

T%	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
87	599	594	589	584	579	575	570	565	560	555
88	550	545	540	535	530	526	521	516	511	506
89	501	496	491	487	482	477	472	467	463	458

So ergibt sich beispielsweise für einen gefundenen Wert von 88,4% ein $\epsilon = 530$. Bei Stoffen mit unbekanntem Molekulargewicht wird wie üblich die Extinktion für eine 1-proz. Lösung nach folgender Formel berechnet:

$$\epsilon_{1\%} = \frac{V \cdot 10}{E \cdot d} \cdot \log \frac{100}{T \text{ (in \%)}},$$

wobei V = Volumen in ml und E = Einwage in mg bedeuten.

Zusammenfassung

Es wird eine Methode beschrieben, die es gestattet, routinemässig UV.-Spektren im kurzwelligen Gebiet aufzunehmen. Bei Verwendung von Cyclohexan als Lösungsmittel konnten von 190 $m\mu$ an brauchbare Werte erhalten werden; in Alkohol konnten wir in den bisherigen Zellen erst von 195 $m\mu$ an messen. – Wenn keine störenden Substituenten vorhanden sind, lässt sich in Steroiden eine isolierte Doppelbindung durch das kurzwellige UV. sehr gut charakterisieren. In den meisten Fällen ist eine Aussage über den Grad der Substitution möglich, doch ist auch die Lage der Doppelbindung zu berücksichtigen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

162. 3-epi-Uzarigenin und 3-epi-17 α -Uzarigenin¹⁾

Glykoside und Aglykone, 207. Mitteilung²⁾

von A. Kuritzkes, J. v. Euw und T. Reichstein

(6. VI. 59)

3-epi-Uzarigenin (I) ist von TSCHESCHE u. Mitarb.³⁾ in kleiner Menge aus Uzarigenon (VIII) mit NaBH₄ erhalten worden. Hauptprodukt war Uzarigenin (III). SCHMID & Mitarb.⁴⁾ erhielten bei der Reduktion von VIII nach MEERWEIN-PONNDORF ein Gemisch aus dem sie 14% der 3 α -Verbindung (I) isolieren konnten. Aus technischem «Uzaron» ist von TSCHESCHE & BRATHGE⁵⁾ nach fermentativem Abbau u. a. ein Genin C₂₃H₃₄O₄ isoliert worden, das sie Urezigenin nannten. TSCHESCHE & Mitarb.³⁾ hielten es für identisch mit 3-epi-Uzarigenin (I). In den Wurzeln von *Xysmalobium undulatum*⁶⁾ sowie von *Pachycarpus schinzianus*⁴⁾, die von den Eingeborenen Südafrikas zur Herstellung der «Uzara-Medizin» dienten, konnten wir 3-epi-Uzarigenin nicht nachweisen.

¹⁾ Teilweiser Auszug aus Diss. A. KURITZKES, Basel 1959.

²⁾ 206. Mitteilung: B. FECHTIG, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1448 (1959).

³⁾ R. TSCHESCHE, MARIA-ELISABETH RÜHSEN & G. SNATZKE, *Chem. Ber.* **88**, 686 (1955).

⁴⁾ W. SCHMID, H. P. UEHLINGER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 72 (1959).

⁵⁾ R. TSCHESCHE & K. H. BRATHGE, *Chem. Ber.* **85**, 1042 (1952).

⁶⁾ Diss. A. KURITZKES, sowie spätere Mitteilung.

Für Vergleichszwecke benötigten wir reines 3-epi-Uzarigenin (I). Da es auf den oben genannten Wegen nur als Nebenprodukt erhalten wird, haben wir versucht, es aus Uzarigenin (III) über das Tosylat V zu gewinnen, ein Verfahren⁷⁾, das sich in vielen Fällen zur Überführung von 3 β -Hydroxy-5 α -Steroiden in die 3 α -Hydroxy-Derivate gut bewährt hat⁷⁾-¹⁴⁾. Die Umsetzung von Uzarigenin (III) mit Tosylchlorid in Pyridin lieferte das ausgezeichnet kristallisierende 3-O-Tosyl-uzarigenin (V) in guter Ausbeute. Für die weitere Umsetzung des Tosylats mit K-Acetat wählten wir das Verfahren von ZIEGLER & BHARUCHA¹¹⁾ mit Dimethylformamid als Lösungsmittel, das in anderen Fällen gute Ausbeute geliefert hatte¹²⁾¹⁵⁾. Hier mussten wir etwas Eisessig zusetzen, um die Olefinbildung und die Isomerisierung an C-17 (siehe unten) möglichst zu verringern. Das Reaktionsgemisch lieferte nach saurer Verseifung neben Anhydro-Derivaten (nicht untersucht) als Hauptprodukt ein Kristallisat, das sich aber nach Papierchromatogramm als Gemisch von zwei Stoffen mit recht ähnlichen Laufstrecken erwies. Für die Differenzierung war besonders das System von Fig. 2 geeignet. Durch präparative Papierchromatographie¹⁹⁾ oder besser durch Verteilungschromatographie in der Säule¹⁶⁾ in demselben System liess sich eine glatte Trennung erzielen²⁰⁾. Erhalten wurden 3-epi-Uzarigenin (I) und das bisher noch unbekannte 3-epi-17 α -Uzarigenin (VI). Das erstgenannte erwies sich nach Smp., Mischprobe und Papierchromatogramm als identisch mit dem Präparat von SCHMID und Mitarb.⁴⁾. Es wurde weiter als 3-O-Acetyl-Derivat II²¹⁾ charakterisiert und lieferte erwartungsgemäss bei der Dehydrierung mit CrO₃ das bekannte Uzarigenon (VIII). Das 3-epi-17 α -Uzarigenin (VI) gab Analysenwerte, die auf C₂₃H₃₄O₄ passten. Es war mit keinem uns bekannten Genin identisch und lieferte ein Mono-O-acetyl-Derivat VII, das sehr schlecht kristallisierte. Dehydrierung mit CrO₃ gab das noch unbekannte 17 α -Uzarigenon (XI), das von VIII eindeutig verschieden und papierchromatographisch einheitlich war (vgl. Fig. 1 und 2). Dasselbe Keton XI wurde auch durch

7) CIBA, Brit. Patent 495 887 (22. Nov. 1938); Chem. Abstr. **33**, 2905 (1939); C. **1939**, I, 4225.

8) PL. A. PLATTNER & A. FÜRST, Helv. **26**, 2266 (1943).

9) D. K. FUKUSHIMA, A. D. KEMP, R. SCHNEIDER, M. B. STOKEM & T. F. GALLAGHER, J. biol. Chemistry **210**, 129 (1954).

10) J. IRIARTE, G. ROSENKRANZ & F. SONDEHEIMER, J. org. Chemistry **20**, 542 (1955).

11) P. ZIEGLER & K. R. BHARUCHA, Chemistry & Ind. **1955**, 1351.

12) J. B. UMLAND & M. I. JEFRAIM, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2788 (1956). Diese Autoren empfehlen als Lösungsmittel Acetanhydrid das frei von Essigsäure ist.

13) F. C. CHANG & R. T. BLICKENSTAFF, Chemistry & Ind. **1958**, 590, sowie R. T. BLICKENSTAFF & F. C. CHANG, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2726 (1958), erhielten gute Ausbeuten auch durch Behandlung der Tosylate mit Al₂O₃. Vgl. auch G. H. DOUGLAS, P. S. ELLINGTON, G. D. MEAKINS & R. SWINDELLS, J. chem. Soc. **1959**, 1720.

14) F. C. CHANG & R. T. BLICKENSTAFF, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2909 (1958), konnten zeigen, dass die Tosylate beim Erwärmen mit Dimethylformamid allein das epimere O-Formyl-Derivat liefern.

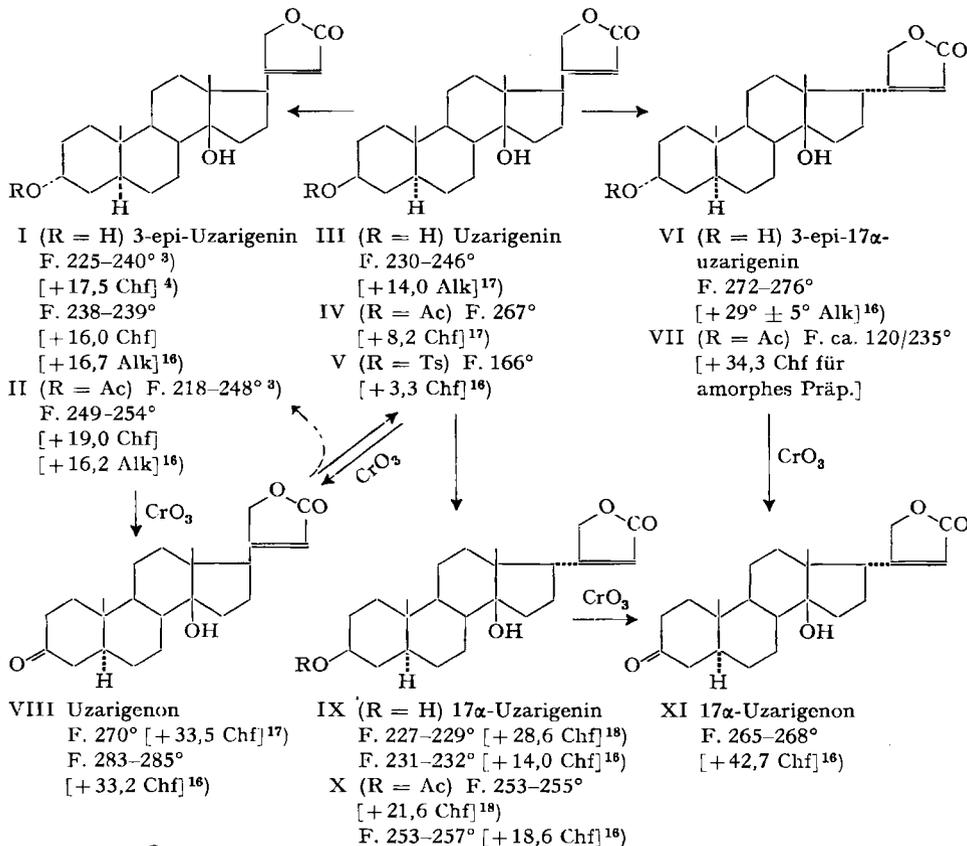
15) W. NAGATA, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **42**, 1399 (1959).

16) Ausführung nach E. v. ARX & R. NEHER, Helv. **39**, 1664 (1956).

20) Auch durch Acetylierung des Gemisches liess sich reines 3-O-Acetyl-3-epi-uzarigenin (II) erhalten, weil die isomere 17 α -Verbindung VII sehr schwer kristallisiert und in der Mutterlauge verbleibt.

21) Unser Präparat zeigte eine merklich höhere Drehung. Beim Präparat von SCHMID⁴⁾ musste die Bestimmung mit einer sehr kleinen Probe ausgeführt werden. Wir halten den jetzigen Wert für zuverlässiger.

Dehydrierung von 17α -Uzarigenin (IX) erhalten, das von PLATTNER und Mitarb.¹⁸⁾²²⁾ synthetisch gewonnen wurde, und das sich durch Umlagerung aus Uzarigenin (III) bereiten liess (siehe unten). Da die Struktur von IX durch die Synthese¹⁸⁾ feststeht,



Ac = $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$, Ts = $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ -. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den folgenden Lösungsmitteln an: Alk = Äthanol, Chf = Chloroform.

ist damit auch diejenige von XI und VI bewiesen. Da VI und IX verschieden sind, muss VI die 3 α -Konfiguration besitzen. Damit steht auch das IR.-Spektrum (Fig. 7) im Einklang. Es enthält bei $10,02\ \mu$ eine mittelstarke Bande, die bei III (Fig. 3) und IX (Fig. 10) fehlt und die für 3 α -Hydroxy-5 α -Steroide charakteristisch ist²⁴⁾ und zwar

¹⁶⁾ Exper. Teil dieser Arbeit.

¹⁷⁾ J. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **32**, 939 (1949).

¹⁸⁾ PL. A. PLATTNER, L. RUZICKA, H. HRUSSER & E. ANGLIKER, *Helv.* **30**, 1073 (1947).

²²⁾ Der Stoff wurde von PLATTNER und Mitarb.¹⁸⁾ entsprechend der früher üblichen Nomenklatur als Allo-uzarigenin bezeichnet. Wir benützen hier die Bezeichnung 17 α -Uzarigenin in Übereinstimmung mit den IUPAC-Regeln²³⁾.

²³⁾ INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY, *Nomenclature of Organic Chemistry 1957*, Butterworth Scient. Publ. Definitive Rules for Nomenclature of Steroids (London 1958), S-3.6.

²⁴⁾ R. N. JONES & G. ROBERTS, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6121 (1958), sowie frühere Literatur daselbst.

gleichgültig ob sie an C-14 die α - oder β -Konfiguration besitzen. Eine gleiche Bande zeigt daher auch I (Fig. 5).

Herr Dr. CHEN hatte die Freundlichkeit, unser sicher reines 3-epi-Uzarinogen (I) biologisch zu prüfen²⁶⁾. Es war am Frosch bis zu 43,5 mg/kg unwirksam. Bei der Prüfung an der Katze reichte die vorhandene Menge nur für ein einziges Tier. Es starb bei intravenöser Infusion von 7,605 mg/kg, dabei wurde die typische Verlangsamung des Herzschlags beobachtet, gefolgt von Beschleunigung. Der Stoff besitzt demnach vermutlich eine gewisse aber sehr geringe Toxizität an der Katze, ist aber am Frosch praktisch unwirksam. Drei andere 3 α -Hydroxy-genine sind früher von Herrn Dr. CHEN an der Katze geprüft worden: 3-epi-Digitoxigenin²⁶⁾²⁷⁾ war unwirksam bis zu 4,77 mg/kg²⁸⁾ und 3-epi-Tanghinigenin²⁸⁾ ebenfalls unwirksam bis zu 9,43 mg/kg. Die 3 α -Konfiguration scheint aber nicht in allen Fällen einen Verlust der Herzwirksamkeit an der Katze zu bewirken, denn für 3-epi-Scilliglaucosidin-19-ol²⁹⁾ fand CHEN als geometrisches Mittel der letalen Dosis $0,3604 \pm 0,0243$ mg/kg. Das von TSCHESCHE und Mitarb.³⁾ aus Uzaron isolierte Urezigenin zeigte bei Herrn Dr. CHEN an einer Katze die letale Dosis von 2,587 mg/kg^{29a)}. Es scheint uns unwahrscheinlich, dass der Stoff mit 3-epi-Uzarinogen identisch ist.

Herr Dr. CHEN hat kürzlich (Brief vom 27. Mai 1959) unsere sicher reinen Präparate von Uzarinogenin und Xysmalogenin auch nochmals biologisch geprüft. An der Katze wurde wegen der Schwerlöslichkeit die früher^{29b)} beschriebene Technik benützt^{29c)}. Als geometrisches Mittel wurde gefunden: für Uzarinogenin $0,9363 \pm 0,0694$ mg/kg (5 Katzen), für Xysmalogenin $1,276 \pm 0,130$ mg/kg (4 Katzen). Danach ist Xysmalogenin an der Katze etwas schwächer wirksam als Uzarinogenin. Am Frosch war Uzarinogenin bis 64 mg/kg (8 Tiere) und Xysmalogenin bis 80 mg/kg (7 Tiere) unwirksam. Lediglich 1 Tier mit 84 mg/kg Xysmalogenin reagierte positiv. Diese Genine sind vermutlich wegen der geringen Wasserlöslichkeit und schlechten Resorption am Frosch (Injektion in den Lymphsack) praktisch unwirksam.

²⁵⁾ Wir danken Herrn Dr. K. K. CHEN, Indianapolis, auch hier bestens für die Überlassung seiner Resultate.

²⁶⁾ H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **36**, 985 (1953).

²⁷⁾ Eine Katze starb mit 4,51 mg/kg; nach Ansicht von Herrn Dr. CHEN könnte der Tod dieses Tieres von dem als Lösungsmittel benützten Alkohol verursacht gewesen sein. Zwei weitere Tiere überlebten mit 1,88 und 4,77 mg/kg (Brief vom 27. Jan. 1953). Höhere Dosen konnten wegen der Schwerlöslichkeit des Stoffes nicht geprüft werden. Der zuerst²⁶⁾ publizierte Wert von 36,76 mg/kg beruht auf einem Irrtum, er ist später²⁸⁾ korrigiert worden. Am Frosch war 3-epi-Digitoxigenin bis zu 34 mg/kg völlig unwirksam.

²⁸⁾ H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 166 (1955). Am Frosch war 3-epi-Tanghinigenin bis zu 2,5 mg/kg unwirksam (Brief Dr. K. K. CHEN vom 31. Juli 1953).

²⁹⁾ A. KATZ, *Helv.* **40**, 831 (1957).

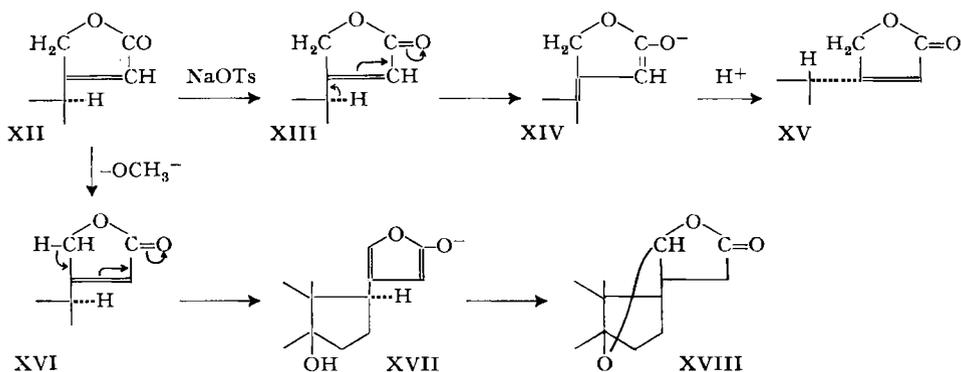
^{29a)} Briefliche Mitteilung von Herrn Prof. R. TSCHESCHE vom 25. 2. 59, für die wir ihm bestens danken. Danach machte ihn Herr Dr. CHEN mit Brief vom 2. 12. 58 darauf aufmerksam, dass bei der Angabe der Toxizität auf S. 689 der Arbeit von TSCHESCHE u. Mitarb.³⁾ eine Verwechslung vorgekommen ist. Die letalen Dosen von 1,278 und 2,075 mg/kg für zwei Katzen beziehen sich auf Xysmalogenin. Für Urezigenin wurde der oben genannte Wert (für ein Tier) gefunden.

^{29b)} K. K. CHEN, E. B. ROBBINS & H. WORTH, *J. Amer. Pharmac. Assoc.* **27**, 189 (1938).

^{29c)} Hier wurde die Infusion aber mit 0,2 mg pro Min. durchgeführt, das ist doppelt so rasch wie früher^{29d)}. Möglicherweise ist dies der Grund dafür, dass beim Uzarinogenin jetzt das geometrische Mittel der letalen Dosis merklich kleiner gefunden wurde als früher (alter Wert^{29d)} $1,519 \pm 0,1832$ mg pro kg).

^{29d)} W. RITTEL & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 1361 (1954).

17 α -Uzarigenin (IX) aus Uzarigenin (III). Verschiedene digitaloide Lactone lassen sich mit den sogenannten allomerisierenden Fermenten, die besonders in *Strophanthus*-Samen vorkommen, in die biologisch unwirksamen 17 α -Isomeren umlagern, die früher als allo-Verbindungen bezeichnet wurden. Zuerst wurde diese Reaktion beim allo-Cymarin³⁰⁾ und beim allo-Emicymarin³¹⁾³²⁾ bekannt. Nach den IUPAC-Regeln²³⁾ sind sie heute als 17 α -Cymarin und 17 α -Emicymarin zu bezeichnen. Die enzymatisch fast quantitativ verlaufende Isomerisierung zeigt, dass die 17 α -Derivate energieärmer sein müssen als die biologisch wirksamen 17 β -Formen³³⁾. Eine chemische Methode zur Umlagerung der 17 β -Cardenolide zu den 17 α -Derivaten war bisher nicht bekannt. Die oben genannte Beobachtung zeigte, dass sie unter geeigneten Bedingungen gelingt. Weitere Versuche ergaben, dass Uzarigenin (III) beim Erhitzen mit Dimethylformamid allein nicht merklich verändert wird. Auch Zusatz von Na-Acetat oder Eisessig lieferte kein brauchbares Resultat. Sehr gut verlief die Reaktion beim Zusatz von Na-Tosylat mit oder ohne Na-Acetat, wobei kleine Mengen (ca. 2%) Eisessig nicht störten. Grössere Mengen (ca. 20%) Eisessig haben die Umlagerung weitgehend oder ganz verhindert. Auffallenderweise liess sich die Wirkung des Na-Tosylats durch LiCl (das in Dimethylformamid gut löslich ist) nicht ersetzen. Die Isomerisierung konnte in geringem Umfang auch durch Erhitzen in Pyridin sowie in Triäthylamin-acetat erreicht werden, jedoch nicht mit Triäthylamin allein. Weitaus am besten war jedoch Na-Tosylat. Die Reaktion ist zur präparativen Gewinnung von



17 α -Cardenoliden gut brauchbar. Es ist wohl kaum zweifelhaft, dass die Isomerisierung der 17 β -Verbindung XII zum 17 α -Isomeren XV über das Enolat-ion XIV verlaufen dürfte. Dieser Reaktionsweg wird offenbar durch Na-Tosylat besonders begünstigt. Stärkere Basen bewirken bekanntlich die Bildung der «Iso-Verbindung» XVIII (14,21-Epoxy-Derivat), die vermutlich über das isomere Enolat-ion XVII verläuft. Das durch Erwärmen von Uzarigenin (III) mit Na-Tosylat in Dimethylformamid erhaltene 17 α -Uzarigenin war nach Smp., Mischprobe, Papierchromatogramm

³⁰⁾ W. A. JACOBS, J. biol. Chemistry **88**, 519 (1930); E. BLOCK & R. C. ELDERFIELD, J. org. Chemistry **4**, 289 (1939).

³¹⁾ J. P. LAMB & S. SMITH, J. chem. Soc. **1936**, 442.

³²⁾ Konfigurationsbeweis vgl. P. SPEISER & T. REICHSTEIN, Helv. **30**, 2143 (1947).

³³⁾ Dasselbe gilt für 14 β -Ätiansäure-ester sowie 20-Ketone der 14 β -Steroide, bei denen die Isomerisierung 17 β \rightarrow 17 α leicht mit Alkali durchführbar ist.

und IR.-Spektrum (Fig. 10) identisch mit dem von PLATTNER und Mitarb.¹⁸⁾ synthetisierten Präparat³⁴⁾. Auch die 3-O-Acetyl-Derivate waren auf Grund gleicher Kriterien identisch³⁵⁾.

In den Fig. 1 und 2 wird das Verhalten der Stoffe I, III, VI, VIII, IX und XI im Papierchromatogramm in zwei Systemen wiedergegeben³⁷⁾. Für Vergleichszwecke wurden auch Digitoxigenin, 3-epi-Digitoxigenin²⁸⁾, sowie 17 α -Digitoxigenin³⁸⁾ darin aufgenommen. Tab. 1 gibt die gefundenen Laufstrecken.

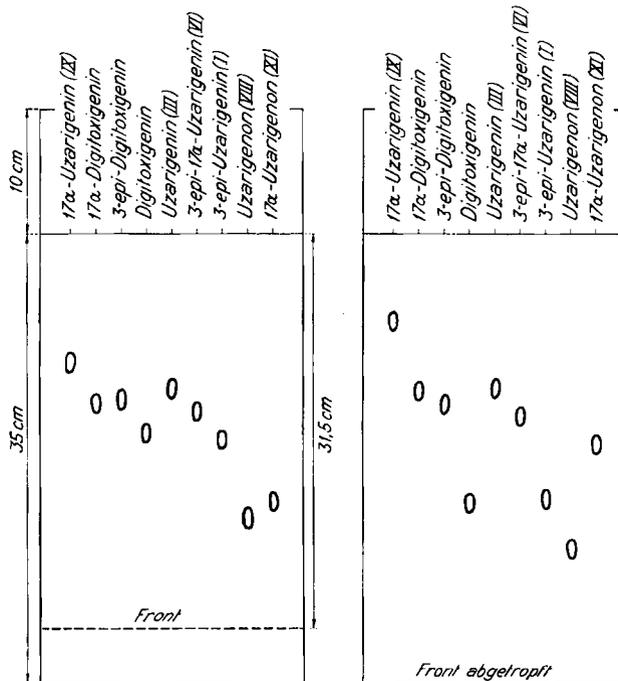


Fig. 1. Be-Chf-(7:5)/Fmd
2 1/2 Std.

Fig. 2. Thf-Be-Cy-(1:3:6)/Fmd.
Front abgetropft, 24 Std.

Beispiele zur Papierchromatographie. Ausführung der Papierchromatogramme nach früherer Vorschrift³⁹⁾, Entwicklung mit 2, 4, 2', 4'-Tetranitro-diphenyl-Reagens⁴⁰⁾.

³⁴⁾ Wir danken Herrn Dr. A. ESCHENMOSER, Zürich, auch hier bestens für die Überlassung von Proben der Originalpräparate von IX und X.

³⁵⁾ Unser 17 α -Uzariogenin (IX) zeigte jedoch eine merklich niedrigere Drehung als PLATTNER und Mitarb.¹⁸⁾ für ihr Präparat fanden. Der Grund liess sich bisher nicht ermitteln. Bei den 3-O-Acetyl-Derivaten stimmten die Resultate jedoch gut überein. Für unser Präparat ergibt sich als Acetylierungsinkrement ein leicht positiver Wert, während normale 3 β -Hydroxy-5 α -Steroide ein negatives Acetylierungsinkrement zeigen³⁶⁾. Der Wert von PLATTNER und Mitarb. dürfte daher vermutlich zuverlässiger sein.

³⁶⁾ D. H. R. BARTON & W. KLYNE, *Chemistry & Ind.* **1948**, 755–759.

³⁷⁾ Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. Einleitung zum Exper. Teil.

³⁸⁾ Wir danken Herrn Prof. M. FRÈREJACQUE, Paris, auch hier bestens für die Überlassung einer Probe dieses Materials, dessen Herstellung noch nicht publiziert ist.

³⁹⁾ O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 108 (1951). Vgl. auch H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **30**, 357 (1953); E. SCHENKER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 680 (1954).

⁴⁰⁾ R. MAULI, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **40**, 284 (1957).

Tabelle 1. *Gefundene Laufstrecken im Papierchromatogramm bei gleichzeitiger Ausführung*⁴¹⁾

	Be-Chf-(7:5)/Fmd.		Thf-Be-Cy-(1:3:6)/Fmd.	
	R _f	R _{Uz}	Laufstrecke nach 24 Std. in cm	R _{Uz}
17 α -Uzarigenin (IX)	0,33	0,85	6,9	0,56
17 α -Digitoxigenin	0,43	1,07	12,6	1,03
3-epi-Digitoxigenin	0,42	1,06	13,5	1,10
Digitoxigenin	0,51	1,29	21,8	1,76
Uzarigenin (III)	0,39	1,00	12,3	1,00
3-epi-17 α -Uzarigenin (VI)	0,45	1,14	14,7	1,20
3-epi-Uzarigenin (I)	0,53	1,34	23,1	1,88
Uzarigenon (VIII)	0,72	1,82	26,0	2,05
17 α -Uzarigenon (XI)	0,68	1,72	16,6	1,35

In den Formamid-Systemen zeigen die 17 α -Derivate stets kleinere Laufstrecken als die normalen (17 β -)Verbindungen. Im Al₂O₃-Chromatogramm verhalten sie sich umgekehrt, doch ist die Trennung meistens schlecht. Den besten Trenneffekt gab bisher das System von Fig. 2.

Als Hilfe zur Differenzierung werden in den Fig. 3–11 die IR.-Absorptionsspektren der Stoffe I, II, III, IV, VI, VIII, IX, X und XI wiedergegeben. Einige weisen Besonderheiten auf. So zeigt 3-O-Acetyl-uzarigenin (IV) in festem Zustand (in KBr) eine starke Bande, bei 5,85 μ , die im Spektrum der Lösung fehlt (Fig. 4). Sie wird auch

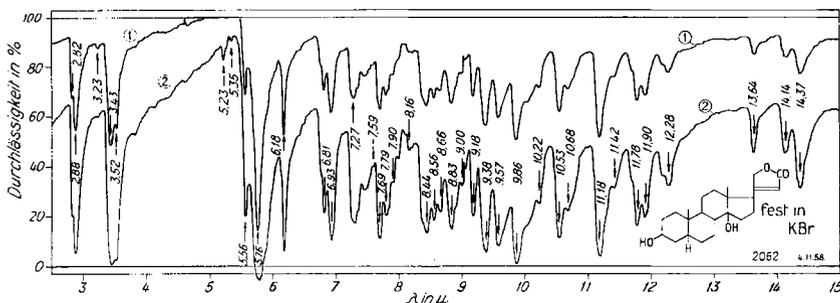


Fig. 3. IR.-Absorptionsspektrum von Uzarigenin (III) fest in KBr⁴²⁾ 1) 1,12 mg und 2) 3,85 mg pro Pastille

nach sehr scharfem Trocknen erhalten und stammt vermutlich von einer intramolekularen H-Brücke zwischen dem CO des Acetyls oder Lactons und der HO-Gruppe an C-14, Diese H-Brücke scheint nur im Kristall vorzuliegen und in Lösung zu zerfallen. 17 α -Uzarigenin (IX, Fig. 10) zeigt in KBr ebenfalls eine Doppelbande bei 5,73 und 8,81 μ ,

⁴¹⁾ Die Laufstrecken wurden auf 2 Papierchromatogrammen gemessen, die zusammen im gleichen Trog gelaufen waren und als Bezugssubstanz Uzarigenin enthielten. Auf beiden Papieren hatte Uzarigenin genau denselben R_f-Wert.

⁴²⁾ Aufgenommen von den Herren K. STICH und G. ROTZLER in einem PERKIN-ELMER double beam IR.-Spectrophotometer Modell 21 mit NaCl-Prisma. Die in KBr aufgenommenen Proben wurden *nicht* vibriert.

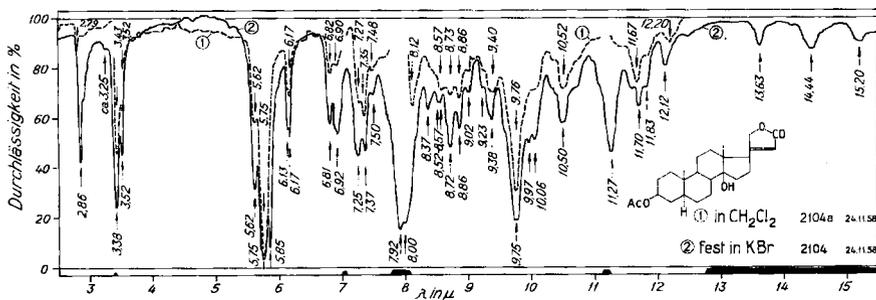


Fig. 4. IR.-Absorptionsspektrum von 3-O-Acetyl-uzarigenin (IV)⁴²⁾

1) $c = 0,0624$ Mol/l in CH_2Cl_2 , $d = 0,208$ mm; 2) fest in KBr mit 1,58 mg pro Pastille

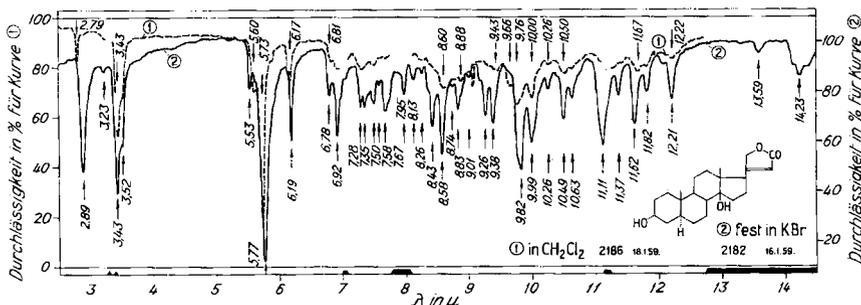


Fig. 5. IR.-Absorptionsspektrum von 3-epi-Uzarigenin (I)⁴²⁾

1) Gesättigte Lösung ($c = \text{ca. } 0,05$ Mol/l) in CH_2Cl_2 ; 2) fest in KBr mit 0,91 mg pro Pastille

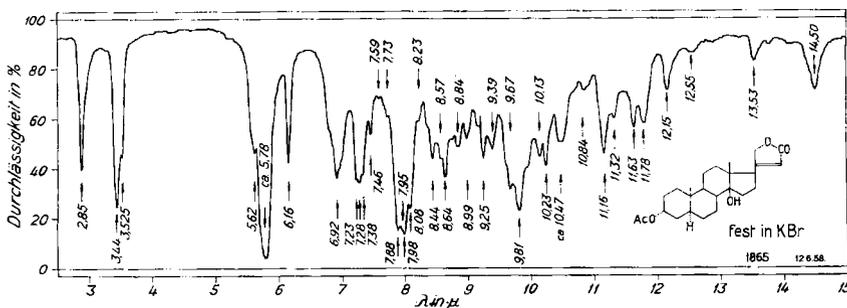


Fig. 6. IR.-Absorptionsspektrum von 3-O-Acetyl-3-epi-uzarigenin (II)⁴²⁾, fest in KBr mit 1,33 mg pro Pastille

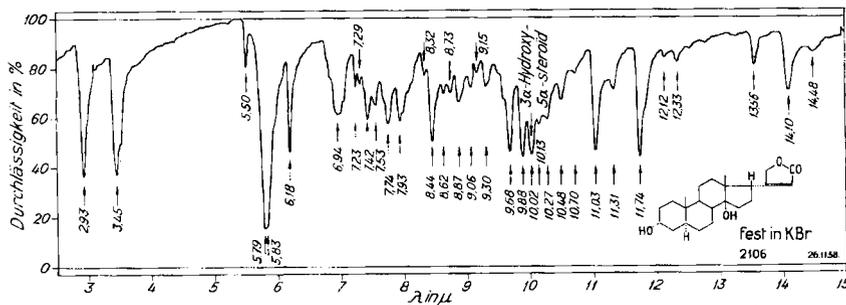


Fig. 7. IR.-Absorptionsspektrum von 3-epi-17 α -Uzarigenin (VI)⁴²⁾, fest in KBr mit 0,87 mg pro Pastille

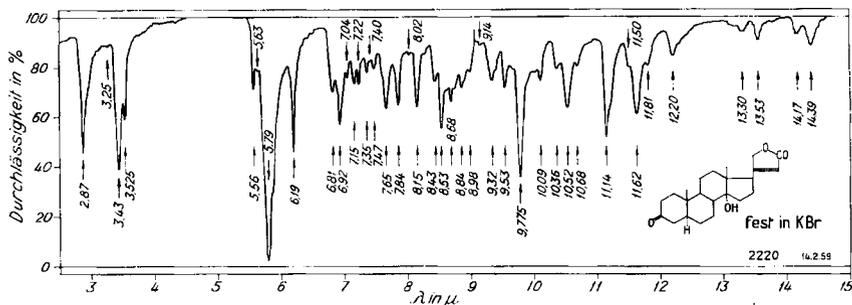


Fig. 8. IR.-Absorptionsspektrum von Uzarigenon (VIII) ⁴²,
fest in KBr mit 0,96 mg pro Pastille

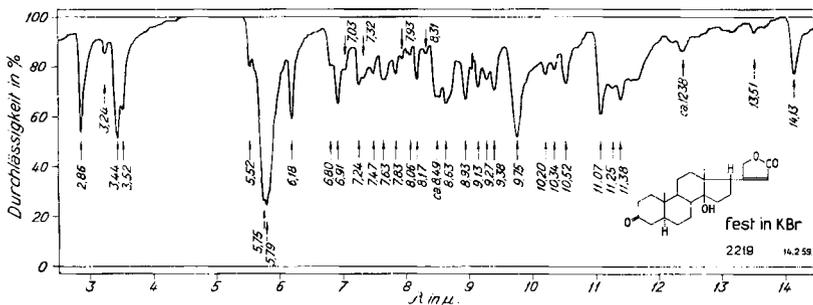


Fig. 9. IR.-Absorptionsspektrum von 17α-Uzarigenon (XI) ⁴²,
fest in KBr mit 0,96 mg pro Pastille

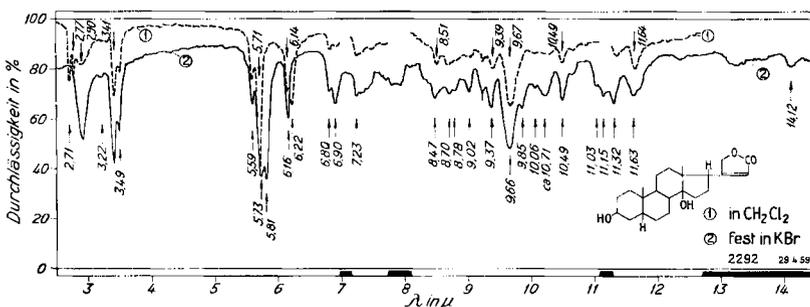
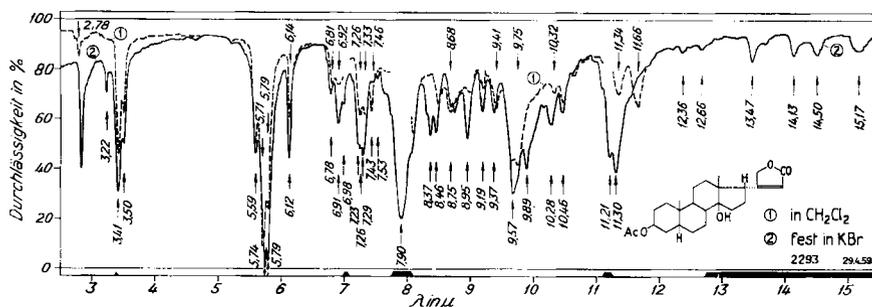


Fig. 10. IR.-Absorptionsspektrum von 17α-Uzarigenin (IX) ⁴²

- 1) Gesättigte Lösung ($c = \text{ca. } 0,045 \text{ Mol/l}$) in CH_2Cl_2 , $d = 0,2 \text{ mm}$,
- 2) fest in KBr mit 0,82 mg pro Pastille

während in CH_2Cl_2 nur ein Maximum bei $5,71 \mu$ gefunden wird. Hier muss die CO Gruppe im Kristall teilweise frei und teilweise mit H-Brücke vorliegen. Beim 3-O-Acetyl-17α-uzarigenin (X, Fig. 11) schliesslich wurden sowohl in Lösung wie in KBr zwei CO-Banden gefunden, von denen die langwelligere (bei $5,79 \mu$) auf Vorliegen einer assoziierten CO-Gruppe deutet, die offenbar sogar in Lösung teilweise erhalten bleibt.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

Fig. 11. IR-Absorptionsspektrum von 3-O-Acetyl-17 α -Uzarigenin (X)⁴²⁾

1) c = 0,0574 Mol/l in CH₂Cl₂, d = 0,208 mm 2) fest in KBr mit 1,04 mg pro Pastille

Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Zusatz von Wasser, Ausschütteln mit Chf-Ae-(1:3) (oder anderem Lösungsmittel falls vermerkt), Waschen mit verd. HCl, W, Sodalösung und W, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen.

Es werden die folgenden Abkürzungen benützt: Ac = CH₃CO, Ae = Äther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, Fmd = Formamid, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Py = Pyridin, Thf = Tetrahydrofuran, W = Wasser; ML = eingedampfte Mutterlauge, Pchr = Papierchromatographie und Papierchromatogramm(c). Verhältniszahlen bedeuten, wo nichts anderes vermerkt, immer Volum-%.

Ausführung der Verteilungschromatographie an der geschlitzten Cellulose-Formamid-Säule. Diese Säule soll bei grösseren Substanzmengen das präparative Papierchromatogramm ersetzen. Sie ist vorteilhaft, wenn bei der Verteilungschromatographie Formamid oder andere schwerflüchtige Stoffe als ruhende Phase verwendet werden. In diesen Fällen ist das Arbeiten nach dem Durchlaufprinzip mühsam, da jede Fraktion von dem schwerflüchtigen Anteil befreit werden muss⁴³⁾.

Wir verwenden eine der Länge nach aufgeschnittene, dickwandige Glasröhre⁴⁴⁾, deren beide Hälften möglichst plan geschliffen sind. Vor Gebrauch werden die Schlißflächen mit Dextrinkitt⁴⁵⁾ bestrichen, die beiden Rohrhälften auf einem kleinen Holzbock genau aufeinandergelegt, und die Fugen noch mit ca. 20 mm breiten Plastik-Klebestreifen der Länge nach verklebt. Zur Erhöhung der Festigkeit wird unten und oben noch je ein Klebestreifen äquatorial um das Rohr gelegt und dieses dann sorgfältig mit zwei passenden Klammern zusammengespannt und genau senkrecht an einem Stativ befestigt. Zum Schluss wird unten ein Korkzapfen (oder Schliß) mit Hahn eingesetzt, ebenfalls mit Dextrinkitt gedichtet, und eine Filterplatte und einige gut passende Filterpapierschichten als Boden eingelegt, worauf die Säule gefüllt werden kann. In normalen Papierchromatogrammen wird das bestgeeignete System und die zulässige Laufgeschwindigkeit ermittelt. Nach Fertigstellung der Säule wird eine kleine Menge eines geeigneten Farbstoffs (z.B. 1-(o-Methoxybenzol)-azo-2-naphtol) zugegeben, der in dem betr. System mit der Front wandert. So ist die Laufgeschwindigkeit der Front rasch und genau zu ermitteln, auch sieht man sofort, ob die Säule gerade Zonen liefert. Falls man über passende Leitfarbstoffe verfügt, wird die Lokalisierung des gesuchten Stoffes besonders einfach.

⁴³⁾ Vgl. z. B. H. LICHTI, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **39**, 1933 (1956).

⁴⁴⁾ Die Anfertigung der Säule ist nicht ganz leicht. Von C. H. TRABERT, *Naturwiss.*, im Druck, ist kürzlich die Verwendung einer Säule beschrieben worden, die aus mehreren quer abgetrennten Segmenten besteht. Sie erlaubt es, nach Zerlegung den Inhalt herauszustossen, wie bei der klassischen Adsorptionschromatographie. Bei langen Verteilungssäulen ist das praktisch nicht möglich.

⁴⁵⁾ 5 g Dextrin in 3 ml Wasser gelöst und mit 1,5 ml Glycerin versetzt.

Nach beendiger Chromatographie wird ganz abtropfen gelassen, das Rohr wieder horizontal auf den Holzbock gelegt, die Plastik-Klebestreifen entfernt und nach Anfeuchten der Fugen mit Wasser die Säule vorsichtig geöffnet. Auf der oberen Seite wird sofort ein Filterpapierstreifen der ganzen Länge nach auf die Cellulosemasse gelegt, und die Säule wieder geschlossen. Dann dreht man um 180°, öffnet wieder und legt auf die andere Seite einen gleichen Filterpapierstreifen. Nach ca. 15 Minuten (guter Kontakt ist wesentlich) werden die zwei Streifen mit ca. 5-proz. 2,4,2',4'-Tetranitrodiphenyl-Lösung in Be⁴⁰) und anschliessend mit 8-proz. KOH in W-Me-(2:1) behandelt und auf weisser Porzellanplatte beobachtet. Die Cardenolide sind als blaue Zonen sichtbar. Die abgeschnittenen Zonen werden wie üblich mit Me eluiert. Das im Vakuum eingedampfte Eluat wird sofort mit W verdünnt und mit Chf-Ac-(1:3) ausgeschüttelt usw.

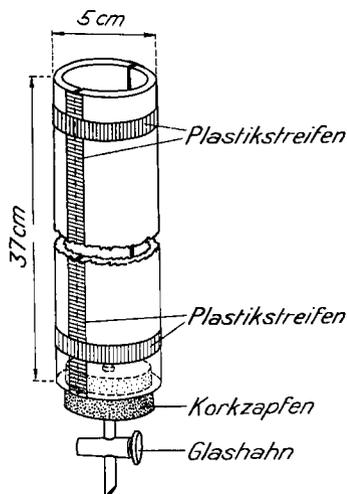


Fig. 12. Geschlitzte Säule für Verteilungschromatographie
Wandstärke ca. 5 mm

3-O-Toluolsulfonyl-uzarigenin (V). 245 mg reines Uzarigenin (III) und 300 mg frisch gereinigtes *p*-Toluolsulfochlorid wurden zusammen 30 Min. bei 0,01 Torr und 50° getrocknet, dann in 3 ml abs. Py gelöst und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 1 g Eis versetzt und nochmals 1 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae gab 338 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 319 mg farblose Kristalle, Smp. 161–164°, und 11 mg vom Smp. 159 bis 163°. Umkristallisieren aus An-Ae gab rechteckige Blättchen, Smp. 166–167°, $[\alpha]_D^{20} = +3,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,2$ in Chf).

$C_{30}H_{42}O_6S$ (530,71) Ber. C 67,99 H 7,98 S 6,04% Gef. C 68,51 H 7,77 S 5,49%

Umsetzung mit K-Acetat, Verseifung und Vortrennung des Rohproduktes. 1,75 g K-Acetat wurden in 0,5 ml W gelöst, in der Wärme mit 0,7 ml $(Ac_2)O$ und dann sofort mit der auf 50° vorgewärmten Lösung von 0,79 g 3-O-Tosyl-uzarigenin (V) in 15 ml frisch dest. Dimethylformamid und 0,3 ml $(Ac_2)O$ versetzt⁴⁶⁾ und 4½ Std. auf 110–115° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae-(1:3) gab 635 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde in 20 ml Me gelöst, mit 1 ml konz. HCl versetzt und 3½ Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae gab 565 mg neutrales Rohprodukt, das an 20 g Al_2O_3 chromatographiert wurde (vgl. Tab. 2).

Die Fr. 2–6 enthielten 146 mg Material, das im Pchr (System von Fig. 1) fast mit der Front wanderte und mit Tetranitromethan deutliche Gelbfärbung gab. Es handelte sich vermutlich um Anhydrogenine. Sie wurden nicht weiter untersucht.

Aus dem Gemisch der Fr. 8–18 liessen sich durch fraktionierte Kristallisation aus Alk und Dioxan-An 12,5 mg reines VI vom Smp. 260–272° abtrennen. Die ML (170 mg) wurde durch präp. Pchr getrennt.

⁴⁶⁾ Es sollen keine Kristalle ausfallen.

Tabelle 2. Chromatographie von 565 mg Gemisch an Al_2O_3

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel je 50 ml	Eindampfrückstand		
		roh		Kristalle
		Menge in mg	Flecke im Pchr	Smp. u. weitere Verarbeitung
1	Be	3		
2	Be-Ae-(99:1)	16		175–182°
3	„ „ (98:2)	11		
4	„ „ (96:4)	44		209–216°
5	„ „ (92:8)	40		205–215°
6	„ „ (85:15)	35		165–210°
7	„ „ (70:30)	30		218–230°
8	„ „ (60:40)	28	I, VI	
9–11	Ae	15	I, VI	} Krist. gab 12,5 mg reines VI ML zur präp. Pchr
12–14	Ae-Gem ⁴⁷⁾ -(99:1)	6,5	I, VI	
15–16	„ „ -(98:2)	23	I, VI	
17–18	„ „ (97:3)	112	I, VI	
19–20	„ „ (96:4)	88	VI	
21–22	„ „ (95:5)	16	VI, III	
23–24	„ „ (90:10)	15	VI, III	
25–26	„ „ (70:30)	18,5		verworfen
27–28	Gem.	6		„

Die Fr. 19–20 lieferten durch Kristallisation noch 36 mg VI gleicher Reinheit sowie 5,5 mg vom Smp. 245–258°.

Die Fr. 21–24 enthielten wenig Uzarigenin, sie wurden, zur Gewinnung von VI zusammen mit anderen Gemischen auch durch präp. Pchr getrennt.

Trennung von 3-epi-Uzarigenin (I) und 3 α ,17 α -Uzarigenin (VI) durch präparative Papierchromatographie. 180 mg ML der Fr. 8–18 von Tab. 2 und 30 mg ML der Fr. 19–24 von Tab. 2 (zusammen 210 mg) wurden auf 100 Papierblättern (WHATMAN Nr. 2, 19×46 cm) im System Thf-Be-Cy-(1:3:6)/Fmd getrennt (ca. 2,1 mg pro Blatt⁴⁸⁾, Laufdauer 24 Std.). Die Lokalisierung der Zonen geschah durch Ausschneiden schmaler Streifen, Entwicklung mit 2,4,2',4'-Tetranitrodiphenyl (Durchziehen durch gesättigte Lösung in Be) und, nach Trocknung, 8-proz. KOH in 33-proz. wässrigem Me (Empfindlichkeit 0,0005 mg). Die Laufstrecken betragen: Zone von Subst. I 15–21 cm und Zone von Subst. VI 8–12 cm durchschnittlich. Die ausgeschnittenen Zonen wurden mit wässrigem Me eluiert (ausgepresst). Die im Vakuum von Me befreiten Eluate wurden mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und W gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Eluate wurden eingedampft.

Die Eluate der I-Zonen lieferten 165 mg Rohprodukt. Aus An-Ae-(1:1) 58 mg farblose Blättchen, Smp. 237–238°. Die ML wurden an 5 g SiO_2 chromatographiert und lieferten noch 10 mg reine Kristalle. Das Material gab im Pchr nur *einen* Fleck (I).

Die Eluate der VI-Zonen gaben 41 mg Rohprodukt. Aus An, dann aus Dioxan-An 6 mg farblose Blättchen, Smp. 272–276°.

3-epi-Uzarigenin (I) aus obigem Versuch. Aus An-Ae farblose Blättchen, Smp. 238–239°, $[\alpha]_D^{25} = +16,0^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,4 in Chf), $[\alpha]_D^{25} = +16,7^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,2 in Alk). Die Kristalle waren papierchromatographisch rein. Dies Material diente auch zur biologischen Prüfung. IR.-Spektren vgl. Fig. 5.

⁴⁷⁾ Gem = Gemisch gleicher Teile Me, Chf und Äthylacetat.

⁴⁸⁾ Mit grösseren Mengen trat keine gute Trennung mehr ein.

3-O-Acetyl-3-epi-uzarigenin (II). 10,5 mg 3-epi-Uzarigenin (obiges Präparat) wurden mit 0,15 ml abs. Py und 0,1 ml (Ac)₂O 20 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 13 mg Rohprodukt. Aus Me farblose Blättchen, Smp. 248–253°, $[\alpha]_D^{26} = +18,0^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,58$ in Chf). IR.-Spektrum vgl. Fig. 6. Pchr im System: Thf-Be-Cy-(1:2:7)/Fmd (35%), Front (30,8 cm nach 3 Std.), Rf = 0,56 (17,4 cm). 3-O-Acetyl-uzarigenin (IV), das auf demselben Papier lief, zeigte Rf = 0,49 (15,2 cm), Verhältnis 1:1,14. Reines II liess sich auch leicht durch Kristallisation aus einem Gemisch von II und VII erhalten.

3-epi-17 α -Uzarigenin (VI). Aus Dioxan-Alk und Dioxan-An farblose Blättchen, Smp. 272 bis 276°, $[\alpha]_D^{23} = +28,8^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,33$ in Alk, 2 dm Rohr). Alk löst ca. 4 mg pro ml. In anderen üblichen Lösungsmitteln auch schwer löslich. IR.-Spektrum vgl. Fig. 7. Trocknung zur Analyse gab keinen Gewichtsverlust.

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,59 H 9,15%

3-O-Acetyl-3-epi-17 α -uzarigenin (VII). 9,8 mg 3-epi-17 α -Uzarigenin (VI) wurden wie bei II acetyliert. Das Rohprodukt (12 mg) zeigte $[\alpha]_D^{26} = +34,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0$ in Chf) und gab aus sehr wenig Me-Ac nach mehrwöchigem Stehen bei 0° kugelige Drusen mit Smp. 120–130° und 215–230°.

17 α -Uzarigenin (IX) aus III. 88 mg Uzarigenin (III), 100 mg wasserfreies Na-Acetat und 250 mg Na-Tosylat wurden in 25 ml Dimethylformamid 22 Std. auf 115° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae gab 62 mg hellbraunes, neutrales Rohprodukt. Dieses enthielt nach Pchr ca. 10–20% III und 80–90% IX. Es wurde mit 40 mg analogem Material aus einem zweiten Versuch vereinigt und wie folgt chromatographiert: Die Säule (Fig. 12) wurde mit 125 g gereinigter Cellulose und 125 g Fmd nach TRABERT⁴⁴) bereitet, und zum Schluss das zum Füllen verwendete An-(n.-Pentanol)-Chf-Gemisch mit Thf-Be-Cy-(1:3:6) verdrängt. Das Rohprodukt (102 mg) wurde dann in 1 ml An gelöst, mit 1,3 g Cellulose, 0,7 g Fmd und ca. 0,5 mg Farbstoff (1,4-Diamino-anthrachinon) vermischt und im Vakuum getrocknet. Dann wurde es auf die Säule gebracht, mit einem steifen Rundfilter bedeckt und festgepresst. Anschliessend wurde 31 Std. mit Thf-Be-Cy-(1:3:6) chromatographiert. Die Kontaktpausen zeigten beim Entwickeln zwei gut getrennte Zonen.

Die obere Zone (14–20 cm) gab 35 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 21 mg 17 α -Uzarigenin (IX) in farblosen Nadeln, Smp. 226–230°. Umkristallisieren aus Chf-Ae gab Nadeln, Smp. 231–232°, opak bei 80–100°. $[\alpha]_D^{26} = +14,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0$ in Chf). Das synthetische Originalpräparat¹⁸) und die Mischprobe schmolzen gleich, auch die Laufstrecken im Papierchromatogramm waren gleich. IR.-Spektrum vgl. Fig. IX.

Die untere Zone (20–26 cm) gab 15 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 6 mg krist. Uzarigenin, Smp. 237–250°. Mischprobe ebenso; nach Pchr rein.

3-O-Acetyl-17 α -uzarigenin (X) aus obigem Präparat. 9,5 mg 17 α -Uzarigenin (IX) (obiges Präparat) wurden wie bei II acetyliert. Das Rohprodukt (11 mg) gab aus An-Ae farblose Blättchen, Smp. 236–247°. Aus Chf-Ae Blättchen, Smp. 247–255°, $[\alpha]_D^{27} = +18,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,67$ in Chf). Das synthetische Originalpräparat¹⁸) und die Mischprobe schmolzen unter gleichen Bedingungen genau gleich. IR.-Spektrum vgl. Fig. 11.

Uzarigenon (VIII) aus I. 10 mg 3-epi-Uzarigenin (I) in 1 ml AcOH wurden mit 0,4 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung (entspr. 8 mg CrO₃) versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO₃ nachweisbar war. Dann wurde 1 Tropfen Me zugegeben und noch 4 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 9 mg neutrales Rohprodukt. Aus Dioxan-An farblose Körner, Smp. 283–285°. Authentisches Material und die Mischprobe schmolzen genau gleich. Auch die Laufstrecken im Pchr waren gleich.

Uzarigenon (VIII) aus reinem Uzarigenin (III) bereitet zeigte $[\alpha]_D^{26} = +33,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 10$, in Chf).

17 α -Uzarigenon (XI). – a) *Aus 17 α -Uzarigenin (IX)*. 20 mg 17 α -Uzarigenin (IX) wurden wie oben oxydiert. Das neutrale Rohprodukt (19 mg) gab aus An farblose, dreieckige Blättchen, Smp. 265–268°, $[\alpha]_D^{28} = +42,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,64$ in Chf). IR.-Spektrum vgl. Fig. 9.

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,98 H 8,60%

b) *Aus 3-epi-17 α -Uzarigenin (VI)*. 9 mg reines 3-epi-17 α -Uzarigenin (VI) wurden wie oben oxydiert. Das Rohprodukt (9 mg) gab aus An dreieckige Blättchen, Smp. 265–268°. Nach Mischprobe und Pchr identisch mit dem nach a) bereiteten Präparat. Die Mischprobe mit Ausgangsmaterial (272–276°) schmolz bei 245–265°, diejenige mit Uzarigenon (283–285°) bei 235–265°.

Das Produkt XI ist im Pehr leicht von Uzarigenon (VIII) zu unterscheiden. Laufstrecken im System Thf-Be-Cy-(1:4:5)/Fmd:

	14 Std.	6 Std.
Uzarigenon (VIII) . . .	20,0–21,8 cm	12,5–13 cm
17 α -Uzarigenon (XI) . .	13,5 cm	8,3 cm

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor des Instituts ausgeführt.

Zusammenfassung

Die Umsetzung von 3-O-Tosyl-uzarigenin mit K-Acetat in Dimethylformamid lieferte nach anschließender saurer Verseifung neben Anhydroderivaten als Hauptprodukt ein Kristallisat, das sich als ein schwer trennbares Gemisch von 3-epi-Uzarigenin und 3-epi-17 α -Uzarigenin erwies. Die Strukturen dieser Substanzen wurden bewiesen.

Durch längeres Erhitzen von Uzarigenin in Dimethylformamid in Gegenwart von Na-Tosylat konnte das 17 α -Uzarigenin in guter Ausbeute erhalten werden. Diese Reaktion scheint allgemein für die Isomerisierung von 17 β -Cardenoliden zu 17 α -Cardenoliden brauchbar zu sein.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

163. Syntheseveruche in der Emetin-Reihe

5. Mitteilung¹⁾

Eine neue Totalsynthese von Emetin

von A. Brossi, M. Baumann und O. Schnider

(6. VI. 59)

Die Konstitution I von Emetin, dem wichtigsten Inhaltsstoff von *Radix Ipecacuanhae*, wurde in den Jahren 1948–1952 auf Grund biogenetischer Vorstellungen postuliert und durch Abbauergebnisse sichergestellt²⁾. Eine erste, nicht stereospezifische Totalsynthese wurde bald darauf von EVSTIGNEEVA *et al.*³⁾ bekanntgegeben. Seither befassen sich verschiedene Laboratorien mit den Problemen von Stereochemie und Totalsynthese dieses Naturstoffes^{4) 5)}.

¹⁾ 4. Mitteilung dieser Reihe: Helv. **42**, 772 (1959).

²⁾ R. ROBINSON, Nature **162**, 155 (1948); M. PAILER *et al.*, Mh. Chem. **79**, 127, 331 (1948); **80**, 94 (1949); A. R. BATTERSBY *et al.*, J. chem. Soc. **1949**, 3207; R. P. EVSTIGNEEVA *et al.*³⁾.

³⁾ R. P. EVSTIGNEEVA *et al.*, Dokl. Akad. Nauk USSR **75**, 539 (1950); Ž. Obšč. Chim. **22**, 1890 (1952).

⁴⁾ A. R. BATTERSBY, R. BINKS, D. DAVIDSON, G. C. DAVIDSON & T. P. EDWARDS, Chemistry & Ind. **1957**, 982; A. R. BATTERSBY & S. COX, *ibid.* 983; A. R. BATTERSBY, *ibid.* **1958**, 1324; A. R. BATTERSBY & J. C. TURNER, *ibid.* 1324; M. BARASH & J. OSBOND, *ibid.* **1958**, 491 und J. chem. Soc. **1959**, im Druck; A. W. BURGSTALLER & Z. J. BITHOS, J. Amer. chem. Soc. **81**, 503 (1959); E. E. VAN TAMELEN, P. E. ALDRICH & J. B. HESTER JR., *ibid.* **79**, 4817 (1957); E. E. VAN TAMELEN & J. B. HESTER JR., *ibid.* **81**, 507 (1959); R. P. EVSTIGNEEVA & N. A. PREOBRAZHENSKY, Tetrahedron **4**, 223 (1958); Y. BAN, M. TERASHIMA & O. YONEMITSU, Chemistry & Ind. **1959**, 568.

⁵⁾ Wir hatten anfänglich für Emetin eine andere Konfiguration in Betracht gezogen: Chemistry & Ind. **1958**, 491. Vgl. auch J. OSBOND, *ibid.* **1959**, 257.