

können die angegebenen Strukturen des Cinobufaginols entsprechend Formel **1** und seines Di-O-acetylderivates gemäss Formel **2** als gesichert gelten.

Die PR.-Spektren wurden in der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel, mit einem VARIAN A-60 bzw. HR-100 Kernresonanzspektrographen in  $\text{CDCl}_3$  mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Herrn Dr. G. ENGLERT und Herrn P. CASAGRANDE möchten wir auch an dieser Stelle für die Aufnahme dieser Spektren sowie ihre Hilfe bei deren Interpretation herzlich danken.

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS danken wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Aufklärung der Konstitution von Cinobufaginol (= Substanz G aus *Ch'an Su*) mit Hilfe der Protonenresonanzspektroskopie.

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. ISELI, M. KOTAKE, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 1093 (1965).
- [2] P. HOFER & K. MEYER, *Helv.* **43**, 1495 (1960).
- [3] H. HENBEST, G. D. MEAKINS, B. NICHOLLS & K. TAYLOR, *J. chem. Soc.* **1957**, 1459; H. SCHRÖTER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 720 (1958).
- [4] K. MEYER, *Helv.* **35**, 2444 (1952); H. LINDE & K. MEYER, *Pharmaceut. Acta Helv.* **33**, 327 (1958); *Helv.* **42**, 807 (1959).
- [5] K. MEYER, *Pharmaceut. Acta Helv.* **24**, 222 (1949); J. P. RUCKSTUHL & K. MEYER, *Helv.* **40**, 1270 (1957); P. HOFER, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **43**, 1955 (1960).

### 140. Zur Frage der Existenz von « $\gamma$ -Sitosterol»

#### Nachweis von Cholesterol als Bestandteil des « $\gamma$ -Sitosterols» einer *Digitalis*-Art

VON Horst Linde, Nedime Ergenç und Kuno Meyer

(4. III. 66)

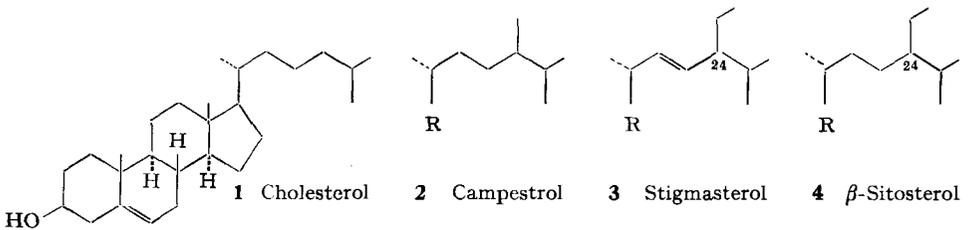
Die Konstitution des  $\beta$ -Sitosterols (**4**) ist bekannt [1]. Man weiss ferner, dass sich Stigmasterol (**3**) vom  $\beta$ -Sitosterol nur durch die Doppelbindung C-22/C-23 unterscheidet (s. [1], S. 381 ff.); man kennt auch die absolute Konfiguration von C-24 [2].

1926 isolierten ANDERSON *et al.* [3] aus Maisöl ein Sterin, das sie « $\gamma$ -Sitosterol» nannten. Dieses wird heute ganz allgemein als das Hauptsterin des Sojaöls bezeichnet [4]. DIRSCHERL *et al.* [5] haben es als das an C-24 Isomere des  $\beta$ -Sitosterols angesehen. 1941 erhielten VALENTINE JR. & BERGMANN [6] aus dem Schwamm *Cliona celata* ein neues Sterin, das Clionasterol, das nach BERGMANN *et al.* [7] das wahre an C-24 Isomere des  $\beta$ -Sitosterols sein soll.

Vor kurzem konnten zwei Arbeitskreise [8] mit Hilfe der Gas-Chromatographie zeigen, dass ANDERSON'S « $\gamma$ -Sitosterol» [3] nicht einheitlich ist; sie haben es als ein Gemisch von Campesterol (**2**) (s. [1], S. 384 ff.) und  $\beta$ -Sitosterol (**4**) betrachtet.

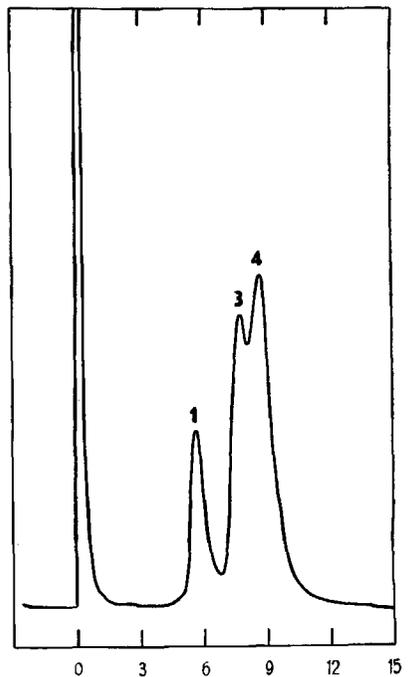
« $\gamma$ -Sitosterol» ist nicht nur aus pflanzlichem Material, sondern auch aus dem Giftsekret der japanischen Kröte (*Bufo formosus* BOULENGER) isoliert worden (HÜTTEL

*et al.* [9]). Schon vor einiger Zeit hatten wir mit Hilfe der Gas-Chromatographie gefunden, dass das von uns früher [10] aus der chinesischen Krötengiftdroge *Ch'an Su* isolierte « $\gamma$ -Sitosterol» neben Campesterol (2) und  $\beta$ -Sitosterol (4) viel Cholesterol (1)



enthält. Das Verhältnis von 1, 2 und 4 betrug etwa 10:8,5:1,5, was qualitativ die Feststellungen von SAKURAI *et al.* [11] bestätigt<sup>1)</sup>. (Das Verhältnis dieser drei Sterine zueinander kann, je nach Kristallisationsbedingungen, ziemlich stark variieren.)

Bei der gas-chromatographischen Untersuchung<sup>2)</sup> des von uns [12] aus *Digitalis canariensis* L., *var. isabelliana* (WEBB) LINDINGER<sup>3)</sup> isolierten « $\gamma$ -Sitosterols» (Smp.



Zeit in Minuten

Gas-Chromatographie von  $\gamma$ -Sitosterol aus *Digitalis canariensis* L., *var. isabelliana*<sup>3)</sup>

1 = Cholesterol, 3 = Stigmasterol, 4 =  $\beta$ -Sitosterol

<sup>1)</sup> In einem Schreiben vom 13. 2. 1965 liess uns Herr Dr. K. SAKURAI wissen, dass er unabhängig von uns mit Hilfe der Gas-Chromatographie zum gleichen Ergebnis gekommen war [11].

<sup>2)</sup> MICROTEK GC-2500 R Gas-Chromatograph. Säule: 6 Fuss lang,  $\frac{1}{4}$  Zoll Innendurchmesser; Füllung: Chromport XXX (60–80 mesh) mit 3% SE 30. Temperatur: Säule 250°, Verdampfer 295°. Detektor: FID. Trägergas: N<sub>2</sub>; Vordruck 30 psi (Durchlaufgeschwindigkeit etwa 60 ml/min).

<sup>3)</sup> Neuerdings *Isoplexis isabelliana* (WEBB) MASF. benannt [13].

142–150°) ergab sich die überraschende Tatsache, dass diese Substanz aus  $\beta$ -Sitosterol (4), Stigmasterol (3) und Cholesterol (1) im Verhältnis von etwa 3:2:0,7 besteht (siehe Fig.). Dieser Befund wird durch das Massenspektrum<sup>4)</sup> bestätigt, das Molekularpikete bei  $m/e$  414 ( $\beta$ -Sitosterol), 412 (Stigmasterol) und 386 (Cholesterol) aufweist.

Cholesterol galt als *das typische «Zoosterin»*, bis 1958 TSUDA *et al.* [14] es in *Rotalgen* auffanden. Später wurde es auch in höheren Pflanzen nachgewiesen, so in *Solanum tuberosum* (Kartoffel) [15] [16], in *Dioscorea spiculiflora* [15], im Sojaöl [17], in der Rinde verschiedener *Pinus*-Arten [18] und im Hafer (*Avena sativa*) [19]. (Dieser Nachweis wurde meistens gas-chromatographisch erbracht. SCHREIBER *et al.* [16] haben ihre so erhaltenen Befunde noch zusätzlich durch Massenspektroskopie erhärtet.)

TITUS *et al.* [20] haben gezeigt, dass die Kröte *Bufo marinus* ihre Bufadienolide aus Cholesterol aufbaut. Nachdem dieses in einer *Digitalis*-Art nachgewiesen werden konnte, dürfte es sehr wahrscheinlich auch als biologischer Vorläufer der Cardenolide in Betracht kommen. Auf Grund der Befunde verschiedener Arbeitsgruppen [21] über die Biosynthese der Cardenolide<sup>5)</sup> würde dies allerdings bedingen, dass das Cholesterol nur das Pregnan-Gerüst, d. h. die C-Atome Nr. 1–21 des tetracyclischen Grundgerüsts der Cardenolide liefert, während C-22 und C-23 des Butenolidrings einer zusätzlichen Molekel Acetat entstammen.

Die hier mitgeteilten Befunde zeigen wie diejenigen anderer Arbeitsgruppen [8], dass der Name « $\gamma$ -Sitosterol» als Bezeichnung einer Reinsubstanz zu streichen ist.

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS danken wir für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe von Gas-Chromatographie und Massenspektroskopie wird gezeigt, dass das aus *Digitalis canariensis* L., *var. isabelliana*<sup>3)</sup> isolierte « $\gamma$ -Sitosterol» [12] aus  $\beta$ -Sitosterol, Stigmasterol und Cholesterol besteht. Der Name « $\gamma$ -Sitosterol» als Bezeichnung eines einheitlichen Sterins ist zu streichen.

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. FIESER & M. FIESER, «Steroide», Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse 1961.
- [2] K. TSUDA, R. HAYAZU & Y. KISHIDA, *Chemistry & Ind.* 1959, 1411; K. TSUDA, Y. KISHIDA & R. HAYAZU, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 3396 (1960); vgl. auch A. ROMEO, V. TORTORELLA & G. DI MAIO, *Ricerca sci.* 29, 2253 (1959); *Chem. Abstr.* 54, 13174 (1960) sowie V. TORTORELLA, *Gazz. chim. ital.* 92, 271 (1962); *Chem. Abstr.* 57, 3277 (1962).
- [3] R. J. ANDERSON & R. L. SHRINER, *J. Amer. chem. Soc.* 48, 2976 (1926).
- [4] H. LETTRÉ, H. H. INHOFFEN & R. TSCHESCHE, «Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe», Bd. I, S. 110, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1954.
- [5] W. DIRSCHERL & H. NAHM, *Liebigs Ann. Chem.* 555, 57 (1943).
- [6] F. R. VALENTINE JR. & W. BERGMANN, *J. org. Chemistry* 6, 452 (1941).

<sup>4)</sup> Aufgenommen mit einem MS 9-Apparat der Firma AEI (Manchester, G. B.). Wir danken den Herren Dr. W. VETTER und B. MEIER von den Forschungslaboratorien der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G., Basel, bestens für diese Aufnahmen und für die Hilfe bei der Interpretation des Spektrums.

<sup>5)</sup> Zur Biosynthese der Gallensäuren und Steroidhormone aus dem C<sub>21</sub>-Pregnanbruchstück des Cholesterols vgl. [22].

- [7] A. M. LYON & W. BERGMANN, *J. org. Chemistry* 7, 428 (1942); W. BERGMANN & E. M. LOW, *ibid.* 12, 67 (1947).
- [8] M. J. THOMPSON, W. E. ROBBINS & G. L. BAKER, *Steroids* 2, 505 (1963); I. NISHIOKA, N. IKEKAWA, A. YAGI, T. KAWASAKI & T. TSUKAMOTO, *Chem. pharmaceut. Bull. (Japan)* 13, 379 (1965).
- [9] R. HÜTTEL & H. BEHRINGER, *Z. physiol. Chem.* 245, 175 (1937); vgl. auch S. OHNO & T. OHMOTO, *Yakugaku Zasshi* 81, 1341 (1961); *Chem. Abstr.* 56, 7391i (1962).
- [10] K. MEYER, *Pharmaceut. Acta Helv.* 24, 222 (1949).
- [11] K. SAKURAI, E. YOSHII & K. KUBO, *Yakugaku Zasshi* 84, 1166 (1964); *Chem. Abstr.* 62, 10293 (1965).
- [12] S. K. PAVANARAM, P. HOFER, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* 46, 1377 (1963).
- [13] K. WERNER, *Wissensch. Z. Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Mathem.-Naturw. Reihe* 13, 453 (1964).
- [14] K. TSUDA, S. AKAGI & Y. KISHIDA, *Chem. pharmaceut. Bull. (Japan)* 6, 101 (1958).
- [15] D. F. JOHNSON, R. D. BENNET & E. HEFTMANN, *Science* 140, 198 (1963).
- [16] M. v. ARDENNE, K. STEINFELDER, R. TÜMLER & K. SCHREIBER, *Experientia* 19, 178 (1963).
- [17] M. J. THOMPSON, W. E. ROBBINS & G. L. BAKER, *Steroids* 2, 505 (1963).
- [18] J. W. ROWE, *Phytochemistry* 4, 1 (1965).
- [19] B. A. KNIGHTS, *Phytochemistry* 4, 857 (1965).
- [20] M. D. SIPERSTEIN, A. W. MURRAY & E. TITUS, *Arch. Biochemistry Biophysics* 67, 154 (1957).
- [21] J. VON EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* 47, 711 (1964), daselbst frühere Lit.; E. LEETE *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 3475, 3479 (1965).
- [22] J. H. RICHARDS & J. B. HENDRICKSON, «The Biosynthesis of Steroids, Terpenes, and Acetogenins», S. 9ff., 341ff., W. J. Benjamin, Inc., New York und Amsterdam 1964.

## 141. Organische Phosphorverbindungen XXV

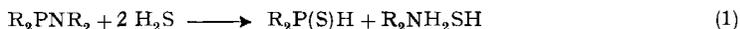
### Darstellung und Eigenschaften von sekundären und tertiären Phosphinsulfiden [1]

von Ludwig Maier

(10. III. 66)

Sekundäre Phosphinsulfide sind zum ersten Mal von PETERS [2] durch Anlagerung von Schwefel an sekundäre Phosphine dargestellt worden. Inzwischen sind noch einige weitere Methoden bekannt geworden, über die wir kürzlich zusammenfassend referierten [3]. Im folgenden wird nun über zwei neue Methoden zur Darstellung von sek. Phosphinsulfiden berichtet; ausserdem wird auch deren Anlagerung an aktivierte und nicht aktivierte Olefine sowie deren Kondensation mit N-Hydroxymethyldialkylaminen beschrieben. Beide Methoden eignen sich vorzüglich zur Darstellung von unsymmetrischen tert. Phosphinsulfiden.

A. *Darstellung von sek. Phosphinsulfiden aus Aminophosphinen und Schwefelwasserstoff.* Dialkylamino-dialkyl- und -diarylphosphine, die heute sehr leicht zugänglich sind ([4] und darin ref. Lit.) reagieren in siedender benzolischer Lösung schnell und fast quantitativ mit Schwefelwasserstoff unter Bildung von sek. Phosphinsulfiden (Gl. 1).



Bei Vorliegen von Dimethyl- und Diäthylaminogruppen sublimiert das Dialkylammoniumhydrogensulfid in den Kühler, so dass die sek. Phosphinsulfide nach Ab-