

7. Die Glykoside der Samen von *Vallaris solanacea* (ROTH) O. K. Strukturaufklärungen¹⁾

Glykoside und Aglykone, 264. Mitteilung [1]

von **Heinz Kaufmann**

(11. XI. 64)

In der vorstehenden Mitteilung [1] wurde über die Isolierung von 8 kristallisierten Glykosiden aus den Samen von *Vallaris solanacea* (ROTH) O.K. berichtet. Sie wurden zunächst mit den Buchstaben A, B, C, D, E, F, G und H bezeichnet. Nur eine dieser Substanzen liess sich mit einem bekannten Glykosid identifizieren, nämlich G mit Acoschimperosid P [2], dessen Struktur bewiesen ist.

Im folgenden wird die Strukturaufklärung der sieben übrigen, neuen Glykoside beschrieben. Da die für 2-Desoxyzucker typische Xanthhydrolyse [3] bei allen Glykosiden negativ war, kam eine Spaltung in Aglykon- und Zucker-Teil unter milden Bedingungen nicht in Frage. Zur Strukturermittlung der neuen Glykoside wurden jeweils kleine Proben zunächst einer energischen sauren Hydrolyse nach KILIANI [4] unterworfen, wobei der Geninanteil zerstört wird, der Zucker aber gut isoliert werden kann. In weiteren Versuchen wurden Substanzproben einer Hydrolyse mit HCl in Aceton nach MANNICH & SIEWERT [6] unterworfen, wobei es in allen Fällen gelang, neben Anhydroderivaten auch kleine Mengen des intakten Genins zu isolieren oder zumindest in Papierchromatogrammen eindeutig zu identifizieren. Weitere Indizien lieferte der Vergleich der Farbreaktionen mit H₂SO₄, die vor allem für den Geninteil charakteristisch sind und von der Art des im Glykosid enthaltenen Zuckers kaum beeinflusst werden. Ein Vergleich der IR.-Absorptionsspektren [1] liess darauf schliessen, dass die Glykoside aus *Vallaris solanacea* alle sehr ähnlich gebaut sind. Im folgenden werden für jeden neuen Stoff die Tatsachen aufgezählt, die zur Ermittlung der im Formelschema dargestellten Strukturformeln geführt haben.

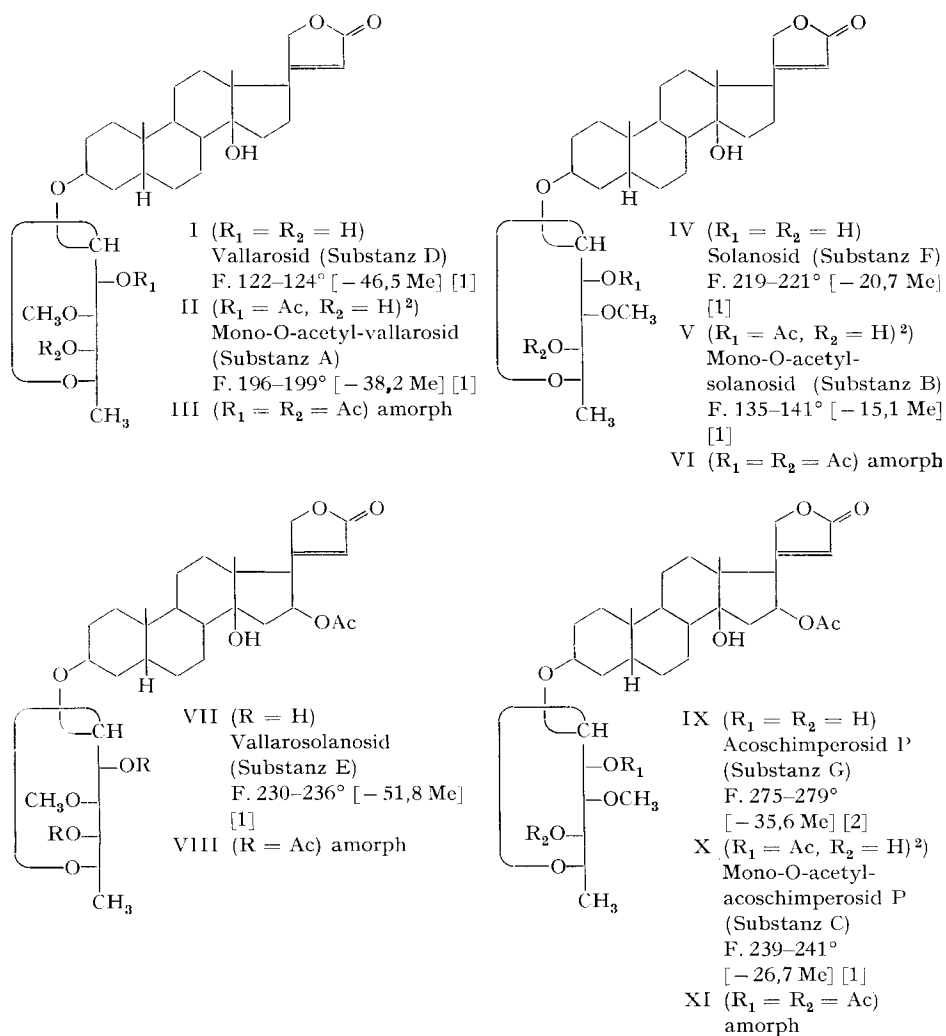
1. *Substanz D* (= *Vallarosid*) (*I*). Die Analyse passte gut auf die Formel C₃₀H₄₆O₈. Eine zunächst im Mikro-Maßstab ausgeführte MANNICH-Spaltung [6] war bereits nach 2 Tagen vollständig abgelaufen und lieferte ein Genin, das in Papier- und Dünnschichtchromatogrammen dieselbe Laufstrecke zeigte wie Digitoxigenin. Dieses Genin konnte auch in guter Ausbeute präparativ in Kristallen gewonnen werden. Es erwies sich als identisch mit authentischem Digitoxigenin. Der aus Vallarosid durch eine Mikro-KILIANI-Spaltung gewonnene Zucker zeigte zunächst in Papierchromatogrammen und Papierelektrophorese gleiche Laufstrecken wie 3-O-Methyl-6-desoxy-D-altrose. Der Zucker wurde anschliessend aus einem Gemisch von Vallarosid und Mono-O-acetyl-vallarosid (= Substanz A, siehe unten) auch präparativ isoliert und in Kristallen erhalten. Auf Grund der Drehung stellte es sich heraus, dass die bisher unbekannte L-Form der 3-O-Methyl-6-desoxyaltrose vorliegt. Wir bezeichnen diesen Zucker in der Folge als L-Vallarose (XIII). Die entsprechende D-Form war früher schon synthetisch bereitet worden [7]; in Pflanzenmaterial wurde sie jedoch noch nie mit Sicher-

¹⁾ Auszug aus Diss. HEINZ KAUFMANN, Basel 1964.

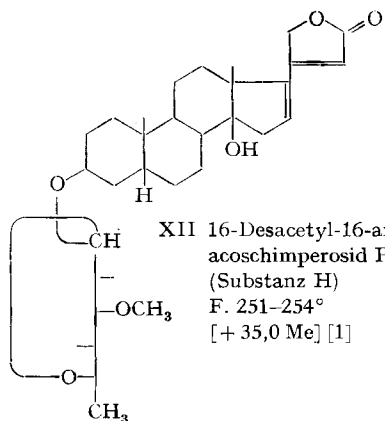
heit nachgewiesen. Ein Zucker, der möglicherweise die D- oder L-Vallarose darstellt, wurde in *Cerberiopsis candelabrum* beobachtet [8]. Der aus den molekularen Drehungen von Glykosid und Genin für den Zuckeranteil berechnete Drehungsbeitrag (vgl. Tabelle) spricht dafür, dass dieser durch eine α -L-Bindung mit dem Genin verknüpft ist. Dies entspricht auch der Regel von KLYNE [9].

2. *Substanz A* (= *Mono-O-acetyl-vallarosid*) (II). Für dieses Glykosid passten die Analysenergebnisse gut auf die Formel $C_{32}H_{48}O_9$. Die Farbreaktionen mit H_2SO_4 waren sehr ähnlich wie bei Vallarosid [1]. Die Mikro-MANNICH-Spaltung ergab ebenfalls

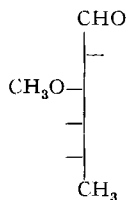
Formelschema



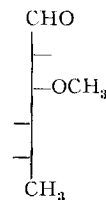
²⁾ Die Stellung der Acetylgruppen in den Zuckern von II, V und X ist nicht streng bewiesen. Von den beiden in Frage kommenden Stellungen darf jedoch die hier vorgeschlagene 2-Stellung als wahrscheinlicher bezeichnet werden. Vgl. dazu auch Abschnitt 2.



XII 16-Desacetyl-16-anhydro-acoschimperosid P (Substanz H)
F. 251–254°
[+ 35,0 Me] [1]



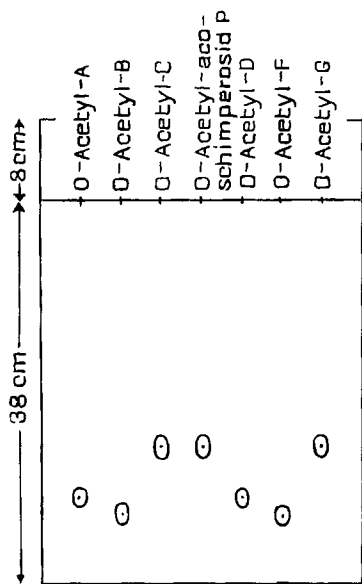
XIII L-Vallarose (3-O-Methyl-6-desoxy-L-altrose)
F. 106–110°
[– 17,2 W]^{3) 4)}



XIV L-Acofriose
F. 111–114°
[+ 38,0 W] [10]

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den vermerkten Lösungsmitteln⁵⁾ an.

Digitoxigenin als Aglykon. Auf eine präparative Isolierung des Genins wurde hier verzichtet, da Substanz A nur in geringer Menge zur Verfügung stand. Als Zucker wurde ebenfalls L-Vallarose gefunden. Über eine präparative Isolierung dieses Zuckers aus einem Gemisch der Substanzen A und D wurde im Abschnitt 1. berichtet. Da sich auch die IR.-Spektren der Substanzen A und D nur durch das Auftreten der



Be-Cy-(1:1)/MFmd, 9¹/₂ Std.

Papierchromatographischer Vergleich von Acetylderivaten
Ausführung absteigend nach früheren Angaben [11]. Die Papiere wurden zur Imprägnierung mit der stationären Phase kurz durch ein An-MFmd-(4:1)-Gemisch gezogen. Entwickelt mit KEDDE-Reagens [12], modifiziert nach [13].

³⁾ Exper. Teil dieser Arbeit.

⁴⁾ Diese spez. Drehung wurde für das rohe Produkt vor der Kristallisation gemessen.

⁵⁾ Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. Einleitung zum exper. Teil der vorangehenden Mitteilung [1].

für eine Acetylgruppe typischen Bande bei $8,12\mu$ im Spektrum der Substanz A unterschieden, durfte man annehmen, dass das Glykosid A die Struktur II besitzt. Die in dieser Formel angegebene Stellung der Acetylgruppe ist nicht streng bewiesen. Es ist am wahrscheinlichsten, dass sie sich in der 2-Stellung des Zuckers befindet: A war ursprünglich in den Samen noch mit Glucose verbunden, was häufig über eine 1 \rightarrow 4-Bindung geschieht.

Substanz A unterscheidet sich somit vom Vallarosid nur durch die Acetylgruppe im Zucker und wird daher als Mono-O-acetyl-vallarosid bezeichnet. Einen weiteren Beweis lieferte die Acetylierung: Aus den Substanzen A und D wurden Acetate erhalten, die zwar nicht kristallisierten, aber nach Papier- und Dünnschichtchromatogrammen (vgl. Figur) identisch sind. Die Berechnung des Drehungsbeitrages der L-Vallarose lieferte auch hier einen Wert (vgl. Tabelle), der befriedigend für eine α -L-Bindung passte.

3. *Substanz F (= Solanosid) (IV)*. Auf Grund der Analysenresultate kann dem Solanosid die Formel $C_{30}H_{46}O_8$ zugeschrieben werden. Als Zucker wurde hier nach der Mikro-KILIANI-Spaltung papierchromatographisch Acofriose gefunden. Nach der präparativen Isolierung konnte der Zucker nach Schmelzpunkt, Mischprobe, Drehung und den Laufstrecken in Papierchromatogrammen eindeutig mit authentischer L-Acofriose identifiziert werden. Die MANNICH-Spaltung, die hier nur im Mikromaßstab durchgeführt wurde, ging sehr langsam vor sich; nach 1 Woche war ein schwacher Fleck sichtbar, der dieselbe Laufstrecke im Papierchromatogramm wie Digitoxigenin aufwies. Falls die Regel von KLYNE [9] auch hier gilt, sollte Solanosid das α -L-Acofriosid von Digitoxigenin darstellen. Die Berechnung des Drehungsbeitrages des Zuckers in diesem Glykosid steht damit im Einklang (vgl. Tabelle).

4. *Substanz B (= Mono-O-acetyl-solanosid) (V)*. Die Analysenresultate passten hier auf die Formel $C_{32}H_{48}O_9$. Auf Grund der Mikro-KILIANI-Spaltung enthält dieses Glykosid ebenfalls Acofriose als Zucker. Auch hier wurde die L-Acofriose präparativ isoliert, und zwar aus einem Gemisch der Substanzen B und C (vgl. unten). Bei der Mikro-MANNICH-Spaltung erschien nach ca. 4 Tagen in den Papierchromatogrammen ein Fleck, der dieselbe Laufstrecke wie Solanosid aufwies. Erst nach ca. $1\frac{1}{2}$ Wochen war auch hier Digitoxigenin deutlich nachweisbar. Da Substanz B zudem auf Grund des IR.-Spektrums eine Acetylgruppe enthalten muss [1], lag die Vermutung nahe, dass sich B und F nur durch diese Acetylgruppe unterscheiden. Bei der MANNICH-Spaltung kommt es hier offenbar zuerst zu einer Hydrolyse dieser Acetylgruppe, also zu einer Umwandlung von Glykosid B in Solanosid. Dieser Übergang konnte im analogen Fall mit L-Vallarose als Zucker (Übergang A \rightarrow D bei der MANNICH-Spaltung von Glykosid A) nicht beobachtet werden, da die Spaltung bei allen Vallarose-Glykosiden sehr rasch abläuft. Die Berechnung des Drehungsbeitrages der L-Acofriose liefert auch hier einen Wert (vgl. Tabelle), der gut auf eine α -L-Bindung passt.

Für die Stellung der Acetylgruppe im Zucker schlagen wir auch hier die 2-Stellung vor; diese Formulierung ist jedoch mit derselben Unsicherheit behaftet wie im Fall von Substanz A (vgl. Abschnitt 2).

Ein weiterer Beweis für die Struktur von Glykosid B bestand im Vergleich der Acetylderivate der Glykoside B und F. Diese beiden amorphen Verbindungen zeigten in Papier- und Dünnschichtchromatogrammen dieselben Laufstrecken (vgl. Figur).

Auf Grund dieser Befunde handelt es sich bei Glykosid B um Mono-O-acetyl-solanosid (V).

5. *Substanz E (= Vallarosolanosid) (VII)*. Von dieser Substanz konnte nur eine sehr kleine Menge, 16 mg, in reiner, kristalliner Form erhalten werden. Deshalb musste auf die Durchführung von Analysen verzichtet werden. Als Zucker wurde nach der Mikro-KILIANI-Spaltung Vallarose gefunden. Obwohl ein strenger Beweis fehlt, dürfte es sich hier auch um L-Vallarose handeln, da bis jetzt nie die D- und die L-Form desselben Zuckers in den Cardenolid-Glykosiden einer Pflanze nebeneinander gefunden worden sind. Damit im Einklang steht auch die Berechnung des Drehungsbeitrags der L-Vallarose in diesem Glykosid (vgl. Tabelle); er passt gut auf eine α -L-Bindung.

Wie bei den ebenfalls L-Vallarose enthaltenden Glykosiden A und D verlief auch hier die Mikro-MANNICH-Spaltung sehr rasch und vollständig: Bereits nach 2 Tagen liess sich in Papierchromatogrammen eindeutig Oleandrigenin als Aglykon nachweisen⁶⁾. Für die Anwesenheit dieses Genins spricht auch die typische orange Färbung mit konz. H_2SO_4 . Die typische Verschiebung von λ_{max} im UV.-Spektrum von 16-substituierten Cardenoliden um etwa 1,5–2 nm nach kürzeren Wellenlängen, auf die schon BERTHOLD [14] hingewiesen hat, konnte auch hier beobachtet werden [1]. Substanz E ist also das α -L-Vallarosid von Oleandrigenin und wird als Vallarosolanosid bezeichnet.

6. *Substanz C (= Mono-O-acetyl-acoschimperosid P) (X)*. Hier passten die Analysenresultate gut auf die Formel $C_{34}H_{50}O_{11}$. Die Acetylbestimmung ergab die Anwesenheit von zwei Acetylgruppen in der Molekel. Als Zucker konnte hier nach der Mikro-KILIANI-Spaltung Acofriose gefunden werden. Aus einem Gemisch der beiden Glykoside B und C wurde der Zucker präparativ isoliert und mit L-Acofriose identifiziert. Auf Grund des Auftretens der orangen Farbe bei der Reaktion mit konz. H_2SO_4 [1] kam als Aglykon Oleandrigenin in Frage. Die MANNICH-Spaltung verlief hier jedoch so langsam, dass während 1 Woche im Papierchromatogramm keine Spaltprodukte und später nur ein schwacher Fleck mit derselben Laufstrecke wie Gitoxigenin beobachtet werden konnte. Für die Anordnung der zwei Acetylgruppen bestanden also immer noch zwei Möglichkeiten: Entweder konnte eine 16-O-Acetyl-Gruppe und eine Acetylgruppe im Zuckerteil vorliegen, oder beide Acetylgruppen konnten sich im Zuckerteil befinden. In beiden Fällen hätte das Glykosid C dasselbe Acetylderivat XI geliefert, das zwar nur in amorpher Form erhalten wurde, das aber wie erwartet mit den Acetylderivaten von aus *Vallaris solanacea* gewonnenem und von authentischem Acoschimperosid P (IX) nach Papier- und Dünnschichtchromatogrammen identisch war. Auch die Lage von λ_{max} im UV.-Spektrum von Substanz C bei 215 nm gab keinen näheren Aufschluss, da diese Verschiebung nach kürzeren Wellenlängen sowohl für 16-OH- wie auch für 16-O-Acetyl-Cardenolide gefunden wird [14].

Die Lage der zwei Acetylgruppen konnte durch einen Oxydationsversuch im Prinzip dahin entschieden werden, dass die eine im Zuckeranteil und die andere im Geninanteil an der 16-ständigen HO-Gruppe sitzt. Wären beide Acetylgruppen im Zuckeranteil enthalten, so sollte nach der Dehydrierung ein Derivat des Gitoxigenons

⁶⁾ Dass Oleandrigenin unter den Bedingungen der MANNICH-Spaltung längere Zeit beständig ist, wurde in einem Parallelversuch gezeigt. Nach 1 Woche ist zwar schon ca. 50% des Oleandrigenins zu Gitoxigenin hydrolysiert, doch lässt sich Oleandrigenin papierchromatographisch noch sehr gut nachweisen.

(= 16-Oxo-digitoxigenin) erhalten werden, das noch die intakte, acetylierte Acofriose enthält. Sitzt aber nur die eine Acetylgruppe im Zuckeranteil, so muss sich die andere im Geninteil an der 16-ständigen HO-Gruppe befinden. In diesem Fall sollte die Dehydrierung im Zuckeranteil erfolgen und der Geninanteil sollte intakt bleiben.

Bei der Oxydation von Substanz C mit KILIANI-Oxydationsmischung [15] in Aceton [16] trat teilweise Reaktion ein. Das erhaltene Gemisch liess sich durch eine Chromatographie an SiO_2 nach DUNCAN [17] trennen. Ausser Ausgangsmaterial wurde ein schwächer polares Produkt gefunden, das nach MANNICH-Hydrolyse Oleandrogenin lieferte, aus dem man aber nach der KILIANI-Spaltung keine Acofriose mehr isolieren konnte. Dies spricht eindeutig für Formel X.

Es ist bemerkenswert, dass die präparative Isolierung des Oleandrogenins nach MANNICH-Spaltung nur bei dem oben genannten Dehydrierungsprodukt möglich ist. Intakte Substanz C war gegen HCl in Aceton sehr stabil, erst nach 1–2 Wochen liessen sich in Papierchromatogrammen Spuren von Oleandrogenin und Gitoxigenin neben viel Anhydroderivaten nachweisen. Auch dieses Verhalten zeigt, dass bei der Dehydrierung eine Reaktion im Zuckeranteil eingetreten ist, welche die anschliessende MANNICH-Hydrolyse erleichtert.

In Einklang mit Formel X für Substanz C steht auch die Berechnung des Drehungsbeitrags der L-Acofriose in diesem Glykosid. Der erhaltene Wert (vgl. Tabelle) passt gut auf das α -L-Acofriosid von Oleandrogenin.

Ein weiteres Indiz für die Richtigkeit von Struktur IX ergab sich aus folgender Überlegung: Wäre Substanz C ein Glykosid mit Gitoxigenin als Aglykon und zweifach acetylierter L-Acofriose als Zucker, so wäre eine glykosidische Bindung an weitere Glucosemolekeln praktisch ausgeschlossen. Daher müsste Substanz C bereits in den Samen von *Vallisneria spiralis* vorkommen. Der aus den Samen ohne vorherige Fermentierung gewonnene Äther-Extrakt enthielt jedoch nur sehr wenig Glykosid C, so dass auch dieses Glykosid offenbar erst durch Fermentierung freigesetzt wird. Das bedeutet aber, dass auch das Glykosid C im Zucker wenigstens eine freie OH-Gruppe aufweisen muss, was in Struktur IX der Fall ist.

Substanz C ist somit als Mono-O-acetyl-acoschimperosid P zu bezeichnen, wobei sich die Acetylgruppe auch hier vermutlich in der 2-Stellung des Zuckers befindet (vgl. auch Abschnitt 2).

7. Substanz H (= 16-Desacetyl-16-anhydroacoschimperosid P) (XII). Auf Grund der Analysenresultate kann Substanz H die Formel $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_8$ zugeschrieben werden. Typisch für diese Verbindung ist das UV.-Spektrum, das eine Absorptionsbande mit $\lambda_{\text{max}} = 269 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,30$) zeigt. Diese Daten sprechen für eine zum Butenolidring in Konjugation stehende zusätzliche Doppelbindung. Auch die sehr deutliche Verstärkung der Bande bei $6,17 \mu$ im IR.-Spektrum von Substanz H (vgl. Fig. 18 in [1]) führt zur gleichen Vermutung, ebenso das Auftreten einer ausserordentlich starken Fluoreszenz bei der Umsetzung mit 84-proz. H_3PO_4 [1].

Durch die Mikro-KILIANI-Spaltung konnte Acofriose als Zuckerteil des Glykosids H gefunden werden. Die MANNICH-Spaltung lief hier sehr langsam ab: Nach 1 Woche konnten kaum Spuren von Spaltprodukten nachgewiesen werden, und auch nach 1 Monat war der grösste Teil der Substanz H immer noch unverändert. Daneben liess sich im Papierchromatogramm eine Substanz mit derselben Laufstrecke wie 16-An-

hydrogitoxigenin nachweisen. Dass das Glykosid H aus dem Reaktionsgemisch immer wieder auskristallisierte, mag zu einem gewissen Teil für die geringe Reaktionsgeschwindigkeit verantwortlich sein.

Die Berechnung des Drehungsbeitrags der L-Acofriose ergibt auch bei diesem Glykosid einen guten Wert (vgl. Tabelle). Wie erwartet, war der Stoff für die Katze nicht toxisch⁷⁾. Ob Substanz H wirklich in den Samen von *Vallisneria spiralis* vorkommt oder ob es sich um ein während der Extraktion aus den Substanzen C und G entstandenes Abbauprodukt handelt, können wir nicht mit Sicherheit entscheiden. Da die Extraktion unter sehr milden Bedingungen ausgeführt und Al_2O_3 nie als Adsorbens in chromatographischen Trennungen verwendet wurde, halten wir es für wahrscheinlich, dass die Substanz H wirklich in den Samen enthalten war.

Das UV.-Spektrum von 16-Desacetyl-16-anhydroacoschimperosid P (XII) wurde schon von THUDIUM *et al.* [2] beschrieben, doch haben diese Autoren das Glykosid weder isoliert noch näher beschrieben. Es entstand dort aus Acochimperosid P, das für einige Zeit mit Al_2O_3 in Kontakt gebracht worden war.

8. *Verknüpfungsart der Zucker in den Glykosiden von Vallaris solanacea.* Wie oben gezeigt wurde, liegt von beiden aus den Glykosiden A bis H isolierten Zuckern die L-Form vor. Nach der Regel von KLYNE [9] sollten daher alle Glykoside α -L-Acofriose und α -L-Vallarose sein. Eine Bestätigung dieser Annahme ergibt sich aus der Berechnung der molekularen Drehungsbeiträge der Zucker in den Glykosiden⁸⁾ und dem Vergleich dieser Werte mit der für die entsprechenden Methylglykoside der Zucker gefundenen molekularen Drehungen.

Die für die hier vorkommenden Aglykone verwendeten $[\Phi]_D$ -Werte gehen aus der Tabelle hervor. Bei der L-Vallarose ist nur der Wert für die D-Form bekannt: Für 3-O-Methyl-6-desoxy- α -methyl-D-altropyranosid findet man $[\alpha]_D = +133^\circ \pm 2^\circ$ in Wasser [7]. Daraus ergibt sich für das α -Methylglykosid der L-Vallarose (= 3-O-Methyl-6-desoxy- α -methyl-L-altropyranosid) ein $[\Phi]_D$ -Wert von $-256^\circ \pm 4^\circ$.

Die Methylglykoside der L-Acofriose sind nicht bekannt. Für den Vergleich wurden daher in diesem Fall die Drehungsbeiträge der L-Acofriose aus zwei schon bekannten Glykosiden dieses Zuckers berechnet; sie betragen in Acochimperosid P $-165^\circ \pm 20^\circ$ [2] und in Acofriose L $-122^\circ \pm 17^\circ$ [10].

Die Übereinstimmung zwischen den berechneten ΔC -Werten und den oben angegebenen Vergleichszahlen darf als gut bezeichnet werden. Dass die hier untersuchten Glykoside tatsächlich α -L-Acofriose und α -L-Vallarose sind, darf daher als gesichert betrachtet werden.

9. *Diskussion der Resultate.* Die Glykoside von *Vallisneria spiralis* enthalten als Genine Digitoxigenin, Oleandrogenin und 16-Anhydrogitoxigenin. Ob das letztere wirklich in den Samen vorkommt oder erst während der Extraktion und der Aufarbeitung durch Abspaltung der 16-O-Acetyl-Gruppe aus den entsprechenden Oleandrogenin-Glykosiden entstanden ist, kann auf Grund unserer Versuche nicht mit

⁷⁾ Versuchsergebnisse von Dr. K. K. CHEN in [1].

⁸⁾ $[\Phi]_D \text{ Glykosid} - [\Phi]_D \text{ Aglykon} = \Delta C$. $[\Phi]_D$ bedeutet die molekulare Drehung. Der so gefundene ΔC -Wert (= Drehungsbeitrag des Zuckeranteils) sollte ungefähr mit der molekularen Drehung des entsprechenden Methylglykosids übereinstimmen. Der Unterschied zwischen den molekularen Drehungen von α - und β -Methylglykosiden beträgt für alle Zucker ca. 350 – 500° [9].

*Berechnung der molekularen Drehungsbeiträge der L-Acofriose und der L-Vallarose
für die aus Vallaris solanacea isolierten Glykoside*

Glykosid (Zucker)		$[\Phi]_D$ Glykosid ⁹⁾	$[\Phi]_D$ Aglykon	$\Delta C =$ Drehungsbeitrag des Zuckeranteils
Mono-O-acetyl-vallarosid (Mono-O-acetyl-L-vallarose)	= A	-220 ± 12	$+72 \pm 7$ [18]	-292 ± 19
Mono-O-acetyl-solanosid (Mono-O-acetyl-L-acofriose)	= B	-87 ± 12	$+72 \pm 7$	-159 ± 19
Mono-O-acetyl-acoschimperosid P (Mono-O-acetyl-L-acofriose)	= C	-170 ± 13	-46 ± 8 [19]	-124 ± 21
Vallarosid (L-Vallarose)	= D	-249 ± 11	$+72 \pm 7$	-320 ± 18
Vallarosolanosid (L-Vallarose)	= E	-307 ± 12	-46 ± 8	-261 ± 20
Solanosid (L-Acofriose)	= F	-110 ± 11	$+72 \pm 7$	-182 ± 18
Acoschimperosid P (L-Acofriose)	= G	-202 ± 12	-46 ± 8	-156 ± 20
16-Desacetyl-16-anhydroaco- schimperosid P (L-Acofriose)	= H	$+186 \pm 11$	$+345 \pm 7$ [20]	-159 ± 18

Sicherheit entschieden werden. Als Zucker treten die L-Acofriose und die L-Vallarose auf. Es ist auffällig, dass die L-Acofriose enthaltenden Glykoside zahlen- und mengenmässig überwiegen. L-Acofriose ist ein verhältnismässig seltener Zucker, er wurde früher gefunden in den Cardenolid-Glykosiden von *Acokanthera friesiorum* [10], *Acokanthera Schimperii* [2] und *Antiaris toxicaria* [21]. L-Vallarose wurde bis jetzt noch nie aus Pflanzenmaterial isoliert; bis jetzt war nur die synthetisch bereitete zugehörige D-Form, die 3-O-Methyl-6-desoxy-D-altrose [7] bekannt. Dass die Art des Zuckers auf den Verlauf der MANNICH-Spaltung [6] einen grossen Einfluss hat, wurde auch hier wieder bestätigt. Wie schon THUDRUM *et al.* [2] berichten, gelingt es nicht, die Genine mit Acofriose als Zucker nach der Spaltung mit vernünftiger Ausbeute zu fassen, besonders wenn diese unter den Reaktionsbedingungen der MANNICH-Spaltung leicht eine Wasserabspaltung oder andere Umwandlungen erleiden. Nach dem Vergleich des Reaktionsverlaufs bei den Glykosiden C (= Mono-O-acetyl-acoschimperosid P) und G (= Acoschimperosid P) sowie auch B (= Mono-O-acetyl-solanosid) und F (= Solanosid) scheint es, dass die Anwesenheit einer Acetylgruppe im Zucker (sehr wahrscheinlich in der 2-Stellung) die Reaktion noch zusätzlich hemmt.

Ich danke Herrn Prof. T. REICHSTEIN für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine zahlreichen Ratschläge bestens. Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danke ich für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

10. Allgemeines. – Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. Einleitung zum exper. Teil der vorangehenden Mitteilung [1].

10.1. *Mikro-KILIANI-Spaltungen* [4] [5]. 3 mg Glykosid wurden in einem langen Reagenzglas mit 0,2 ml KILIANI-Mischung (= AcOH-konz. HCl-W-(3,5:1:5,5)) versetzt und, mit einem Deckglas zugedeckt, 1 Std. in einem kochenden Wasserbad gehalten. Nun wurde bei Zimmertemperatur zur Trockne eingedampft, 0,2 ml W zugegeben und nochmals eingedampft. Nach Zugeben von 0,2 ml W kochte man kurz auf und extrahierte dann 3–4mal im gleichen Glas mit ca. 1 ml Chf

⁹⁾ Berechnet auf Grund der in [1] angegebenen Molekulargewichte und $[\alpha]_D$ -Werte.

(Chf mit Kapillarpipette entfernen). Die wässrige Phase wurde im Vakuum von Chf befreit und mit Ionenaustauscherharz neutralisiert. Zu diesem Zweck wurde für die ersten Versuche Amberlite IR-4B verwendet, später konnte ein besseres Produkt, Amberlite IR-45, eingesetzt werden. Der nach Filtrieren und Eindampfen erhaltene Rückstand wurde mit PARTRIDGE-Reagens auf Zucker geprüft [22]. Für die Pchr und Dchr wurde der Rückstand in An gelöst.

10.2. *Präparative KILIANI-Spaltungen* (nach RHEINER *et al.* [23], leicht abgeändert). 100 mg Glykosid wurden mit 3 ml KILIANI-Mischung angesetzt und 1 Std. bei 100° unter Rückfluss erhitzt. Im Vakuum engte man bei Zimmertemperatur auf ca. $\frac{1}{3}$ des Volumens, ein, verdünnte mit W und engte nochmals in derselben Weise ein. Nun wurde mit W wieder auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt und die wässrige Lösung 4mal mit Chf extrahiert. Die im Vakuum vom Chf befreite wässrige Lösung neutralisierte man mit frischgefälltem, gut gewaschenem Ag_2CO_3 und filtrierte anschliessend durch ein mit Ag_2CO_3 gedichtetes Filter. Zur Entfernung der Ag^+ -Ionen wurde nun das Filtrat bei 20° gut mit H_2S gesättigt. Zum Filtrieren verwendete man eine kleine Nutsche mit einer ca. 0,5 cm dicken Schicht von gewaschenem Celite-535. Wenn das Filtrat noch sehr dunkel und evtl. trübe war, wurde diese Filtration wiederholt, wobei auf die Celite-Schicht noch eine dünne Schicht gut gewaschener Aktivkohle aufgebracht wurde. Das nun meist fast farblose Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, in wenig Me und abs. Alk aufgenommen und filtriert. Eindampfen des Filtrats, Aufnehmen in An und nochmaliges Filtrieren und Eindampfen lieferte den rohen Zuckersirup.

10.3. *Reinigen von Zuckern*. Um die aus KILIANI-Spaltungen erhaltenen rohen Zucker von den letzten Resten anorganischen Materials und von anderen unerwünschten Begleitstoffen zu befreien, kann man sie in einem Molekulardestillierkolben bei ca. 10^{-4} Torr und einer Badtemperatur von ca. 100–120° unzersetzt destillieren. Um einer Zerstörung des Zuckers durch evtl. vorhandene Spuren von Säure vorzubeugen, wurde dem rohen Zuckersirup immer etwas BaCO_3 zugesetzt.

10.4. *MANNICH-Spaltungen* [6] wurden in An, das 1% konz. HCl enthält, durchgeführt. Für präparative Zwecke wurden 100 mg Glykosid in 10 ml dieser Mischung angesetzt. Zur Kontrolle des Reaktionsablaufs und des für die Aufarbeitung günstigen Zeitpunkts konnte das Reaktionsgemisch ohne weiteres im Pchr oder Dchr untersucht werden (ohne Entfernung der HCl). Nach Entfernen des An im Vakuum und Zugabe von W wurde wie üblich aufgearbeitet. – Für Mikro-MANNICH-Spaltungen wurden jeweils 3 mg Glykosid in 0,3 ml des oben angegebenen Gemischs angesetzt.

11. Substanz D = Vallarosid (I). – Bei der Mikro-MANNICH-Spaltung nach 10.4. konnte schon nach 2 Tagen praktisch kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden. Neben wenig im Pchr mit der Front laufendem Material fand sich vor allem ein Fleck mit derselben Laufstrecke wie Digitoxigenin (Systeme Be-Chf-(7:5)/Fmd und Chf/Fmd im Pchr sowie Eg im Dchr).

Nach der Mikro-KILIANI-Spaltung von 3 mg I vom Smp. 122–124° nach 10.1. liess sich ein Zucker nachweisen, der auf Grund von Pchr ($R_f^{\text{Thevetose}}$ -Werte 1,44 in To-Bu-(1:1)/W, 1,45 in Mek/W) und Papierelektrophorese [24] mit 3-O-Methyl-6-desoxyaltrose identisch war.

11.1. *Digitoxigenin aus Vallarosid (I)*. 50 mg I, zum Teil Kristalle vom Smp. 122–124°, zum Teil chromatographisch reine ML, wurden nach 10.4. der MANNICH-Spaltung unterworfen. Die 52 mg Rohprodukt wurden an 50 g Kieselgel «MERCK», Korngrösse 0,05–0,2 mm, in einem Chromatographierohr von 1,8 cm innerem Durchmesser nach DUNCAN [17] chromatographiert. Als Lösungsmittel diente Eg; bei einer Tropfgeschwindigkeit von 25 Tropfen pro Minute ergaben sich Fraktionen von ca. 15 ml pro 30 Min. Aus den Fr 11–15 konnten 23 mg reines Digitoxigenin gewonnen werden. Kristallisieren aus Me-Ac ergab Kristalle vom Smp. 251–253°. Authentisches Digitoxigenin und die Mischprobe schmolzen gleich. Die beiden Proben stimmen auch in den Farbreaktionen mit H_2SO_4 sowie in den Laufstrecken im Pchr und Dchr überein.

11.2. *L-Vallarose (XIII) aus einem Gemisch von Vallarosid (I) und Mono-O-acetyl-vallarosid (II)*. Da die beiden Glykoside I und II denselben Zucker enthalten, aber nur in geringer Menge zur Verfügung standen, wurde ein Gemisch von je 50 mg I und II für eine präparative KILIANI-Spaltung nach 10.2. eingesetzt. Diese Reaktion lieferte 32 mg leicht gelbbraun gefärbten Zuckersirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,90$ in W). Es handelt sich hier offenbar um die in Formel XIII angegebene L-Form. Die entsprechende D-Form zeigt $[\alpha]_{\text{D}} = +22,3^\circ \pm 2^\circ$ in W [7]. Der Unterschied zwischen den beiden Werten kommt davon her, dass die rohe L-Vallarose noch Spuren von wasserunlöslichen Verunreinigungen enthielt. Diese wurden zwar vor der Ausführung der Messung

absitzen gelassen, es ergab sich aber dennoch eine Veränderung der Konzentration und damit ein etwas zu kleiner $[\alpha]_D$ -Wert. Die rohe L-Vallarose wurde anschliessend im Quecksilberdampfstrahlvakuum bei 10^{-4} Torr und 110° im Molekulardestillierkolben destilliert. Der so erhaltene, fast farblose Zuckersirup (23,5 mg) wurde in einem Exsiccator über CaCl_2 bei 0° aufbewahrt. Nach ca. 4 Monaten trat spontan Kristallisation ein. Umkristallisieren aus An-Ae lieferte Kristalle vom Smp. $106\text{--}110^\circ$. Das Vergleichspräparat, 3-O-Methyl-6-desoxy-D-altrose, schmolz bei $105\text{--}109^\circ$.

12. Substanz A = Mono-O-acetyl-vallarosid (II). – Das Resultat der nach 10.4. durchgeführten Mikro-MANNICH-Spaltung von 3 mg II vom Smp. $196\text{--}199^\circ$ deckte sich genau mit demjenigen von Vallarosid (I); es konnte ebenfalls Digitoxigenin nachgewiesen werden. Auf eine präparative Isolierung wurde der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge wegen verzichtet.

Die Mikro-KILIANI-Spaltung nach 10.1. ergab ebenfalls Vallarose als Zucker. 50 mg II wurden zur präparativen Isolierung der L-Vallarose eingesetzt (vgl. 11.2.).

13. Substanz F = Solanosid (IV). – Mit 4 mg IV vom Smp. $219\text{--}221^\circ$ wurde eine Mikro-KILIANI-Spaltung nach 10.1. durchgeführt, die als Produkt eindeutig Acofriose lieferte ($R_{\text{fThevetose}}$ -Wert 0,78 in To-Bu-(1:1)/W, vgl. [25]).

13.1. L-Acofriose (XIV) aus Solanosid (IV). 150 mg IV vom Smp. $219\text{--}221^\circ$ wurden mit KILIANI-Mischung nach 10.2. gespalten. Die 24 mg fast farblosen Zuckersirups lieferten nach Kristallisation aus An-Ae derbe Nadeln von L-Acofriose, Smp. $112\text{--}116^\circ$. Authentisches Material und die Mischprobe zeigten denselben Smp. $[\alpha]_D^{25} = +37,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,95$ in W). Weitere 3 mg IV wurden für eine Mikro-MANNICH-Spaltung nach 10.4. eingesetzt. Nach 1 Woche liess sich im Pchr neben mit der Front laufenden Substanzen Digitoxigenin nachweisen (Systeme Be-Chf-(7:5)/Fmd und Chf/Fmd).

14. Substanz B = Mono-O-acetyl-solanosid (V). – Die Mikro-KILIANI-Spaltung nach 10.1. von 3 mg V vom Smp. $135\text{--}141^\circ$ lieferte einen Zucker, dessen Laufstrecke im Pchr mit derjenigen der Acofriose übereinstimmte.

Eine Mikro-MANNICH-Spaltung nach 10.4. wurde mit weiteren 3 mg desselben Materials ausgeführt. Nach 4 Tagen konnte im Pchr Solanosid (IV) und nach einer weiteren Woche auch Digitoxigenin nachgewiesen werden (Systeme Be-Chf-(7:5)/Fmd und Chf/Fmd).

Der Versuch, aus 200 mg ML von V Digitoxigenin präparativ zu isolieren, wurde nach 2 Wochen abgebrochen. Digitoxigenin konnte zwar im Pchr und Dchr deutlich nachgewiesen werden; es war jedoch immer nur eine kleine Menge Digitoxigenin vorhanden, da die MANNICH-Spaltung von Acofriose-haltigen Glykosiden sehr langsam abläuft (vgl. auch 6. und 9.) und das freigesetzte Genin unter den angewendeten Reaktionsbedingungen mit ungefähr derselben Geschwindigkeit in Anhydroprodukte übergeht. Auf die Isolierung der sehr kleinen Menge Digitoxigenin durch Adsorptionschromatographie wurde verzichtet.

14.1. L-Acofriose (XIV) aus einem Gemisch von Mono-O-acetyl-solanosid (V) und Mono-O-acetyl-acoschimperosid P (X). – 600 mg eines amorphen Gemischs dieser beiden Glykoside aus den Fr 8–11 von Tab. 7 in [1] wurde nach 10.2. mit KILIANI-Mischung gespalten. Die erhaltenen 140 mg rohe Acofriose wurden bei 10^{-4} Torr und 120° destilliert. Aus den 118 mg farblosen Zuckersirups erhielt man nach Kristallisieren aus An-Ae 72 mg L-Acofriose, Smp. $113\text{--}115^\circ$, und 35 mg chromatographisch reine, aber amorphe L-Acofriose. Das hier isolierte Material war nach Smp., Mischprobe und Laufstrecken im Pchr und Dchr identisch mit der aus Solanosid (vgl. 13.1.) isolierten und der authentischen L-Acofriose.

15. Substanz E = Vallarosolanosid (VII). – 2 mg VII vom Smp. $230\text{--}236^\circ$ wurden einer Mikro-MANNICH-Spaltung nach 10.4. unterworfen. Die Spaltung verläuft rasch, nach 2 Tagen konnte durch Pchr (Systeme Be-Chf-(7:5)/Fmd und Chf/Fmd) und Dchr (in Eg und Mek-Cy-(1:1)) Oleandrigenin nachgewiesen werden. Auf Grund der mit 2,5 mg ML von VII nach 10.1. ausgeführten Mikro-KILIANI-Spaltung und anschliessender Kontrolle im Pchr (Systeme To-Bu-(1:1)/W und Mek/W) enthält Vallarosolanosid denselben Zucker wie I und II, also L-Vallarose.

16. Substanz C = Mono-O-acetyl-acoschimperosid P (X). – 5 mg X vom Smp. $239\text{--}241^\circ$ wurden mit KILIANI-Mischung nach 10.1. gespalten. Im Pchr liess sich Acofriose nachweisen. Über die präparative Isolierung von L-Acofriose aus einem Gemisch von X und V wurde weiter oben berichtet (vgl. 14.1.).

3 mg X vom Smp. $239\text{--}241^\circ$ wurden nach 10.4. einer Mikro-MANNICH-Spaltung unterworfen. Nach 2 Wochen liess sich im Pchr (Systeme Be-Chf-(7:5)/Fmd und Chf/Fmd) ein schwacher Fleck

mit derselben Laufstrecke wie Gitoxigenin beobachten. Ein Versuch, diese Spaltung mit 100 mg ML von X präparativ auszuführen, misslang; nach 2 Wochen zeigte das Dchr in Eg eine ganze Reihe von Flecken, jedoch praktisch kein Gitoxigenin.

16.1. *Oxydationsversuch an Glykosid X*. KILIANI-Oxydationslösung aus 26,6 g CrO₃, 23 ml konz. H₂SO₄ und 40 ml H₂O, nach dem Auflösen mit W auf 100 ml aufgefüllt. 50 mg X wurden in 1 ml An gelöst, auf 0° gekühlt und unter N₂ gehalten. Nach langsamer Zugabe von 0,06 ml KILIANI-Oxydationslösung wurde noch 20 Min. im Eisbad stehengelassen. Dann gab man das Reaktionsgemisch auf wenig Eis und extrahierte mit Ae-Chf-(3:1). Die Extrakte wurden mit W, 2N Soda-lösung und wieder W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Die erhaltenen 52 mg Rohprodukt enthielten nach Dchr in Eg und Mek-Cy-(1:1) noch viel Ausgangsmaterial, daneben aber auch eine um etwa $\frac{1}{3}$ rascher laufende Substanz (= Präp. HK-39). Dieses Gemisch wurde an 50 g Kieselgel mit Eg als Lösungsmittel nach DUNCAN [17] chromatographiert. Bei einer Tropfgeschwindigkeit von 15–18 Tropfen pro Minute wurden Fraktionen von ca. 15 ml pro 45 Min. erhalten. Fr 6–8 enthielten 24,5 mg Präp. HK-39, Fr 10–14 25 mg unverändertes X. Das amorphe Material HK-39 ist KEDDE-positiv. Das Material wurde nicht weiter untersucht, sondern für weitere Reaktionen verwendet.

16.2. *Untersuchungen an Präp. HK-39*. Die mit 3 mg der amorphen Substanz HK-39 ausgeführte Mikro-KILIANI-Spaltung gab ein negatives Resultat, mit PARTRIDGE-Reagens [22] konnte kein reduzierendes Material nachgewiesen werden. Die Mikro-MANNICH-Spaltung dieses Materials, für die 4 mg der Substanz HK-39 eingesetzt wurden, verlief im Gegensatz zu derjenigen des ursprünglichen Glykosids X sehr rasch und vollständig. Bereits nach 24 Std. konnte im Pchr (Systeme Be-Chf-(7:5)/Fmd und Chf/Fmd) und Dchr (in Mek-Cy-(1:1)) eindeutig ein Fleck mit derselben Laufstrecke wie Oleandrigenin festgestellt werden.

17. **Substanz H = 16-Desacetyl-16-anhydroacoschimperosid P (XII)**. – Nach der mit 3 mg XII vom Smp. 251–254° durchgeführten Mikro-KILIANI-Spaltung konnte im Pchr ein Fleck mit derselben Laufstrecke wie Acofriose beobachtet werden. 3 mg XII vom Smp. 251–254° wurden einer Mikro-MANNICH-Spaltung unterworfen, wobei wegen schlechter Löslichkeit von XII in An 0,6 ml An-konz. HCl-Gemisch eingesetzt wurden. Dennoch kam es immer wieder zur Kristallisation von XII aus dem Reaktionsgemisch. Erst nach 1 Monat liess sich im Pchr (Systeme Be-Chf-(7:5)/Fmd und Chf/Fmd) deutlich nachweisen, dass ausser viel Ausgangsmaterial nur ein Produkt mit derselben Laufstrecke wie 16-Anhydrogitoxigenin entstanden war. Auf eine präparative Isolierung wurde hier wegen Substanzmangel und der zu erwartenden schlechten Ausbeute an freiem Genin verzichtet.

SUMMARY

The seven new substances, isolated from the seeds of *Vallaris solanacea* (ROTH) O.K., have been shown to have the following structures:

Vallaroside (substance D) = digitoxigenin- α -L-vallaropyranoside, solanoside (substance F) = digitoxigenin- α -L-acofriopyranoside, vallarosolanoside (substance E) = oleandrigenin- α -L-vallaropyranoside, 16-deacetyl-16-anhydro-acoschimperoside P (substance H) = 16-anhydro-gitoxigenin- α -L-acofriopyranoside.

Along with the compounds mentioned above, the mono-O-acetyl derivatives of the substances D, F and G, the substances A (= mono-O-acetyl-vallaroside), B (= mono-O-acetyl-solanoside), and C (= mono-O-acetyl-acoschimperoside P) have also been found. These have the additional acetyl group very probably in the 2-position of the sugar moiety.

This is the first time that a member of the group of the 3-O-methyl-6-deoxyhexoses having the *altro*-configuration, namely L-vallarose (= 3-O-methyl-6-deoxy-L-altrose) has been isolated from a natural source. Until now only the synthetically prepared D-form (3-O-methyl-6-deoxy-D-altrose) was known.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 263. Mitt.: HEINZ KAUFMANN, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 65 (1965).
 [2] F. THUDIUM, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1 (1959).
 [3] V. ARREGUINE & P. E. PASQUALIS, *Rev. Univ. nac. Cordoba* **32**, 439 (1945); M. PESEZ, *Ann. pharmac. franç.* **10**, 104 (1952).
 [4] H. KILIANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 2866 (1930), Ausführung nach [5].
 [5] P. R. O. BALLY, K. MOHR & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 1740 (1951).
 [6] C. MANNICH & G. SIEWERT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **75**, 737 (1942).
 [7] C. A. GROB & D. A. PRINS, *Helv.* **28**, 840 (1945).
 [8] M. T. KRAUSS, Diss. Basel 1959.
 [9] W. KLYNE, *Biochem. J.* **47**, xli (1950).
 [10] H. MUHR, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 403 (1954).
 [11] O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 108 (1951); H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **36**, 357 (1953); F. KAISER, *Chem. Ber.* **88**, 556 (1955).
 [12] D. L. KEDDE, Diss. Leiden 1946; *Pharmac. Weekbl.* **82**, 741 (1947).
 [13] M. L. LEWBART, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **46**, 505 (1963).
 [14] R. BERTHOLD, Diss. Basel 1962 und spätere Publikation.
 [15] H. KILIANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **24**, 1367 (1913).
 [16] R. G. CURTIS, Sir I. HEILBRON, E. R. H. JONES & G. F. WOODS, *J. chem. Soc.* **1953**, 457; Ausführung nach M. S. RAGAB, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **45**, 474 (1962).
 [17] G. R. DUNCAN, *J. Chromatography* **8**, 37 (1962).
 [18] F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **28**, 1472 (1945).
 [19] J. A. MOORE, *Helv.* **37**, 659 (1954).
 [20] A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **33**, 76 (1950).
 [21] C. JUSLÉN, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **45**, 2285 (1962); *ibid.* **46**, 117 (1963).
 [22] S. M. PARTRIDGE, *Nature* **164**, 443 (1949).
 [23] A. RHEINER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 687 (1952).
 [24] HEINZ KAUFMANN, P. MÜHLRADT & T. REICHSTEIN, im Druck.
 [25] M. T. KRAUSS, HERB. JÄGER, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *J. Chromatography* **3**, 63 (1960).

8. Allyl-*para*-dienone durch direkte Allylierung von Phenolen [1]

von R. Barner, A. Boller, J. Borgulya, E. G. Herzog,
 W. von Philipsborn, C. von Planta, A. Fürst und H. Schmid

(12. XI. 64)

Phenoxid-Ionen als ambidente Partikel lassen sich mit reaktiven Alkylhalogeniden (Allyl- und Benzylhalogenide) je nach den Reaktionsbedingungen bevorzugt entweder am Sauerstoff oder am Kohlenstoff alkylieren [2]. In stark polaren, keine oder nur schwache Wasserstoffbrücken-Bindungen gebenden Lösungsmitteln (Dimethylformamid, Methanol, Äthanol und andere mehr) liefert Natriumphenolat beispielsweise praktisch ausschliesslich den Allyläther, während in unpolaren Lösungsmitteln (Äther, Benzol) neben dem Äther vor allem *o*-Allylphenol resultiert. In Wasser, Phenol und fluorierten Alkoholen, die starke Wasserstoffbrückenbindungen geben können, wird ebenfalls – im Ausmass von 40–75% – C-Alkylierung beobachtet. Im Gegensatz zur Reaktion in unpolaren Medien treten hier *o*- und *p*-allylierte Phenole auf [2b], wobei das *para*-Isomere bevorzugt ist. Sehr hohe Drucke (5000–7000 at) begünstigen die *p*-Allylphenolbildung auf Kosten der Sauerstoffallylierung [3].