zwei Flecke von Diginose und Sarmtentose (Nr. 23 in Fig. 9 und 10).

*Sarmutogenin (XVIII) aus dem Gemisch von  $\psi$ -Caudostrosid (XX) und Sarmutosit (XXI).* Das rohe Genin (12 mg) gab aus Me-Ae 9 mg farblose Kristalle, Smp. 246–254° (trüb bei 130–150°),  $[\alpha]_D^{26} = +48,4 \pm 4^\circ$  ( $c = 0,58$  in Me). Nach PCh einheitlich und identisch mit Präparat aus  $\psi$ -Caudosid. Auch die Mischprobe, die Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$  und die IR.-Spektren (Fig. 3) waren gleich.

*Saure Hydrolyse von reinem Divaricosid (XXV)<sup>86</sup>.* 129 mg reines Divaricosid vom Smp. 221–226° gaben bei der Hydrolyse 111 mg rohes Genin und 20 mg Zuckersirup.

*Sarmtentogenin (XXVII) aus Divaricosid.* Das Rohprodukt (111 mg) gab aus Me-Ae 96 mg farblose Kristalle. Nach Umkristallisieren 78 mg Prismen, Smp. 269–273° (Zers.),  $[\alpha]_D^{24} = +21,0 \pm 4^\circ$  ( $c = 0,52$  in Me). Nach Smp., Mischprobe, Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$  identisch mit authentischem Material aus Sarmtentocymarín.

*Di-O-benzoyl-Derivat XXIX.* 24 mg obiger Kristalle lieferten wie bei VI 30 mg krist. Derivat, Smp. 282–286°. Nach Umkristallisieren aus An-Ae Smp. 284–286°,  $[\alpha]_D^{24} = +9,4 \pm 3^\circ$  ( $c = 0,75$  in Chf). Nach Mischprobe und Färbung mit 84-proz.  $H_2SO_4$  identisch mit authentischem Di-O-benzoyl-sarmtentogenin.

*L-Oleandrose (XXXII) aus Divaricosid.* Der rohe Zucker (20 mg) lieferte 15,5 mg Destillat. Aus Ae-Pn (Impfen) 12 mg farblose Plättchen, Smp. 57–62°,  $[\alpha]_D^{23} = +13,8 \pm 3^\circ$  ( $c = 0,85$ , nach 16 Std. in W). Gab im PCh nur einen Fleck (wie Oleandrose).

*Saure Hydrolyse von Divostrosid (XXX).* 93 mg reines Divostrosid lieferten bei der Hydrolyse 70 mg rohes Genin und 17,2 mg Zuckersirup.

*Sarmtentogenin (XXVII) aus Divostrosid.* Das rohe Genin (70 mg) gab aus An-Ae 63 mg Kristalle, Smp. 263–268°. Nach Umkristallisieren aus Me Smp. 259–269°,  $[\alpha]_D^{25} = +18,8 \pm 4^\circ$  ( $c = 0,5$  in Me). Nach Mischprobe, Farbreaktion mit 84-proz.  $H_2SO_4$  und PCh identisch mit authentischem Sarmtentogenin aus Sarmtentocymarín.

<sup>85</sup>) Früher<sup>12</sup>) ist in Fussnote 27 noch fälschlicherweise  $[\alpha]_D^{26} = +33,8 \pm 3^\circ$  (in Chf) angegeben. In Formel III auf p. 907 sowie in Tab. 1 auf p. 909 der damaligen Publikation ist aber bereits der richtige Wert  $[\alpha]_D^{27} = +45,2 \pm 3^\circ$  ( $c = 0,84$  in Chf) eingesetzt, der an einem ebenfalls aus Ambosid hergestellten Präparat (OS 402) von dem einen von uns (O. S.) ermittelt wurde.

<sup>86</sup>) Das früher<sup>2</sup>) hydrolysierte Präparat hatte ca. 20% Caudosid enthalten.

*Di-O-benzoyl-Derivat XXIX.* Aus 16 mg obiger Kristalle wurden 13 mg zweimal umkristallisiertes Derivat XXIX erhalten, Smp. 282–285°;  $[\alpha]_D^{26} = +9,2^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,8$  in Chf). Nach Mischprobe und Farbreaktion identisch mit authentischem Material.

*L-Diginose (XXXV) aus Divostrosid.* Der rohe Zucker (17,2 mg) gab 15,7 mg Destillat. Aus abs. Ae (Impfen mit Präparat aus Sinostrosid) 10 mg farblose Nadeln, Smp. 75–85°;  $[\alpha]_D^{25} = -129^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,401$  in An);  $[\alpha]_D^{25} = -64,7^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,4$ , nach 17 Std. in W). Trocknung zur Analyse 5 Tage über  $P_2O_5$  bei 760 Torr und 20°.

$C_7H_{14}O_4$  (162,18) Ber. C 51,83 H 8,70% Gef. C 51,48 H 9,23%

Im PCh in zwei Systemen (Nr. 19 in Fig. 7 und wie Nr. 22 in Fig. 8) gaben die Kristalle nur einen Fleck mit gleicher Laufstrecke wie D-Diginose (XXXIV). Die Mischprobe mit dem Präparat aus Sinostrosid schmolz gleich.

*Spez. Drehung von D-Diginose in An.* Krist. D-Diginose vom Smp. 82–86° (aus Inertosid) zeigte  $[\alpha]_D^{24} = +133^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,7$  in An).

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel ausgeführt.

### Zusammenfassung

Die Konstitution von 5 Glykosiden (Sinosid, Sinostrosid,  $\psi$ -Caudosid,  $\psi$ -Caudostrosid und Divostrosid) wird durch hydrolytische Spaltung und Identifizierung der Spaltstücke, die alle in Kristallen isoliert wurden, bewiesen.

Sinosid und Sinostrosid enthalten dasselbe Aglykon (Sinogenin), dessen Struktur kürzlich genau abgeklärt wurde. Sie unterscheiden sich im Zuckeranteil. Sinosid enthält die bekannte L-Oleandrose, während Sinostrosid einen neuen Zucker, die L-Diginose lieferte. Dieselbe Verwandtschaft zeigen Divaricosid und Divostrosid. Beide enthalten als Aglykon das bekannte Sarmetogenin. Divaricosid enthält daneben die L-Oleandrose und Divostrosid wieder die L-Diginose. Gleiches wurde für das dritte Paar,  $\psi$ -Caudosid und  $\psi$ -Caudostrosid, abgeleitet. Der erstgenannte Stoff, der rein vorlag, lieferte bei der Hydrolyse das bekannte Sarmutogenin und wieder L-Oleandrose. Die Konstitution des  $\psi$ -Caudostrosids konnte nur durch Kombination verschiedener papierchromatographischer Untersuchungen vor und nach Hydrolyse ermittelt werden, weil dieser Stoff nur in Gemisch mit Sarmutosid und als amorphes Konzentrat vorlag. Mit grosser Sicherheit ergab sich, dass er aus Sarmutogenin und L-Diginose aufgebaut sein muss. Der Vergleich der molekularen Drehungen erlaubt die Ableitung der Verknüpfung zwischen Zucker und Aglykon; sie entspricht in allen Fällen der Regel von KLYNE. Dies erlaubt die Aufstellung genauer Konstitutionsformeln aller genannten Glykoside.

Das früher aus gleichen Samen erhaltene Caudosid ist ein Kunstprodukt, das durch Umlagerung von Sinosid durch Kontakt an  $Al_2O_3$  entsteht.

Bei Sinogenin, Sarmutogenin und Caudogenin handelt es sich um Isomere, deren Isomerie auf dem unterschiedlichen Bau der Ketolgruppe im C-Ring beruht. Sie entsprechen den 3 Geninen der Formel  $C_{23}H_{30}O_7$  (Sarverogenin, Leptogenin und Inertogenin), die in verschiedenen afrikanischen Strophanthusarten (bes. der *S. intermedius*-Gruppe) vorkommen. In beiden Fällen wurde das theoretisch noch mögliche vierte Isomere (mit 11 $\beta$ -Hydroxy-12-keto-Gruppe) noch nicht aufgefunden.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel