

man mit einem VARIAN-HA-100-Instrument bei einer Geschwindigkeit der Frequenzänderung von 0,2 Hz/Sek. Hexamethyldisiloxan diente als internes lock-Signal. Die Doppelresonanz-Spektren wurden nach der «frequency-sweep»-Technik erhalten und die Modulationsfrequenz  $\omega_2$  des starken Feldes  $H_2$  während der kinetischen Messungen ständig mit Hilfe eines Frequenzzählers HEWLETT-PACKARD 5532A kontrolliert.

## SUMMARY

A re-determination of the energy barrier for the internal rotation of N,N-dimethylformamide has been carried out by proton magnetic resonance under refined experimental conditions. Consistent data have been obtained for  $\Delta E$ ,  $\Delta G^\ddagger$ , and  $\nu_0$  from different experiments utilizing 60 Mc/s and 100 Mc/s spectrometers including homonuclear double resonance and the use of deuterium substitution. The results are compared with the range of values previously reported in the literature.

Organisch-Chemisches Institut  
der Universität Zürich  
Istituto di Chimica Fisica  
Università di Roma

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] CH. W. FRYER, F. CONTI & C. FRANCONI, *Ricerca scientif.* [2a] **35**, 3 (1965).
- [2] A. ALLERHAND, H. S. GUTOWSKY, J. JONAS & R. A. MEINZER, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3185 (1966).
- [3] a) H. S. GUTOWSKY & C. H. HOLM, *J. chem. Physics* **25**, 1228 (1956); b) J. N. SHOOLERY, *VARIAN Techn. Inform. Bull.* **2**, 7 (1957); c) W. D. PHILLIPS & C. E. LOONEY, *J. mol. Spectr.* **7**, 35 (1957); d) G. FRAENKEL & C. FRANCONI, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4478 (1960); e) M. T. ROGERS & J. C. WOODBREY, *J. physic. Chemistry* **66**, 540 (1962).
- [4] C. FRANCONI, *Scienza e Tecnica*, N.S. **4**, 170 (1960).
- [5] F. CONTI, C. H. EUGSTER & W. VON PHILIPSBORN, *Helv.* **49**, 2267 (1966).
- [6] K. J. LAIDLER, «Chemical Kinetics» McGraw-Hill Book Company Inc., New York 1965, S. 89.
- [7] R. J. GILLESPIE & T. BIRCHALL, *Canad. J. Chemistry* **41**, 148 (1963).
- [8] J. HATTON & R. E. RICHARDS, *Mol. Physics* **3**, 253 (1960); **5**, 139 (1962).  
A. FRATELLO, R. SCHUSTER & D. P. MILLER, *Mol. Physics* **11**, 597 (1966).

## 65. Optische Rotationsdispersion und Konfiguration bei Cardenoliden

von F. Burkhardt, W. Meier, A. Fürst und T. Reichstein

(13. I. 67)

Die Bestimmungen der optischen Rotationsdispersion (ORD) sowie des Zirkulardichroismus haben sich besonders in den letzten Jahren als äusserst wertvolle Hilfsmittel bei der Abklärung gewisser sterischer Fragen in der organischen Chemie erwiesen [1–8]. Besonders geeignet für solche Untersuchungen waren Ketone, da sie im leicht zugänglichen Gebiet des UV. (bei ca. 300 nm) eine Bande zeigen, die charakteristische COTTON-Effekte liefert, aber nur schwach absorbiert, so dass bequeme Messungen möglich sind. Die Oktanten-Regel [8] erlaubt theoretisch begründete Deutungen. Auch Schwefelverbindungen [9–15], Aromaten [16, 17], darunter viele Alkaloide [1, 6, 7, 18], Osmiumsäure-ester [19], Nitroverbindungen [20] usw. geben

COTTON-Effekte im messbaren Bereich. Alkohole und Amine [21–23], Carbonsäuren [24, 25],  $\alpha$ -Aminosäuren [26–29] etc. konnten durch Einfügung von Substituenten mit geeigneten absorbierenden Gruppen wie Nitrit [21], Xanthat [22], Thioharnstoffrest [24, 25], Dithiocarbamat [26, 27], 3-Phenyl-2-thiohydantoin oder N-Thiocarbäthoxy [28] oder N-Phtalylresten [29] der Messung zugänglich gemacht werden. Die Verbesserung der Apparate erlaubte es in letzter Zeit, Messungen bei kürzeren Wellen vorzunehmen. Carbonsäuren und ihre Ester wiesen besonders in Cyclohexan<sup>1)</sup> oder Dampfphase bei ca. 213 nm eine deutliche Bande ( $\epsilon = \text{ca. } 100$ ) [30–33] auf, die in vielen Fällen einen starken COTTON-Effekt zeigt und für die Bestimmung der Konfiguration von Estern und Lactonen [33], sowie von Hydroxy- und Aminosäuren, Säureamiden und Peptiden [34–38] herangezogen werden kann.

Kürzlich berichteten WEISS & ZIFFER [39], dass  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Säuren und Lactone oft deutliche COTTON-Effekte zeigen, deren langwelliges Extremum je nach Substitution bei ca. 260–280 nm liegt. Es wird einer schwachen, meist nicht direkt messbaren Bande bei ca. 250 nm zugeschrieben, die vermutlich von einem  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang verursacht wird. Auch der entsprechende Zirkulardichroismus konnte gemessen werden. COTTON-Effekte dieser Art haben wir unlängst bei  $\Delta^1$ -4-Oxa-3-ketosteroiden (vgl. 36 und 37, mit erstem Extremum bei ca. 241–266 nm), Cardenoliden (vgl. Tabelle und Figuren mit erstem Extremum bei ca. 250–270 nm) und teilweise auch bei Bufadienoliden (vgl. 29–31 mit erstem Extremum bei ca. 320–330 nm) beobachtet. Wir berichten im folgenden, wie sie zur Abklärung gewisser Fragen der Konfiguration in der Gruppe der Cardenolide herangezogen werden können.

**Apparatur und Material.** – Zur Messung diente ein unter Anleitung des einen von uns (F. B.) in der Werkstatt der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, BASEL, gebautes Spektropolarimeter. Es erlaubt Messungen im Bereich von 700 bis 235 nm, wobei die Fehlergrenze des gemessenen Winkels innerhalb  $0,003^\circ$  liegt. Die Fehlergrenze der spezifischen Drehung variiert entsprechend der verwendeten Konzentration der Messlösung und der Schichtdicke und ist in der Tabelle bei jeder Verbindung angegeben. Im Gebiet unterhalb 290 nm musste wegen zunehmender Absorption mit zunehmend geringerer Schichtdicke (in seltenen Fällen auch mit kleinerer Konzentration) gearbeitet werden, wodurch die Fehlergrenze entsprechend ansteigt. Als Lösungsmittel wurde meistens Dioxan verwendet, da in diesem Lösungsmittel eine gewisse Feinstruktur sichtbar ist (vgl. p. 30 bei DJERASSI [1]), die in Chloroform, Alkohol oder Methanol verschwindet.

In der folgenden Tabelle sind die verwendeten Präparate mit Provenienz und Kennzahlen zusammengestellt, sowie die Lage und Höhe des ersten Extremums (bei Feinstruktur auch die einzelnen Gipfel und Täler) angegeben. Das zweite Extremum, das bei kürzeren Wellen zu erwarten ist, konnte auf unserer Apparatur nicht gemessen werden, weil es ausserhalb ihres Messbereiches liegt. Hingegen hatte Herr PONETZ die Freundlichkeit, drei typische Cardenolide auf einem PERKIN-ELMER-SPEKTROPOLARIMETER P22 für uns messen zu lassen<sup>2)</sup>. Es handelt sich um die Stoffe 1, 3 und 4 der Tabelle. Herr Dr. KEMMNER, der die Messung ausführte, schrieb uns (am 15. März und 7. April 1966) wie folgt: «Die Substanzen wurden in Dioxan (Uvasole MERCK) gelöst und die ORD.-Kurven bis zur maximal verträglichen Extinktion bestimmt. Die Drehung der Substanzen war im Bereich unterhalb 240 nm sehr schwierig zu messen. Wegen der starken UV.-Absorption musste in hoher Verdünnung mit maximaler Dehnung der Ordinate (0,04°-Bereich) registriert werden. Dadurch sind die Drehwerte für die kurzwelligen Extrema mit relativ hoher Ungenauigkeit behaftet. Die Genauigkeit des Gerätes P22 beträgt  $0,002^\circ + 0,5\%$  des Vollausschlages der Schreibfeder».

<sup>1)</sup> In Alkohol ist diese Bande oft nicht deutlich sichtbar.

<sup>2)</sup> Wir danken Herrn P. R. PONETZ von der PERKIN-ELMER AG, ZÜRICH, und Herrn Dr. G. KEMMNER, Anwendungstechnisches Labor, Bodenseewerk, PERKIN-ELMER & Co. GMBH, ÜBERLINGEN, auch hier bestens für ihre Hilfe.

Die folgenden Resultate wurden von Dr. KEMMNER erhalten (in Klammern  $[\alpha]$ ):

*Digitoxigenin (1)* (Präp. TR-1330, Smp. 256–258°) in Dioxan. *Positiver* COTTON-Effekt mit Feinstruktur: 3 Gipfel bei 268 nm (+770°), 261 nm (+900°) und 253 nm (+780°), Schultern bei 279 und 246 nm. Nulldurchgang bei 241 nm. Tal bei 228 nm (–1000°, als Mittelwert von zwei Registrierungen). Daraus errechnet sich ein  $a$ -Wert<sup>2a)</sup> = +71°.

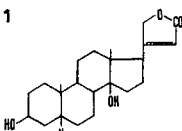
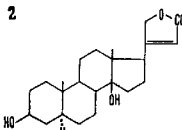
*Menabegenin (3)* = 17 $\alpha$ -Digitoxigenin (Präp. TR-1331, Smp. 145–168°)<sup>6)</sup> in Dioxan. *Positiver* COTTON-Effekt mit Feinstruktur. Zwei Gipfel bei 268 nm (+590°) und 259,5 nm (+580°), zwei Schultern bei 279 und 253 nm. Nulldurchgang bei 248 nm. Tal bei 229 nm (–2450°, Mittel aus 4 Messungen). Daraus errechnet sich  $a$  = +113°.

Derselbe Stoff wurde auch in Methanol gemessen. *Positiver* COTTON-Effekt ohne Feinstruktur. Gipfel bei 253 nm (+1000°), Nulldurchgang bei 241 nm und Tal bei 229 nm (–1900°). Dies ergibt  $a$  = +108,4°.

*3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\alpha$ -cardenolid (4)* (Präp. K. MEYER, Smp. 224–225°). In Dioxan. *Negativer* COTTON-Effekt mit Feinstruktur. Doppeltal bei 269 nm (–975°) und 261 nm (–950°). Nulldurchgang bei 253 nm. Gipfel bei 228 nm (+7400°). Dies ergibt  $a$  = –300°.

Diese Resultate stehen für das langwellige Extremum mit den von uns ermittelten Werten (vgl. Tabelle) gut überein. Sie zeigen darüber hinaus, dass tatsächlich noch ein kurzwelliges Extremum vorhanden ist. Da seine Messung aber auch mit dem neuen Instrument sehr schwierig ist, wird man in der Regel auf die Bestimmung verzichten müssen. In den Figuren 1–6 sind alle von uns aufgenommenen Spektren auch noch als Kurven wiedergegeben, woraus sich die Stärke des Effektes auch ohne Kenntnis des zweiten Extremums wenigstens ungefähr abschätzen lässt. Für die Abschätzung des Untergrundes haben wir auch noch einige gesättigte Lactone **32**, **33** und **34** sowie einen Ester (teilweise mit Doppelbindungen im Ringgerüst) gemessen, bei denen im Gebiet oberhalb 240 nm kein COTTON-Effekt auftritt, so dass sie eine einfache Kurve geben.

#### Präparate mit Provenienz und Kennzahlen

Stoff Formel	Name Smp. korr. $[\alpha]_D^{20}$ in Lösungsmitteln <sup>2b)</sup> Provenienz Bruttoformel	Lösungsmittel u. Nummer der Kurve Erstes Extremum evtl. mit Feinstruktur		
		$\lambda$ in nm	$[\alpha]$	$[\phi] = 10^{-2} \cdot [\alpha] \cdot M$
<b>1</b> 	Digitoxigenin Smp. 256–258° $[\alpha]_D^{27} = +19,1^\circ$ Me [40] Präp. Prof. K. MEYER <sup>3)</sup> C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> (374,5)	Dioxan Kurve Nr. 2209		
		270	+780°	+2920°
		262	+880°	+3300°
		252	+750°	+2800°
Fig. 1. FG <sup>4)</sup> : 700–280 nm = $\pm 5^\circ$ ; 270–250 nm = $\pm 50^\circ$ ; $c = 0,1071$				
<b>2</b> 	Uzarigenin Smp. 230–246° (Zers.) $[\alpha]_D^{20} = +14,0$ [41]; 10,5° Alk [42] Präp. L. MEISTER-4 C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> (374,5)	Dioxan Kurve Nr. 2458		
		266	+735° (S) <sup>5)</sup>	
		259	+850°	+3180°
		252	+720° (S)	
Fig. 2. FG: 700–290 nm = $\pm 5^\circ$ ; 280–250 nm = $\pm 50^\circ$ ; 240–235 nm = $\pm 500^\circ$ ; $c = 0,1026$				

<sup>2a)</sup>  $a = 10^{-2}$  molekulare Amplitude [1].

<sup>2b)</sup> Abkürzungen für Lösungsmittel: Alk = Äthanol, Chf = Chloroform, Me = Methanol.

<sup>3)</sup> Wir danken Herrn Prof. K. MEYER, Basel, für dieses Präparat. BROWN & WRIGHT [45] beschreiben bei **4** nur das 3-O-Acetylderivat mit zu tiefem Smp. 176–178°.

<sup>4)</sup> FG = Fehlergrenze für  $[\alpha]$  in den angegebenen Bereichen.

<sup>5)</sup> S = Schulter.

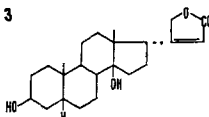
	Menabegenin [43] <sup>6)</sup>	Dioxan	Kurve Nr. 2460	
	= 17α-Digitoxigenin [44]			
	Smp. 145–168°	276	+ 420° (S)	
	$[\alpha]_D^{28} = +26,9^\circ$ Me [43]	267	+ 595°	+ 2220°
	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> (374,5)	259	+ 590°	+ 2210°
		251	+ 230° (S)	

Fig. 4. FG: 700–290 nm = ± 5°; 280–250 nm = ± 50°; 240–235 nm = ± 300°; c = 0,1002

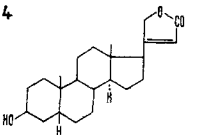
	3β-Hydroxy-5β,14α-card-20:22-enolid <sup>8)</sup>	Dioxan	Kurve Nr. 2592	
	Smp. 224–225° [46, 47]	278	– 580° (S)	
	$[\alpha]_D^{23} = +15,2^\circ$ Chf [46]	269	– 950°	– 3400°
	$[\alpha]_D^{22} = +8^\circ$ Chf [47]	261	– 890°	– 3190°
	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> (358,5)	251–253	+ 80° (S)	

Fig. 2. FG: 700–290 nm = ± 5°; 280–260 nm = ± 50°; 254–240 nm = ± 500°; c = 0,0999

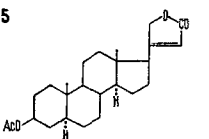
	3β-Acetoxy-5α,14α-card-20:22-enolid <sup>7)</sup>	Dioxan	Kurve Nr. 2541	
	Smp. 193–194° [48, 49]	276	– 490° (S)	
	$[\alpha]_D = -1,06^\circ$ Chf [48]	267	– 800°	– 3200°
	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> (400,5)	261–264	– 770°	– 3080°
		253	– 220° (S)	

Fig. 2. FG: 700–300 nm = ± 9°; 290–250 nm = ± 40°; 240–235 nm = ± 400°; c = 0,055

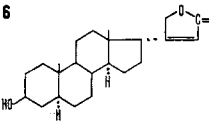
	3β-Hydroxy-5α,14α,17α-card-20:22-enolid <sup>7)</sup>	Dioxan	Kurve Nr. 2540	
	Smp. 232–235°	276	+ 170° (S)	
	$[\alpha]_D^{23} = -5,4^\circ$ Chf [49]	266–268	+ 310°	+ 1110°
	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> (358,5)	261–263	+ 240° (S)	
		253	– 110° (S)	

Fig. 4. FG: 700–300 nm = ± 8°; 290–250 nm = ± 30°; 240–235 nm = ± 300°; c = 0,0623

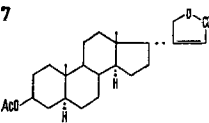
	3β-Acetoxy-5α,14α,17α-card-20:22-enolid <sup>7)</sup>	Dioxan	Kurve Nr. 2539	
	Smp. 153–157°	276	+ 150° (S)	
	$[\alpha]_D^{23} = -6,9^\circ$ Chf [49]	261–268	+ 250°	+ 1000°
	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> (400,5)	253	– 90° (S)	

Fig. 4. FG: 700–290 nm = ± 9°; 280–250 nm = ± 30°; 240–235 nm = ± 300°; c = 0,0538

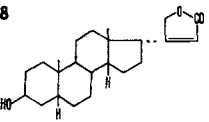
	3β-Hydroxy-5β,14β,17α-card-20:22-enolid <sup>8)</sup>	Dioxan	Kurve Nr. 2649	
	Smp. 198–200° [46, 50, 51]	268	+ 1040°	+ 3720°
	$[\alpha]_D^{24} = +76,2^\circ$ in Chf	260	+ 1090°	+ 3900°
	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> (358,5)	253	+ 840° (S)	

Fig. 4. FG: 700–300 nm = ± 5°; 290–245 nm = ± 20°; c = 0,0991

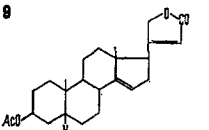
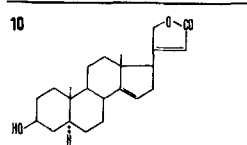
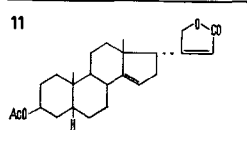
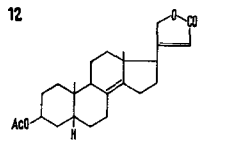
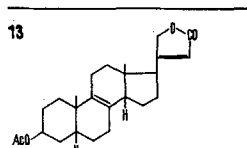
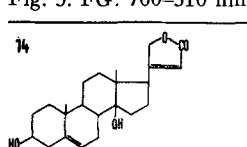
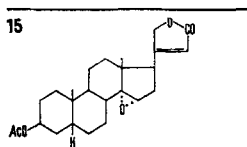
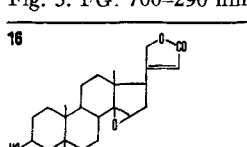
	3-O-Acetyl-Δ <sup>14</sup> -anhydrodigitoxigenin	Dioxan	Kurve Nr. 2462	
	Smp. 184°/192–193°	280	– 850° (S)	
	$[\alpha]_D^{18} = -11^\circ$ [53]; – 18,9° Chf [56]	265–270	– 1260° (S)	
	Präp. TR 1214	261	– 1430°	– 5690°
	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> (398,5)	253	– 1040° (S)	

Fig. 5. FG: 700–300 nm = ± 5°; 290–252 nm = ± 50°; 250–235 nm = ± 500°; c = 0,1004

<sup>6)</sup> Wir danken Herrn Prof. M. FRÈREJACQUE, Paris, für dieses Präparat.

<sup>7)</sup> Wir danken Herrn Dr. M. OKADA, Tokyo, für dieses Präparat.

<sup>8)</sup> Wir danken Herrn Dr. D. SATOH, Osaka, auch hier bestens für dieses Präparat.

	<p><b>10</b> <math>\Delta^{14}</math>-Anhydro-uzarigenin Smp. 252–257° (RB) 263–265° [54] [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –29,5 Chf [54] Präp. R. BRANDT-27 C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> (356,5)</p>	<p>Chloroform Kurve Nr. 2352 260 –1770° –6300°</p>
<p>Fig. 5. FG: 700–290 nm = ± 20°; 280–260 nm = ± 200°; 250 nm = ± 500°; c = 0,02265</p>		
	<p><b>11</b> 3-O-Acetyl-<math>\Delta^{14}</math>-anhydro-menabegenin<sup>9)</sup> Smp. 160°<sup>8)</sup>; 158–159° [55] [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>27,5</sup> = +91,6 [55] C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (398,5)</p>	<p>Dioxan Kurve Nr. 2457 282 +1120° (S) 268 +1400° +5580° 259 +1510° +6010°</p>
<p>Fig. 5. FG: 700–300 nm = ± 5°; 290–255 nm = ± 30°; 250–235 nm = ± 500°; c = 0,1019</p>		
	<p><b>12</b> 3-O-Acetyl-<math>\Delta^{8:14}</math>-anhydro-digitoxigenin Smp. 177–179° [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +41,1° Chf [56, 57] Präp. TR 1208 C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (398,5)</p>	<p>Dioxan Kurve Nr. 2465 278 –270° (S) 269 –640° –2550° 263 –390° (S)</p>
<p>Fig. 5. FG: 700–290 nm = ± 5°; 280–260 nm = ± 30°; 250–240 nm = ± 300°; c = 0,1025</p>		
	<p><b>13</b> 3-O-Acetyl-«<math>\delta</math>»-anhydro-digitoxigenin<sup>10)</sup> Doppel-Smp. 113°/122–123° [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>17</sup> = +115,3° Chf [56, 58] Präp. TR 1213 C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (398,5)</p>	<p>Dioxan Kurve Nr. 2470 275 +770° Umkehrpunkt 270 +710° +2820° (Tal) 263 +960° (S)</p>
<p>Fig. 5. FG: 700–310 nm = ± 5°; 300–263 nm = ± 50°; 260–235 nm = ± 500°; c = 0,1012</p>		
	<p><b>14</b> Xysmalogenin Smp. 247–249° [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>16</sup> = +11,6°; +13,5° Me [59, 60] Präp. L. MEISTER-5 C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (372,5)</p>	<p>Dioxan Kurve Nr. 2459 267–270 +840° (S) 261 +1060° +3950° 252 +1050° +3910°</p>
<p>Fig. 1. FG: 700–300 nm = ± 5°; 290–250 nm = ± 50°; 240 nm = ± 300°; c = 0,0992</p>		
	<p><b>15</b> 3<math>\beta</math>-Acetoxy-14<math>\alpha</math>,15<math>\alpha</math>-epoxy-5<math>\beta</math>-card-20:22-enolid Smp. 212–218° [58, 61, 62, 63] [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +9,5° Chf [61] Präp. P. JANIÁK-48 C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (414,5)</p>	<p>Dioxan Kurve Nr. 2461 276 –170° (S) 268 –300° –1240° 261 –150° (S)</p>
<p>Fig. 3. FG: 700–290 nm = ± 5°; 280–260 nm = ± 50°; 258–235 nm = ± 500°; c = 0,1018</p>		
	<p><b>16</b> 3<math>\beta</math>-Hydroxy-14<math>\beta</math>,15<math>\beta</math>-epoxy-5<math>\beta</math>-card-20:22-enolid<sup>8)</sup> Smp. 218–226° [61, 62] [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +37,1° in Chf [61] C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (372,5)</p>	<p>Dioxan Kurve Nr. 2488 278 +560° (S) 268 +790° +2940° 261 +840° +3120° 254 +480° (S)</p>
<p>Fig. 3. FG: 700–290 nm = ± 5°; 280–254 nm = ± 50°; 251–235 nm = ± 300°; c = 0,1024</p>		

<sup>9)</sup> Nach WADA & SATOH [55] gibt **11** im NMR.-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> ein Signal des 15ständigen Vinylprotons bei  $\delta$  = 5,17 ppm; unser Präparat (TR-1147) gab ein ganz analoges Signal.

<sup>10)</sup> Konfiguration an C-14 unsicher.

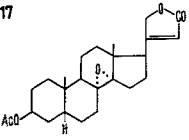
	3β-Acetoxy-8α,14α-epoxy- 5β-card-20:22-enolid	Dioxan	Kurve Nr. 2466
	Smp. 189–190° [57]	277	–250° (S)
	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +29,3° Chf	268	–500° +2070°
	Präp. TR 1207	261	–410° +1700°
	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub> (414,5)	254	+80° (S)

Fig. 3. FG: 700–290 nm = ± 5°; 280–260 nm = ± 20°; 250–235 nm = ± 300°; *c* = 0,1023

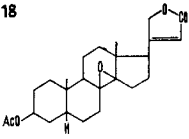
	3-O-Acetyl-adynerigenin	Dioxan	Kurve Nr. 2467
	Smp. 172–173° [57]	278	–140° (S)
	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +42,4° Me [64]	269	–330° –1400°
	Präp. TR 1209 [57]	260	–270° –1120°
	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub> (414,5)	254	+100° (S)

Fig. 3. FG: 700–280 nm = ± 5°; 280–260 nm = ± 50°; 257–235 nm = ± 500°; *c* = 0,0996

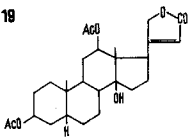
	Di-O-acetyl-digoxigenin	Dioxan	Kurve Nr. 2596
	Smp. 223–226°	kein COTTON-Effekt, nur zwei schwache Schultern	
	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +49° Chf [65, 66]	270	+890° (S)
	Präp. TR 1337	260	+1140° (S)
	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>7</sub> (474,5)		

Fig. 1. FG: 700–290 nm = ± 5°; 280–260 nm = ± 50°; 250–235 nm = ± 500°; *c* = 0,1053

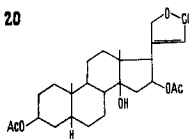
	Di-O-acetyl-gitoxigenin	Dioxan	Kurve Nr. 2595
	Smp. 243–245°	284	+260° (S)
	[α] <sub>D</sub> <sup>18</sup> = –6,3°; –8,1° Chf [67]	271–272	+420° +1990°
	Präp. TR 1336	263–264	+450° +2130°
	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>7</sub> (474,5)	256	+260° (S)

Fig. 1. FG: 700–300 nm = ± 5°; 290–250 nm = ± 50°; 240 nm = ± 500°; *c* = 0,0992

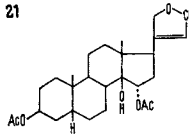
	3β,15α-Diacetoxy-14β-hydroxy- 5β-card-20:22-enolid <sup>8)</sup>	Dioxan	Kurve Nr. 2594
	Smp. 221–226°	304	+250° (S)
	[α] <sub>D</sub> <sup>15</sup> = +43,2 [62, 63]	270	+480° (S)
		260–262	+560° +2660°
	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>7</sub> (474,5)	254	+500° (S)

Fig. 1. FG: 700–290 nm = ± 5°; 280–245 nm = ± 50°; *c* = 0,102

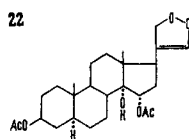
	3β,15α-Diacetoxy-14α-hydroxy- 5α-card-20:22-enolid	Methanol	Kurve Nr. 2419
	Smp. 228–229°		
	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +22,1° Chf [68]	256–259	–470° –2230°
	Präp. R. BRANDT-23		
	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>7</sub> (474,5)		

Fig. 2. FG: 700–300 nm = ± 5°; 290–280 nm = ± 20°; 270–250 nm = ± 50°; *c* = 0,1038

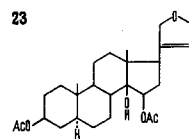
	3β,15β-Diacetoxy-14β-hydroxy- 5α-card-20:22-enolid	Methanol	Kurve Nr. 2418
	Doppel-Smp. 171–173°/197–199°	254–256	+300° +1420°
	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = –40,9° Chf [68]		
	Präp. R. BRANDT-31		
	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>7</sub> (474,5)		

Fig. 1. FG: 700–290 nm = ± 5°; 280–250 nm = ± 50°; *c* = 0,0996

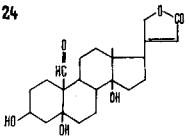
	24	Strophanthidin	Dioxan	Kurve Nr. 2472	
	Smp. 235–238° <sup>11)</sup>	334	– 20°	– 80° (Tal)	
	$[\alpha]_D^{18} = +44,0^\circ$ Me <sup>12)</sup> [69, 70]	325	+ 32° (S)		
	Präp. J. v. EUW	265–267	+1160° (S)		
	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub> (404,5)	260	+1270°	+ 5140°	
		252	+1210°	+ 4890°	

Fig. 2. FG: 700–320 nm = ± 5°; 310–250 nm = ± 50°; 240–235 nm = ± 300°; c = 0,1001

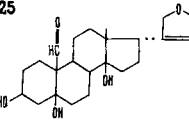
	25	17α-Strophanthidin [71] <sup>13)</sup>	Dioxan	Kurve Nr. 2471	
	Smp. 248–250° [71]; 250–254° <sup>13)</sup>	333	– 135°	– 546° (Tal)	
	$[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ Alk [71]; + 37,1° Me <sup>18)</sup>	325	– 80° (S)		
	Präp. J. v. EUW Nr. 1182a	268	+1000°	+ 4045°	
	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub> (404,5)	259	+ 960°	+ 3880°	

Fig. 4. FG: 700–340 nm = ± 5°; 333–259 nm = ± 50°; 250–235 nm = ± 300°; c = 0,1024

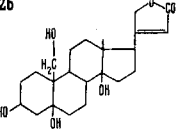
	26	Strophanthidol	Dioxan	Kurve Nr. 2473	
	Smp. 138–142°/216–217°	280–281	+ 550° (S)		
	$[\alpha]_D^{17} = +36,9^\circ$ Me [73]	267–269	+ 790° (S)		
	Präp. K. ROBERTS	260	+ 910	+ 3700°	
	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub> (406,5)	252–255	+ 840° (S)		

Fig. 2. FG: 700–290 nm = ± 5°; 281–250 nm = ± 50°; 240–235 nm = ± 300°; c = 0,1018

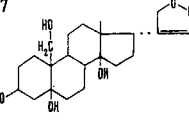
	27	17α-Strophanthidol	Dioxan	Kurve Nr. 2474	
	Smp. 260–262°	275	+ 570° (S)		
	$[\alpha]_D^{24} = +41,3^\circ$ Me <sup>14)</sup>	267–268	+ 740°	+ 3000°	
	Präp. TR 1182	260	+ 740°	+ 3000°	
	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub> (406,5)	252–254	– 120° (S)		
		243–245	– 850° (S)		

Fig. 4. FG: 700–310 nm = ± 5°; 300–260 nm = ± 20°; 256–235 nm = ± 300°; c = 0,100

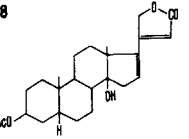
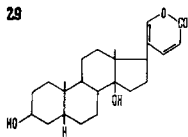
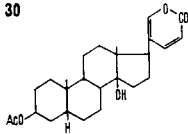
	28	3-O-Acetyl-16-anhydrogitoxigenin	Dioxan	Kurve Nr. 2597	
	Smp. 201–203°	280–284	+1600°	+ 6630°	
	$[\alpha]_D^{13} = +82,8^\circ$ [74]; + 79,0° Chf [67]	260–262	– 4000°	– 16600°	
	Präp. A. LARDON-763				
	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub> (414,5)				

Fig. 5. FG: 700–320 nm = ± 5°; 310–300 nm = ± 50°; 290 nm = ± 500°; 282–240 nm = ± 2000°; c = 0,1012

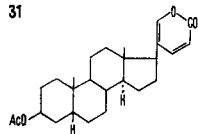
<sup>11)</sup> Selbst bestimmter Wert.<sup>12)</sup> Wert von WINDAUS & HERMANN [69], bei Präparat, dessen Analyse nach scharfer Trocknung auf ein Anhydroderivat C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> passte. Für analysenreines Strophanthidin fanden wir  $[\alpha]_D^{20} = +42,7^\circ$  in Me (J. v. EUW).<sup>13)</sup> Selbst bestimmte Werte. Präparat 1182a bereitet durch milde saure Hydrolyse von reinem 17α-Cymarin, das aus Samen von *Strophanthus kombé* gewonnen wurde, nach Entfettung und 14tägigem Weichen mit Wasser unter CO<sub>2</sub> ohne Chf-Zusatz, vgl. [72].<sup>14)</sup> Dieser Stoff ist in der Literatur noch nicht beschrieben. Bereitet aus reinem 17α-Cymarin mit NaBH<sub>4</sub> und milde saure Hydrolyse des erhaltenen krist. 17α-Cymarols sowie durch analoge Reduktion von 17α-Strophanthidin.



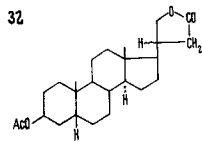
Bufalin	Dioxan	Kurve Nr. 2574
Doppel-Smp. 230°/242–246°		
$[\alpha]_D^{17} = -8,7^\circ$ Chf [75]	320–330	– 500°      – 1930°
Präp. M. BARBIER	265	+ 900° (S)
$C_{24}H_{34}O_4$ (386,5)		

Fig. 6. FG: 700–350 nm =  $\pm 5^\circ$ ; 340 =  $\pm 50^\circ$ ; 330–240 =  $\pm 300^\circ$ ;  $c = 0,1018$ 

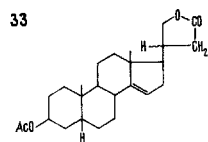
3-O-Acetyl-bufalin	Dioxan	Kurve Nr. 2468
Smp. 231–244°		
$[\alpha]_D^{16} = -6,0^\circ$ Chf [75]	330	– 500°      – 2140°
Präp. E. ISELI	265	+ 750° (S)
$C_{26}H_{36}O_5$ (428,5)		

Fig. 6. FG: 700–360 nm =  $\pm 5^\circ$ ; 350–340 nm =  $\pm 50^\circ$ ; 330–230 nm =  $\pm 300^\circ$ ;  $c = 0,0984$ 

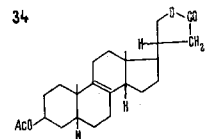
3β-Acetoxy-5β,14α-bufalin	Dioxan	Kurve Nr. 2469
20:21,22:23-dienolid		Möglicher COTTON-Effekt nicht bestimmbar. Drehungen im 330-nm-Gebiet im Verhältnis zur Absorption zu klein.
Smp. 109–111°/122°		
$[\alpha]_D^{24} = +19,0^\circ$ Chf [76]		
Präp. RB-25 und TR-1259		
$C_{26}H_{38}O_4$ (412,5)		

Fig. 6. FG: 700–350 nm =  $\pm 5^\circ$ ; 340–230 nm =  $\pm 300^\circ$ ;  $c = 0,0958$ 

3β-Acetoxy-5β,14α,20ξ-cardanolid <sup>15)</sup>	Dioxan	Kurve Nr. 2464
Doppel-Smp. 80–84°/140–144°		Zwischen 700 und 240 nm kein COTTON-Effekt
$[\alpha]_D^{26} = +27,0^\circ$ Chf [58] <sup>16)</sup>		
Präp. P. JANIÁK-28		
$C_{25}H_{38}O_4$ (402,5)		

Fig. 3. FG: 700–300 nm =  $\pm 5^\circ$ ; 280–240 nm =  $\pm 50^\circ$ ;  $c = 0,1015$ 

3β-Acetoxy-5β,20ξ-cardenolid <sup>15)</sup>	Dioxan	Kurve Nr. 2463
Smp. 140–144° [58] <sup>17)</sup>		Zwischen 700 und 240 nm kein COTTON-Effekt
$[\alpha]_D = +24^\circ$ Chf [76]		
Präp. P. JANIÁK-30		
$C_{25}H_{36}O_4$ (400,5)		

Fig. 3. FG: 700–280 nm =  $\pm 5^\circ$ ; 270–240 nm =  $\pm 50^\circ$ ;  $c = 0,1016$ 

3-O-Acetyl-dihydro-«δ»-anhydro-digitoxigenin <sup>15)</sup>	Dioxan	Kurve Nr. 2573
Smp. 111–112°		Zwischen 700 und 240 nm kein COTTON-Effekt
$[\alpha]_D^{20} = +120,3^\circ$ Me [58]		
Präp. TR-1355 (P7–24)		
$C_{25}H_{36}O_4$ (400,5)		

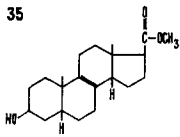
Fig. 6. FG: 700–300 nm =  $\pm 5^\circ$ ; 280–260 nm =  $\pm 50^\circ$ ; 240–230 nm =  $\pm 200^\circ$ ;  $c = 0,0986$ 

<sup>15)</sup> An C-20 möglicherweise nicht völlig einheitlich.

<sup>16)</sup> BROWN & WRIGHT [45] geben für die reine α-Form: Smp. 137–139°,  $[\alpha]_D = +24^\circ$  in Chf und für die reine β-Form: Smp. 126–128°,  $[\alpha]_D = +51^\circ$  in Chf.

<sup>17)</sup> Das nicht acetylierte Produkt ist beschrieben von WINDAUS & STEIN [40] und besonders von CARDWELL & SMITH [52].



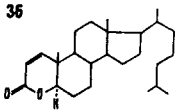


35 3β-Hydroxy-5β,14ξ-Δ<sup>1</sup>-  
ätiensäure-methylester  
Smp. 121–123°  
[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +122,8° Chf<sup>18)</sup>  
Präp. AL-643  
C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> (332,4)

Dioxan Kurve Nr. 2575

Zwischen 700 und 230 nm  
kein COTTON-Effekt

Fig. 6. FG: 700–280 nm = ± 5°; 260–235 nm = ± 50°; c = 0,1025

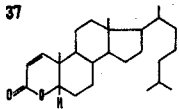


36 Δ<sup>1</sup>-4-Oxa-3-oxo-  
5α-cholestan [78]<sup>19)</sup>  
Smp. 89,5–90°  
[α]<sub>D</sub><sup>30</sup> = + 9° Dioxan  
C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub> (386,62)

Dioxan Kurve Nr. 2791

290–293 – 1590° (S)  
285–287 – 1650° – 6400°  
241–250 + 3100° + 12000°

Fig. 6. FG: 700–330 nm = ± 5°; 320–260 nm = ± 50°; 250–235 nm = ± 500°; c = 0,1028



37 Δ<sup>1</sup>-4-Oxa-3-oxo-  
5β-cholestan [78]<sup>19)</sup>  
Smp. 159–160°  
[α]<sub>D</sub><sup>30</sup> = + 172° Dioxan  
C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub> (386,62)

Dioxan Kurve Nr. 2790

280–283 + 3800° + 14700°  
266 + 3390° + 13000° (Tal)

Fig. 6. FG: 700–330 nm = ± 5°; 320–260 nm = ± 50°; 250–240 nm = ± 500°; c = 0,0993

**Diskussion der Resultate.** – Die ORD von Cardenoliden ist schon vielfach gemessen worden [55], [62b], [63], [79], [80], wobei aber stets nur der Einfluss von Oxogruppen untersucht wurde. Auf publizierten Kurven ist aber in einzelnen Fällen [63] ausser den zwei Extrema der Ketogruppen (bei ca. 330 und 270 nm) auch noch ein zusätzliches Extremum bei ca. 260 nm sichtbar, das dem von uns untersuchten Effekt entspricht, also vom Butenolidring herrührt, was aber bisher nicht ausgewertet wurde. Der positive COTTON-Effekt von Digitoxigenin wurde erstmals von WEISS & ZIFFER [39] beschrieben. Er wurde wenig später unabhängig von KLYNE<sup>20)</sup> entdeckt, aber nicht weiter verfolgt. Jüngst haben FRITSCH *et al.* [81] über den COTTON-Effekt des Lactonringes bei einem 14α-H-Cardenolid (Typus entspr. unserer Nr. 4 und 5) berichtet. Es wurde ein negativer Effekt gefunden mit Extrema bei [Φ]<sub>255</sub> = – 3080° und [Φ]<sub>226</sub> = + 3700° (entspr. a = – 67,8°), Lösungsmittel nicht angegeben, ebenso ein Zirkulardichroismus, dessen gerade nicht mehr messbares negatives Maximum bei 240 nm fast erreicht war. Das Resultat wurde nicht kommentiert, entspricht aber der unten gegebenen empirischen Regel.

Wie aus der Tabelle sowie den Kurven von Fig. 1–6 hervorgeht, lässt sich die ORD von Cardenoliden vor allem zur Abklärung der Konfiguration an C-14 benützen.

<sup>18)</sup> Der Stoff ist noch nicht beschrieben, wohl aber sein amorphes 3-O-Acetylderivat [77].

<sup>19)</sup> Vgl. eine spätere Mitteilung. Im Niederländischen Patent [38] ist die Herstellung von 36 beschrieben, 37 ist nur erwähnt.

<sup>20)</sup> Herr Prof. W. KLYNE hatte 5 Cardenolide mit normaler 14β,17β-Konfiguration in Methanol gemessen und schrieb (an T. R. am 10. Dezember 1963): «All show good positive COTTON effects with a peak at about 250 mμ (of approx. [φ] = + 6000° to 7000°). Absorption was too strong for measurement below 240 mμ».

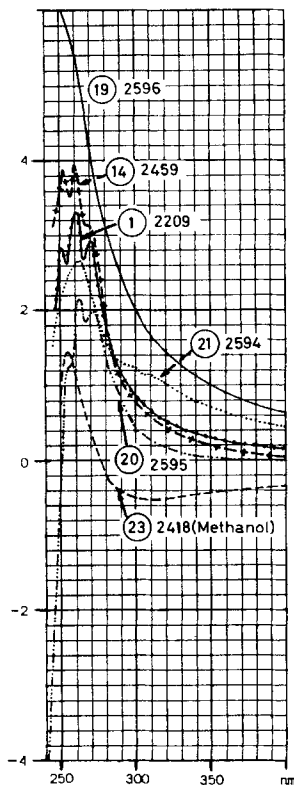
$[\phi] \cdot 10^{-3}$ 

Fig. 1

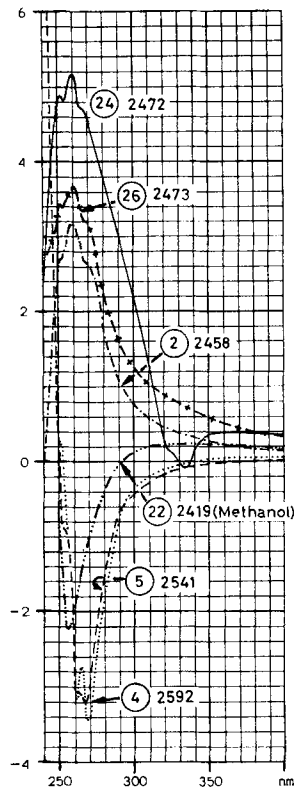
 $[\phi] \cdot 10^{-3}$ 

Fig. 2

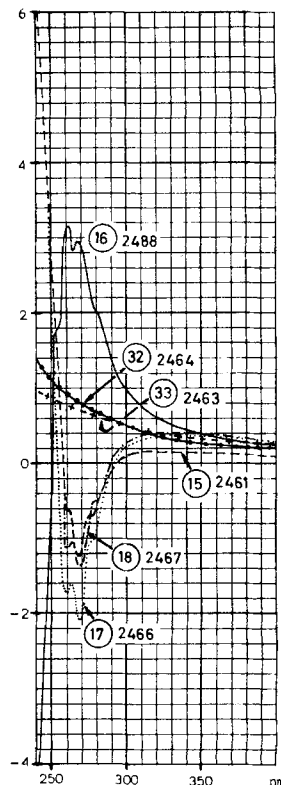
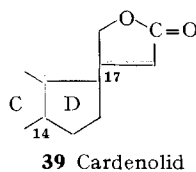
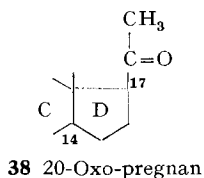
 $[\phi] \cdot 10^{-3}$ 

Fig. 3

Rein formal können Cardenolide **39** mit 20-Oxo-pregnanen **38** verglichen werden, deren ORD sehr genau untersucht ist.



Der beobachtete Effekt ist kürzlich [82] auf Grund der Oktantenregel mit der bevorzugten Konstellation der optisch wirksamen Gruppe verknüpft worden. Der Sinn des COTTON-Effektes (positiv bei  $17\beta$ -Pregnanen und negativ bei  $17\alpha$ -Pregnanen, soweit sich in  $17\beta$ -Stellung keine Halogenatome befinden) ist hier nur von der Konfiguration an C-17 abhängig. Wechsel der Konfiguration an C-14 verändert die Amplitude [83], nicht aber die Richtung des COTTON-Effektes.

Anders liegt der Fall bei den Cardenoliden, wobei ihr Verhalten zunächst nur empirisch zusammengefasst wird. Bei den bisher untersuchten Stoffen zeigen die

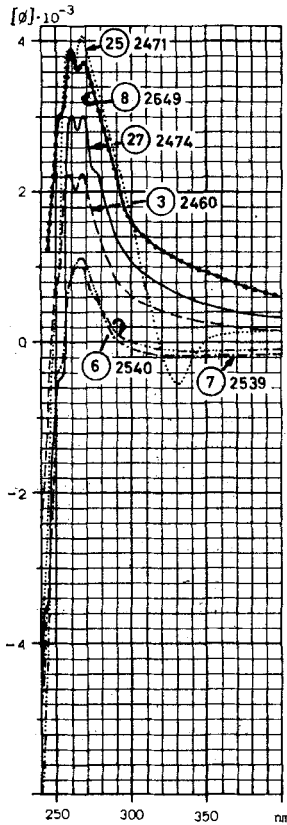


Fig. 4

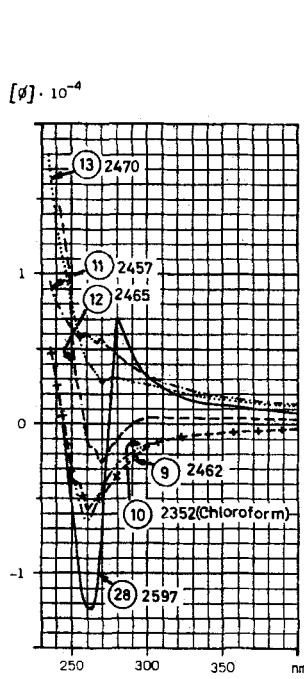


Fig. 5

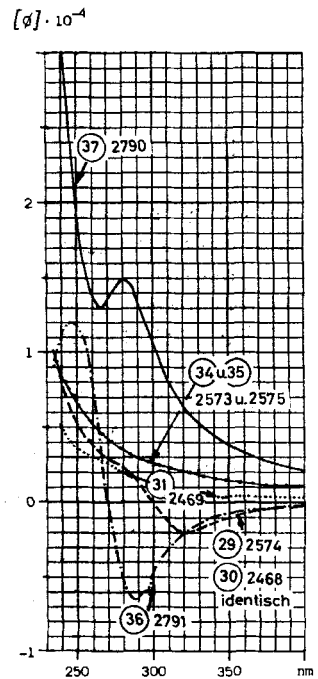


Fig. 6

14 $\beta$ -H- und 14 $\beta$ -OH-Cardenolide mit einer einzigen Ausnahme<sup>21)</sup> immer einen positiven COTTON-Effekt, ganz gleichgültig, ob sie an C-17 die  $\alpha$ -Konfiguration (3, 8, 25, 27) oder die  $\beta$ -Konfiguration (1, 2, 20, 21, 23, 24, 26) besitzen. Unterschiedlich verhalten sich die 14 $\alpha$ -H- und 14 $\alpha$ -OH-Cardenolide. Hier zeigen die 17 $\alpha$ -Derivate (6, 7) einen positiven und die 17 $\beta$ -Derivate (4, 5, 22) einen negativen COTTON-Effekt. Für diejenigen Cardenolide, welche an C-14 ein H-Atom oder eine HO-Gruppe tragen, ergibt sich somit folgende einfache Regel: Von den vier theoretisch möglichen Raumisomeren (14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ ; 14 $\alpha$ , 17 $\beta$ ; 14 $\beta$ , 17 $\alpha$  und 14 $\beta$ , 17 $\beta$ ) gibt nur die 14 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Konfigura-

<sup>21)</sup> Die genannte Ausnahme ist Di-O-acetyl-digoxigenin 19, das keinen klar erkennbaren COTTON-Effekt zeigt. Die Ursache ist offenbar die relativ voluminöse Estergruppe in 12 $\beta$ -Stellung. Inzwischen ist nämlich festgestellt worden, dass freies Digoxigenin in Dioxan einen deutlichen COTTON-Effekt zeigt ( $[\alpha]_{284-288} = S$  bei  $+550^\circ \pm 50^\circ$ ;  $[\alpha]_{280} =$  Gipfel bei  $+630^\circ \pm 50^\circ$ ;  $[\alpha]_{258-255} = S$  bei  $+500^\circ \pm 50^\circ$  und  $[\alpha]_{242-246} = S$  bei  $+160^\circ \pm 50^\circ$ , Nulldurchgang 240 nm), ebenso al-Dihydroantiarigenin C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>, Smp. 161–162° (Präp. F. DOLDER-12) [79a] in Dioxan ( $[\alpha]_{258-260} =$  Gipfel bei  $+750^\circ \pm 50^\circ$ , Nulldurchgang 235 nm). – Es ist bekannt, dass 12ständige Substituenten die spez. Drehung von Steroiden sehr stark beeinflussen. In 14 $\beta$ -Steroiden ist der C-Ring flexibel und kann daher je nach vorhandenen Substituenten relativ leicht verschiedene Konstellationen annehmen.

tion einen negativen COTTON-Effekt, bei den drei anderen Konfigurationen ist er stets positiv, wobei Di-O-acetyl-digoxigenin **19**, möglicherweise auch andere  $12\beta$ -Acyl-oxycardenolide eine Ausnahme bilden. – Die bisher untersuchten 14,15-Epoxide **15** und **16** passen in dasselbe Schema, während die zwei isomeren 8,14-Epoxide **17** und **18** beide einen negativen COTTON-Effekt zeigen; diese Stoffe sind allerdings schon deshalb nicht direkt vergleichbar, weil **17** in 8-Stellung die anomale  $8\alpha$ -Konfiguration besitzt.

Massgeblichen Einfluss auf Sinn und Ausmass des COTTON-Effektes haben auch Doppelbindungen, die sich in der Nähe von C-14 befinden. So zeigen die Cardenolide mit einer 14-ständigen Doppelbindung (**9**, **10**, **11**) einen recht starken COTTON-Effekt, wobei im Falle einer  $17\alpha$ -Substitution das Vorzeichen positiv, im Falle einer  $17\beta$ -Substitution negativ ist. Einen ebenfalls negativen, jedoch schwächeren COTTON-Effekt zeigt auch Stoff **12** mit 8:14-ständiger Doppelbindung, wobei hier das  $17\alpha$ -Isomere nicht gemessen werden konnte, da dieser Stoff noch unbekannt ist. Unsicher bleibt die Wirkung einer  $\Delta^8$ -Doppelbindung. Der Stoff **13** zeigt zwar einen sehr schwachen negativen COTTON-Effekt auf stark positivem Untergrund, seine Konfiguration an C-14 (vermutlich  $\beta$ ) ist aber unsicher. Die 5-ständige Doppelbindung in **14** übt erwartungsgemäss keinen merklichen Einfluss mehr aus. Die 16-ständige Doppelbindung in Stoff **28** verursacht erwartungsgemäss einen neuen Effekt. Es liess sich hier ein COTTON-Effekt feststellen, der bei ca. 270 nm zentriert ist. Er dürfte daher durch die Hauptabsorptionsbande dieses Stoffes verursacht sein, deren Maximum bei ca. 270 nm liegt [67] [75]. Er ist dementsprechend schwer zu messen, und das Resultat weist eine grosse Fehlergrenze auf.

Der bekannte COTTON-Effekt von Oxogruppen, besonders das langwellige Extremum (bei ca. 305–330 nm), kann bei Cardenoliden in üblicher Weise [55], [62b], [63], [79], [80] für Konfigurationsbestimmungen verwendet werden. Das kurzwellige Extremum der Oxogruppe (bei ca. 270–280 nm) überlagert sich teilweise mit dem langwelligen des Butenolidrings. Letzteres ist aber meistens doch noch deutlich sichtbar, wie aus den ORD-Spektren der zwei Aldehyde **24** und **25** (vgl. Fig. 2 und 4) deutlich hervorgeht, ebenso aus Fig. 1 bei [63] für 3-O-Acetyl-15-oxo-digitoxigenin.

Von Bufadienoliden haben wir bisher nur die Stoffe **29**, **30** und **31** untersucht. Die vorläufigen Bestimmungen zeigen, dass auch der Pentadienolidring einen COTTON-Effekt zu bewirken vermag. Die Messung ist jedoch besonders erschwert, weil der Effekt hier (genau wie bei **28**) durch die langwellige Hauptabsorption des Chromophors (breite Bande mit Maximum bei 298 nm,  $\epsilon = 5500$ ) verursacht wird. Die Resultate sind daher mit grossen Fehlern behaftet. Immerhin liess sich feststellen, dass Bufalin **29** und sein O-Acetyl-Derivat **30** einen schwach negativen COTTON-Effekt zeigen (vgl. Fig. 6). Bei der  $14\alpha$ -H-Verbindung **31** konnte hingegen im massgeblichen Gebiet (280–340 nm) nicht mit brauchbarer Fehlergrenze gemessen werden, so dass das Vorzeichen des COTTON-Effektes nicht bestimmt werden konnte.

Wir danken Frau J. BARTOLDUS und Herrn W. FEHLMANN für die sorgfältige Aufnahme der ORD-Spektren und Herrn Prof. W. KLYNE, London, für Literaturangaben und Korrekturvorschläge.

#### SUMMARY

In accordance with the results of WEISS & ZIFFER, the ORD spectra of cardenolides with few exceptions show a distinct COTTON effect, caused by the butenolide ring. The two extrema lie at about 260 and 228 nm; the extremum at shorter wave-

length is very difficult to measure, and that at longer wavelength shows fine structure in dioxane. 14 $\alpha$ , 17 $\beta$ -cardenolides having either a hydrogen atom or a hydroxyl group at C-14 and no double bond in rings C and D show a negative COTTON effect, whereas compounds of the other three stereoisomeric types (14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ ; 14 $\beta$ , 17 $\alpha$  and 14 $\beta$ , 17 $\beta$ ) show a positive COTTON effect. In the case of cardenolides having an oxo group, the extremum of the oxo group at shorter wavelength overlaps that of the butenolide ring at longer wavelength. In spite of this the latter extremum could still be seen distinctly in all cases investigated to date.

Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG, Basel  
und Institut für Organische Chemie  
der Universität Basel

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. DJERASSI, «Optical Rotatory Dispersion: Applications to Organic Chemistry», McGraw-Hill, New York, Toronto, London 1960.
- [2] W. KLYNE, «Optical Rotatory Dispersion and the Study of Organic Structures», *Adv. org. Chemistry* **1**, 239 (1960).
- [3] S. F. MASON, «Optical Rotatory Power», *Quarterly Rev. Chem. Soc.* **17**, 20 (1963); «Optical Activity and Molecular Dissymmetry», *Chemistry in Britain* **1** (6), 245–249 (1965).
- [4] L. VELLUZ, «Le Dichroïsme circulaire optique. Mesure physique appliquée à la synthèse chimique. Appareillages Recherches 1960–1965», *Contribution du Centre de Recherches Roussel-Uclaf*, Paris 1965.
- [5] L. VELLUZ, M. LEGRAND & M. GROSJEAN, «Optical Circular Dichroism. Principles, Measurements, and Applications», Verlag Chemie GmbH, Weinheim, Academic Press Inc., New York, London 1965.
- [6] P. CRABBE, «Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry», Holden-Day, San Francisco, London, Amsterdam 1965.
- [7] H. RIPPERGER, *Z. für Chem.* **6**, 161 (1966).
- [8] W. MOFFITT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4013 (1961); K. MISLOW, M. A. W. GLASS, A. MOSCOWITZ & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2771 (1961); C. DJERASSI & W. KLYNE, *J. chem. Soc.* **1962**, 4929.
- [9] C. DJERASSI, A. FREDGA & B. SJÖBERG, *Acta chem. scand.* **15**, 417 (1961).
- [10] C. DJERASSI & A. LÜTTRINGHAUS, *Chem. Ber.* **94**, 2305 (1961).
- [11] C. DJERASSI, H. WOLF & E. BUNNENBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 4552 (1962).
- [12] C. DJERASSI, H. WOLF, D. A. LIGHTNER, E. BUNNENBERG, KEN'ICHI TAKEDA, T. KOMENO & K. KURIYAMA, *Tetrahedron* **19**, 1547 (1963).
- [13] H. WOLF, E. BUNNENBERG, C. DJERASSI, A. LÜTTRINGHAUS & ANNE DORE STOCKHAUSEN, *Liebigs Ann. Chem.* **674**, 62 (1964).
- [14] KEN'ICHI TAKEDA, K. KURIYAMA, T. KOMENO, D. A. LIGHTNER, R. RECORDS & C. DJERASSI, *Tetrahedron* **21**, 1203 (1965).
- [15] D. A. LIGHTNER, C. DJERASSI, KEN'ICHI TAKEDA, K. KURIYAMA & T. KOMENO, *Tetrahedron* **21**, 1581 (1965).
- [16] K. MISLOW, M. A. W. GLASS, R. E. O'BRIEN, P. RUTKIN, D. H. STEINBERG, J. WEISS & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1455 (1962).
- [17] R. J. SWAN & W. KLYNE, *Chemistry & Ind.* **1965**, 1218; W. KLYNE, R. STEVENSON & R. J. SWAN, *J. chem. Soc.* **1966**, C. 893; P. CRABBE & W. KLYNE, *Tetrahedron* **23**, in press.
- [18] J. HRBEK JR., J. P. JENNINGS, W. KLYNE & F. SANTAVY, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **29**, 2822 (1964); S. M. ALBONICO, J. COMIN, A. M. KUCK, E. SANCHEZ, P. M. SCOPES, R. J. SWAN & M. J. VERNENGO, *J. chem. Soc.* **1966**, C. 1340.
- [19] E. BUNNENBERG & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5953 (1960).
- [20] C. DJERASSI, W. WOLF & E. BUNNENBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2835 (1963).

- [21] C. DJERASSI, I. T. HARRISON, O. ZAGNEETKO & A. L. NUSSBAUM, *J. org. Chemistry* **27**, 1173 (1962) und frühere Lit. daselbst.
- [22] B. SJÖBERG, D. J. CRAM, L. WOLF & C. DJERASSI, *Acta chem. scand.* **16**, 1079 (1962).
- [23] W. S. BRIGGS & C. DJERASSI, *Tetrahedron* **21**, 3455 (1965) und weitere Lit. daselbst.
- [24] C. DJERASSI & K. UNDHEIM, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5755 (1960).
- [25] C. DJERASSI, K. UNDHEIM & ANNE-MARIE WEIDLER, *Acta chem. scand.* **16**, 1147 (1962).
- [26] B. SJÖBERG, A. FREDGA & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5002 (1959).
- [27] SHUN-ICHI YAMADA, K. ISHIKAWA & K. ACHIWA, *Chem. pharmaceut. Bull. Japan* **13**, 892 (1965).
- [28] C. DJERASSI & K. UNDHEIM, *Acta chem. scand.* **15**, 903 (1961).
- [29] a) C. DJERASSI, E. LUND, E. BUNNENBERG & J. C. SHEEHAN, *J. org. Chemistry* **26**, 4509 (1961); - b) H. WOLF, E. BUNNENBERG & C. DJERASSI, *Chem. Ber.* **97**, 533 (1964).
- [30] E. FLURY, *Diss. Basel* 1962; A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv.* **46**, 392 (1963), bes. Fig. 13-16.
- [31] I. P. DIRKX & T. L. J. SIXMA, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **83**, 522 (1964).
- [32] W. GAFFIELD, *Chemistry & Industry* **1964**, 1460.
- [33] J. P. JENNINGS, W. KLYNE & P. M. SCOPES, *Proc. chem. Soc.* **1964**, 412; *J. chem. Soc.* **1965**, 7211, 7229; W. KLYNE, P. M. SCOPES & A. WILLIAMS, *ibid.* **1965**, 7237; C. G. DE GRAZIA, W. KLYNE, P. M. SCOPES, D. R. SPARROW & W. B. WHALLEY, *ibid.* **1966**, C. 896; G. SNATRLLEE, H. RIPPERGER, CHR. HORSTMANN & K. SCHREIBER, *Tetrahedron* (im Druck); H. WOLF, *Tetrahedron letters* **1965**, 1075.
- [34] E. R. BLOUT, I. SCHMIER & N. S. SIMMONS, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3193 (1962); G. HOLZWARTH, W. B. GRATZER & P. DOTY, *ibid.* **84**, 3194 (1962); *Tetrahedron letters* Nr. 16, **1965**, 1075; J. P. JENNINGS, W. KLYNE, W. P. MOSE & P. M. SCOPES, *Chem. Comm.* **1966**, 553; J. P. JENNINGS, W. P. MOSE & P. M. SCOPES, *J. chem. Soc. (C)* **1967** (submitted to publication).
- [35] E. IZUKA & JEN TSI YANG, *Biochemistry* **3**, 1519 (1964).
- [36] J. CYMERMAN CRAIG & S. K. ROY, *Tetrahedron* **21**, 391, 1847 (1965).
- [37] M. LEGRAND & R. VIENNET, *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 679.
- [38] A. KJAER, W. KLYNE, P. M. SCOPES & D. R. SPARROW, *Acta chem. scand.* **18**, 2412 (1964); J. P. JENNINGS, W. KLYNE & P. M. SCOPES, *J. chem. Soc.* **1965**, 294; J. BEACHAM, V. T. IVANOV, P. M. SCOPES & D. R. SPARROW, *J. chem. Soc. (C)*, **1966**, 1449; P. M. SCOPES, D. R. SPARROW, J. BEACHAM & V. T. IVANOV, *ibid.* **1967**, 221; A. F. BEECHAM, *Tetrahedron letters* Nr. 3, **1967**, 211.
- [39] U. WEISS & H. ZIFFER, *J. org. Chemistry* **28**, 1248 (1963).
- [40] A. WINDAUS & G. STEIN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **61**, 2436 (1928).
- [41] S. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **32**, 939 (1949).
- [42] R. TSCHESCHE & K. H. BRATHGE, *Chem. Ber.* **85**, 1042 (1952).
- [43] M. FREREJACQUE, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **248**, 2382, 3027 (1959).
- [44] D. SATOH & H. ISHII, *Yakugaku Zasshi* **80**, 1143 (1960); *Chem. Abstr.* **55**, 610 (1961).
- [45] B. T. BROWN & S. E. WRIGHT, *J. Pharmacy Pharmacol.* **13**, 262 (1961); *Chem. Abstr.* **55**, 27405 (1961).
- [46] T. WADA, *Chem. pharmaceut. Bull. (Japan)* **13**, 312 (1965).
- [47] E. HAUSER, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **49**, 1212 (1966).
- [48] L. RUZICKA, PL. A. PLATTNER & A. FÜRST, *Helv.* **25**, 79 (1942); L. RUZICKA, PL. A. PLATTNER & J. PATAKI, *Helv.* **25**, 425 (1942).
- [49] M. OKADA & Y. SAITO, *Steroids* **6**, 357 (1965).
- [50] A. WINDAUS & G. BANDTE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **56**, 2001 (1923).
- [51] T. WADA & D. SATOH, *Chem. pharmaceut. Bull. (Japan)* **11**, 544 (1963).
- [52] S. SMITH, *J. chem. Soc.* **1935**, 1050; H. M. E. CARDWELL & S. SMITH, *ibid.* **1954**, 2012.
- [53] F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **28**, 1472 (1945); H. HELFENBERGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **31**, 1470 (1948).
- [54] R. TSCHESCHE, *Z. physiol. Chem.* **222**, 50 (1933); R. TSCHESCHE & K. BOHLE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **68**, 2252 (1935).
- [55] T. WADA & D. SATOH, *Chem. pharmaceut. Bull. (Japan)* **13**, 308 (1965).
- [56] A. RHEINER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 687 (1952).
- [57] P. ST. JANIÁK, EK. WEISS, J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **46**, 374 (1963).

- [58] P. ST. JANIÁK, Diss. Basel 1962, und spätere Publikation.
- [59] R. TSCHESCHE & K. H. BRATHGE, Chem. Ber. *85*, 1042 (1952); R. TSCHESCHE, M.-E. RÜHSEN & G. SNATZKE, *ibid.* *88*, 686 (1955); R. TSCHESCHE, W. FREYTAG & G. SNATZKE, *ibid.* *92*, 3053 (1959).
- [60] W. SCHMID, H. P. UEHLINGER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. *42*, 72 (1959); H. HUBER, F. BLINDENBACHER, K. MOHR, P. SPEISER & T. REICHSTEIN, Helv. *34*, 46 (1951) (dort ist Xysmalogenin als Subst. B1 und B2 bezeichnet); J. POLONIA, A. KURITZKES, HERB. JÄGER & T. REICHSTEIN, Helv. *42*, 1437 (1959).
- [61] P. HOFER, H. LINDE & K. MEYER, Helv. *45*, 1041 (1962).
- [62] H. ISHII, T. TOZYO & D. SATOH, Chem. pharmaceut. Bull. (Japan) *10*, 645 (1962); *11*, 576 (1963).
- [63] M. OKADA & M. HASANUMA, Yakugaku Zasshi *85*, 822 (1965) und frühere Lit. daselbst.
- [64] R. TSCHESCHE & G. GRIMMER, Chem. Ber. *87*, 418 (1954).
- [65] S. SMITH, J. chem. Soc. *1930*, 2478.
- [66] S. PATAKI, K. MEYER & T. REICHSTEIN, Helv. *36*, 1295 (1953).
- [67] A. HUNGER & T. REICHSTEIN, Helv. *33*, 76 (1950) und frühere Lit. daselbst.
- [68] R. BRANDT, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, Helv. *49*, 1662 (1966).
- [69] A. WINDAUS & L. HERMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. *48*, 979 (1915).
- [70] N. K. SEN, J. K. CHAKRABARTI, W. KREIS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. *40*, 588 (1957).
- [71] W. A. JACOBS, J. biol. Chemistry *88*, 519 (1930).
- [72] J. KRAUS & H. STEIN in DBP 880195 (C. F. BOEHRINGER & SÖHNE GMBH, Mannheim) vom 18. 6. 1953.
- [73] E. RABALD & J. KRAUS, Z. physiol. Chem. *265*, 39 (1940); W. BLOME, A. KATZ & T. REICHSTEIN, Pharmaceut. Acta Helv. *27*, 325 (1946); A. HUNGER & T. REICHSTEIN, Chem. Ber. *85*, 635 (1952).
- [74] K. MEYER, Helv. *29*, 718 (1946).
- [75] K. MEYER, Pharmaceut. Acta Helv. *24*, 222 (1949); Helv. *32*, 1238 (1949).
- [76] Präp. RB-25 vgl. R. BERNASCONI, Diss. Basel 1957, Präp. TR-1259 und Strukturbeweis vgl. spätere Mitteilung.
- [77] A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. *46*, 392 (1963).
- [78] Niederländisches Patent 6'503'543 (SYNTEX CORP.), Publ. 20. 9. 1965.
- [79] C. DJERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN, O. SCHINDLER & CH. TAMM, Helv. *41*, 250 (1958).
- [79a] F. DOLDER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. *38*, 1364 (1955). Strukturbeweis vgl. C. JUSLEN, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, Helv. *45*, 2285 (1962); *46*, 117 (1963).
- [80] T. NAMBARA, Chem. pharmaceut. Bull. (Japan) *13*, 838 (1965).
- [81] W. FRITSCH, U. STACHE & H. RUSCHIG, Liebigs. Ann. Chem. *699*, 195 (1966).
- [82] K. M. WELLMAN & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. *87*, 60 (1965).
- [83] H. MITSUHASHI, T. NOMURA & M. FUKUOKA, Steroids *4*, 483 (1964).

## 66. Über *Papaver bracteatum* LINDL.

IV. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Zur Struktur des Alkaloids E

von A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid, H. Böhm, H. Rönsch und K. Mothes

(26. I. 67)

Das bei den biochemisch-genetischen Arbeiten an dem Staudenmohn *Papaver bracteatum* LINDL. «Halle III» [2] wiederholt beobachtete Alkaloid E [1] [3] wurde aus dem Milchsaft der Pflanze, nach Abtrennung des Hauptalkaloids Thebain als Hydrogentartrat, durch Säulenchromatographie der Restalkaloide an Kieselgel isoliert.

<sup>1)</sup> III. Mitteilung: [1].