

- [4] J. VON EUW, H. HESS, P. SPEISER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 1821 (1951).
 [5] G. M. BARTON, R. S. EVANS & J. A. F. GARDNER, *Nature* **170**, 249 (1952).
 [6] R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **34**, 2278 (1951).
 [7] P. BELLET, *Ann. pharmaceut. franç.* **8**, 471 (1950); M. PESEZ, *ibid.* **10**, 104 (1952).
 [8] D. L. KEDDE, *Pharmac. Wcekl.* **82**, 741 (1947); J. E. BUSH & D. A. H. TAYLOR, *Biochem. J.* **52**, 643 (1952).
 [9] B. DE VRIES, *Chem. Ind.* **1962**, 1049; vgl. auch Übersichtsartikel G. JURRIENS, «*La Rivista Italiana delle Sostanze Grasse*» **1965**, 116.
 [10] A. S. BHATNAGAR, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* **51**, 133 (1968).
 [11] S. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **32**, 939 (1949).
 [12] G. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* **8**, 37 (1962).
 [13] H. H. SAUER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 857 (1965).
 [14] R. E. WINKLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 721 (1954).
 [15] H. H. SAUER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, a) *Helv.* **49**, 1625 (1966); b) *ibid.* **49**, 1632 (1966); c) *ibid.* **49**, 1655 (1966).
 [16] D. A. PRINS, *Helv.* **29**, 378 (1946).
 [17] L. SAWLEWICZ, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **50**, 504 (1967).
 [18] E. ABISCH, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1014 (1959).
 [19] H. ALLGEIER, *Helv.* **51** (1968) in Vorbereitung.
 [20] T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Discuss. Farad. Soc.* **7**, 305 (1949).
 [21] A. S. BHATNAGAR, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* **51**, 148 (1968).

13. Die Pregnanderivate der Samen von *Dregea abyssinica* (HOCHST.) K. SCHUM. (*Asclepiadaceae*)¹. II. Strukturbestimmungen

Glykoside und Aglykone, 305. Mitteilung²)

von **Ajay S. Bhatnagar**, **W. Stöcklin** und **T. Reichstein**

Institut für organische Chemie der Universität Basel

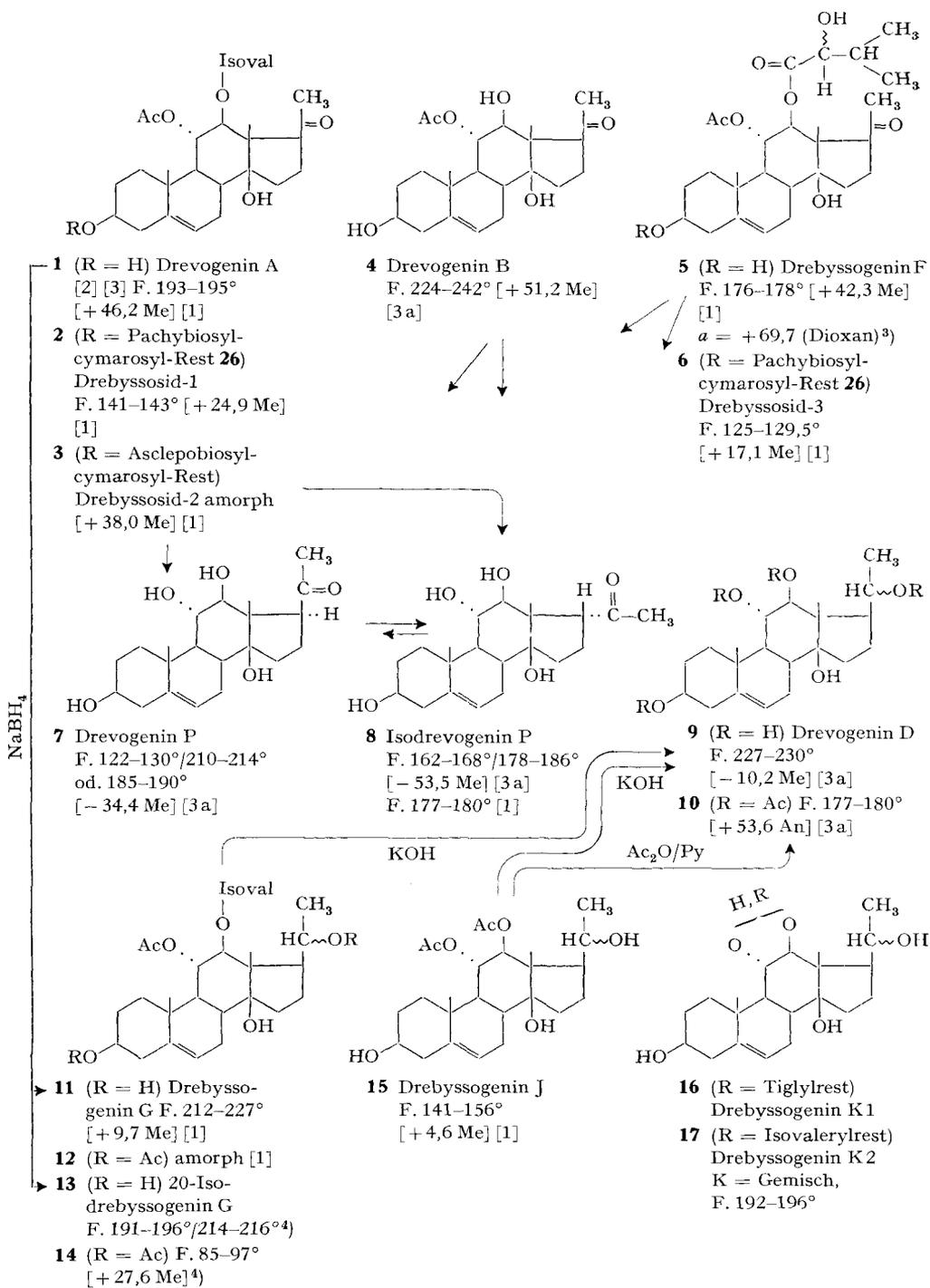
(29. XI. 67)

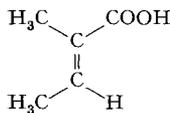
Summary. The total or partial structure determinations of some new components from *Dregea abyssinica* are reported. The four drebyssogenins (F, G, J and H) are esters of the drevogenins P (7) and D (9) and have the following structures: Drebyssogenin F (5) = 11-O-acetyl-12-O-(α -hydroxyisovaleryl)-drevogenin P, drebyssogenin G (14) = 11-O-acetyl-12-O-isovaleryl-drevogenin D, drebyssogenin J (15) = 11,12-di-O-acetyl-drevogenin D. Drebyssogenin K is a mixture of K1 (16) and K2 (17), the mono-O-tiglyl and mono-O-isovaleryl derivatives of drevogenin D respectively, with as yet undetermined position of the acyl residues. The drebyssosides 1, 2 and 3 are glycosides of trisaccharides. Drebyssoside 1 (2) is pachybiosyl-cymarosyl-drevogenin A, drebyssoside 2 (3) asclepobiosyl-cymarosyl-drevogenin A and drebyssoside 3 (6) pachybiosyl-cymarosyl-drebyssogenin F. Drebyssoside 4 is a mixture of at least two components and contains the same aglycones and the same sugar units as the drebyssosides 1 and 3, but is different from them. The full structure of the two sugars (drebyssobiose (25) and sugar T (24)) has not been determined; it is only shown that both are disaccharides which contain 3-O-methyl-6-deoxy-allose linked to a 2-deoxyhexose.

In vorstehender Mitteilung [1] wurde die Isolierung von vier Esterglykosiden (den Drebyssosiden 1, 2, 3 und 4) aus den Samen von *Dregea abyssinica* beschrieben, von denen zwei in Kristallen erhalten worden waren. – Ferner wurde gezeigt, dass die

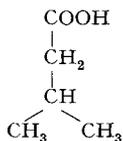
¹) Auszug aus Dissertation AJAY S. BHATNAGAR, Basel 1967.

²) 304. Mitt. s. vorstehende Mitteilung [1].

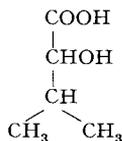




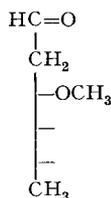
18 Tiglin-säure



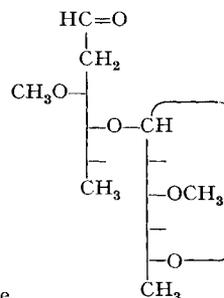
19 Iso-valerian-säure



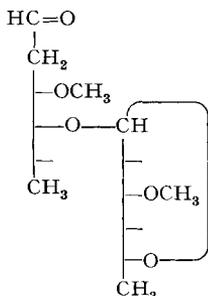
20 α -Hydroxy-isovalerian-säure



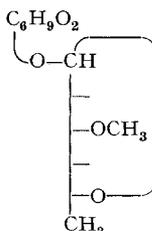
21 D-Cymarose
F. 92-94°
[+ 54 W] [5]



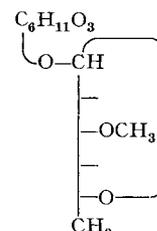
22 Pachybiose
F. 159-161°
[- 9,3 W] [6]



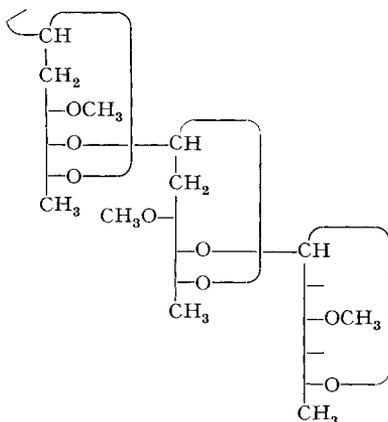
23 Asclepobiose
F. 100-102°
[+ 27,8 W] [7] [6]



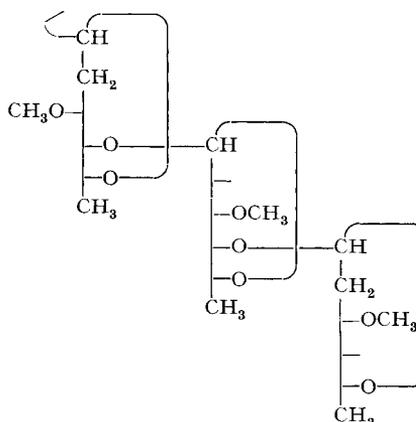
24 Zucker T aus
Dregea volubilis
F. 209-213° [+ 120,5 Mc] [3b]



25 Drebyssobiose
(Zucker W) F. 108-110°
[+ 25,8 W] [1]



26 Pachybiosyl-D-cymarosyl-Rest



27 D-Cymarosyl-pachybiosyl-Rest

Die Zahlen in langen eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den vermerkten Lösungsmitteln⁵⁾ an. $\alpha = 0,01 \times$ Amplitude bei der Rotationsdispersion [4].

³⁾ Wir danken Herrn Dr. F. BURKHARDT, Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel, bestens für die Aufnahme dieser ORD.-Kurve. Dazu diente ein unter seiner Leitung gebautes Spektropolarimeter. Fehlergrenzen: 700-300 nm $\pm 5^\circ$, 290-240 nm $\pm 50^\circ$.

⁴⁾ Vgl. Exper. Teil dieser Arbeit.

⁵⁾ Abkürzungen von Lösungsmitteln siehe Einleitung zum exper. Teil der vorstehenden Mitteilung [1].

milde saure Hydrolyse des rohen Glykosidgemisches 6 Genine (die Drevogenine A und B und die Drebyssogenine F, G, J und K) liefert, die alle in Kristallen erhalten werden konnten. Zwei davon liessen sich mit bekannten Stoffen (Drevogenin A (**1**) und Drevogenin B (**4**)) identifizieren, die vier anderen stellen neue Stoffe dar. Daneben wurden fünf Zucker erhalten, von denen vier (Cymarose, Pachybiose, Asclepobiose und Zucker T aus *Dregea volubilis*) mit bekannten Stoffen identifiziert werden konnten; der fünfte Zucker (Drebyssobiose) ist vermutlich neu. Hier wird über die Struktur dieser Stoffe berichtet.

1. Struktur der Genine. – Wie in vorstehender Mitteilung erwähnt wurde, liefert das rohe Geningemisch nach energischer alkalischer Hydrolyse neben sauren Anteilen nur drei Neutralstoffe, nämlich Drevogenin P (**7**), Isodrevogenin P (**8**) und Drevogenin D (**9**). Da P und Iso-P sich durch Alkali gegenseitig ineinander umlagern, wurde vermutet, dass allen sechs Geninen nur die zwei Stoffe **7** und **9** zugrunde liegen, die mit verschiedenen Säuren verestert sind. Dies hat sich jetzt als richtig erwiesen.

Drevogenin A. Ein ganz reines Präparat (frei von **5**) ist erstmals von uns beschrieben worden [1]. Die Struktur, entspr. Formel **1**, ist von SAUER *et al.* [3a, d] gut begründet worden, ein zusätzlicher Beweis wird in folgender Mitteilung [8] gegeben.

Drevogenin B. Für diesen auch schon von WINKLER *et al.* [2] isolierten Stoff haben SAUER *et al.* [3d] Formel **4** vorgeschlagen, sie wird in folgender Mitteilung [8] gesichert.

Drebyssogenin F. Wir glauben, dass dieser Stoff die Formel **5** besitzt, wobei die Lage der zwei Estergruppen nicht sicher bewiesen ist; sie stützt sich nur auf Analogie mit dem in der gleichen Pflanze enthaltenen Drevogenin A (**1**). Die Grundstruktur ist aus folgenden Befunden ersichtlich: Energische alkalische Hydrolyse liefert neben sauren Anteilen die Drevogenine P (**7**) und Iso-P (**8**) (nur durch PC und DC nachgewiesen), andere Produkte waren nicht feststellbar. Der starke positive COTTON-Effekt bei der ORD. von Drebyssogenin F (vgl. Fig. 6) zeigt [9a, b] [4], dass Drebyssogenin F an C-17 die normale β -Konfiguration besitzt, das bei der alkalischen Verseifung entstehende Iso-P (**8**) ist demnach ein Isomerisierungsprodukt [3a, c]. Unter den bei dieser alkalischen Verseifung abgespaltenen Säuren liess sich im Gas-Chromatograph bisher nur Essigsäure nachweisen⁶).

Für die Formel **5** sprechen vor allem die Spektren. Im UV.-Spektrum (Fig. 6 bei [1]) ist ausser einer schwachen Bande bei 279 nm (entspr. Ketogruppe) nur noch starke Endabsorption ($\log \epsilon = 3,99$ bei 194 nm in Alk., entsprechend dreifach substit. isolierter Doppelbindung, etwas überlagert durch Ketogruppe) sichtbar. Drebyssogenin F enthält demnach keine konjugierten Doppelbindungen (speziell keine Tiglinsäure!). Das IR.-Spektrum (fest in KBr, Fig. 9 bei [1]) zeigt in der Carbonylregion mehrere Maxima (1738 cm^{-1} Ester, 1718 cm^{-1} vermutl. α -Hydroxyester; 1694 cm^{-1} Keton mit H-Brücke) sowie starke Banden bei $1228\text{--}1255$, 1028 und 1048 cm^{-1} (vermutlich Acetyl). Besonders aufschlussreich ist das Massenspektrum (Fig. 1). Es zeigt die Spitze des Molekel-Ions (506) sehr deutlich. Auch die Analyse passt gut auf die entsprechende Bruttoformel $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_8$, die ein O-Atom mehr enthält als die des Drevo-

⁶) Ein Kontrollversuch zeigte, dass die verwendete Säulenfüllung (vgl. Exp. Teil) für den Nachweis von α -Hydroxy-isovaleriansäure nicht brauchbar war, die Säure liess sich überhaupt nicht eluieren.

genins A. Das Massenspektrum macht es ferner höchstwahrscheinlich, dass dieses zusätzliche O-Atom in Form einer HO-Gruppe im Isovalerylester gebunden ist, denn nur so lässt sich die grosse Ähnlichkeit mit dem Spektrum von Drevogenin A (**1**) (vgl. Fig. 5 bei [3a]) erklären, ebenso die charakteristischen kleinen Unterschiede. So ist die kleine Spitze bei 446 ($M-60$ = Abspaltung der Essigsäure) nur im Spektrum des Drebyssogenins F sichtbar, während alle Spitzen, die auf Abspaltung der grösseren Säuren (Hydroxy-isovaleriansäure bei **5** und Isovaleriansäure bei **1**) beruhen, in beiden Spektren vorhanden sind; dies betrifft vor allem die Spitzen bei m/e 388, 370, 360, 328, 310, 300 usw. Auch die Abspaltung von 28 Masseneinheiten (Äthylen) auf mehreren Stufen ist deutlich.

Bei der weiteren Ableitung der Struktur des grösseren Säurerestes als α -Hydroxy-isovaleriansäure stützen wir uns auf das NMR.-Spektrum (Fig. 5). Darin sind nur die zwei angulär gebundenen Methylgruppen des Steroidgerüsts als Singulette sichtbar ($\delta = 1,06$ und $1,10$ ppm, das letztere Signal ist von einem Signal eines Dubletts überlagert). Die zwei sekundär gebundenen Methylgruppen des Isovalerylrestes erscheinen als Dublette bei ($\delta = 0,93$ und $1,06$ ppm, $J = \text{ca. } 6,5$ cps). Das Multipllett bei $\delta = \text{ca. } 3,97$ ppm ordnen wir dem α -ständigen Proton im α -Hydroxy-isovaleryl-Rest zu; nach Zusatz von D_2O wird es zu einem Dublett vereinfacht ($\delta = 3,96$ ppm, $J = 4$ cps). Die weiteren Zuordnungen sind aus der Figur ersichtlich.

Unsicher bleibt, ob es sich bei der α -Hydroxy-isovaleriansäure um die D- oder L-Form handelt.

Drebyssogenin G. Das beste isolierte Produkt enthielt auf Grund des UV.-Spektrums und des Massenspektrums noch kleine Mengen von Verunreinigungen. Trotzdem konnte die Struktur entsprechend Formel **11** abgeklärt werden, wobei lediglich die Konfiguration an C-20 noch unsicher ist. Diese Struktur stützt sich auf folgende Befunde: Die Analyse passte gut auf die Formel $C_{28}H_{44}O_7$ (492). Die energische alkalische Hydrolyse lieferte neben Essigsäure und Isovaleriansäure (durch Gas-Chromatographie identifiziert) nur Drevogenin D (**9**), das in Kristallen isoliert wurde. Das IR.-Spektrum (fest in KBr, Fig. 10 bei [1]) zeigt in der Carbonylregion zwei Banden bei 1740 cm^{-1} (Ester) und 1718 cm^{-1} (Ester verbrückt) sowie starke Banden bei 1261 , 1231 , 1042 und 1027 cm^{-1} (vermutlich Acetyl). Im Massenspektrum (Fig. 2) ist die Spitze des Molekel-Ions (492) deutlich sichtbar, die meisten weiteren Spitzen lassen sich mit der vorgeschlagenen Formel **11** gut erklären, vor allem, wenn man das entsprechende Spektrum des Drevogenins D (**9**) (Fig. 1 bei [3a]) zum Vergleich heranzieht. Um die Struktur sicherzustellen, wurde Drevogenin A mit $NaBH_4$ reduziert, wobei ein gut krist. Gemisch von Drebyssogenin G (**11**) und 20-Isodrebyssogenin G (**13**) entstand, das sich als solches nicht trennen liess. Nach Acetylierung konnte das amorphe Acetylderivat **12** sowie das krist. Acetylderivat **14** durch Chromatographie an viel feinem SiO_2 nach DUNCAN [10] getrennt werden. Ersteres war mit dem amorphen Acetylderivat des Naturproduktes nach PC und DC identisch. Verseifung der zwei Acetylderivate mit $KHCO_3$ in wässrigem Methanol [11] lieferte die zwei krist. Stoffe **11** und **13**, von denen der erstgenannte mit dem Naturprodukt identisch war. **11** und **13** lassen sich im PC sowie im DC nicht unterscheiden, leichter unterscheidbar sind die Acetylderivate. Da die Stellung der Estergruppen im Drevogenin A gut gesichert ist [3d] [8], kommt für Drebyssogenin G nur die angegebene Formel **11** in Betracht.

Drebyssogenin J. Die angegebene Struktur **15** stützt sich auf folgende Befunde: Energische alkalische Verseifung lieferte Essigsäure (Gas-Chromatogr.) und Drevogenin D (**9**), das präparativ isoliert wurde. Im IR.-Spektrum (Fig. 11 bei [1]) sind im Carbonylgebiet zwei Banden feststellbar (1738 cm^{-1} Ester (stark) und ca. 1715 cm^{-1} vermutl. Ester verbrückt (schwach)). Die Analyse passt auf $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (450). Im Massenspektrum (Fig. 3) ist das Molekel-Ion (450) deutlich sichtbar, auch die meisten anderen starken Spitzen lassen sich mit der Formel **15** gut vereinbaren. Die Acetylierung lieferte schon unter milden Bedingungen ($\text{Ac}_2\text{O} + \text{Py}$ bei 20° nach 10 Std.) in fast quantitativer Ausbeute das Tetra-O-acetyl-drevogenin D (**10**). Daraus folgt [3a], dass die zwei Acetylgruppen sich bereits in 11- und 12-Stellung befunden haben, da unter den genannten Bedingungen von den zwei HO-Gruppen des Drevogenins in diesen Stellungen immer nur eine acetyliert wird.

Drebyssogenin K. Die Präparate wurden bisher immer nur in Form gallertiger Kristalle erhalten, die sich wie erwähnt als Gemisch von zwei Komponenten (K1 und K2) erwiesen und die wir bisher nicht getrennt haben. Im DC liessen sich die zwei Komponenten am besten auf $\text{AgNO}_3\text{-SiO}_2$ [12] voneinander unterscheiden. Etwas leichter unterscheidbar war das Gemisch (amorph) der Acetylderivate. Die Strukturabklärung wurde mit dem Mischpräparat durchgeführt. Danach liegt höchst wahrscheinlich ein Gemisch der Stoffe **16** (Mono-O-tiglyl-drevogenin D) und **17** (Mono-O-isovaleryl-drevogenin-D) vor, wobei es lediglich unsicher ist, ob diese Reste an C-11 oder an C-12 haften. Dies ergab sich aus folgenden Resultaten: Energische alkalische Hydrolyse lieferte in guter Ausbeute Drevogenin D (**9**), das in Kristallen isoliert wurde. Daneben wurde ein Gemisch von Tiglinsäure (**18**) und Isovaleriansäure (**19**) erhalten, die durch Gas-Chromatographie identifiziert wurden. Die isomeren ungesättigten Säuren (Angelicasäure und Dimethylacrylsäure) waren abwesend⁷⁾.

Drebyssogenin K zeigt im UV. (in Alkohol, s. Fig. 6 in [1]) neben starker Endabsorption ($\log \epsilon$ bei 196 nm ca. 4,08, isolierte Doppelbindung, überlagert von zusätzlicher Absorption der Tiglinsäure) bei ca. 214 nm eine ausgeprägte Schulter, die dem Maximum der Tiglinsäure entspricht. Die Höhe der Absorption ($\log \epsilon = 3,92$) zeigt, dass das Präparat ca. 70% K1 und ca. 30% K2 enthalten hat. Das IR.-Spektrum ([1], Fig. 12) zeigte die Esterbanden bei 1677 , 1642 , 1272 und 1049 cm^{-1} . Für die angegebene Struktur spricht vor allem aber das Massenspektrum (Fig. 4). Es sind darin beide Molekel-Ionen (K1 = 448 und K2 = 450) deutlich sichtbar, ebenso die Spitzen der um ein bzw. zwei Mol Wasser ärmeren Fragmente 432, 430 sowie 414, 412. Beide Komponenten K1 und K2 liefern darum dasselbe Ion mit m/e 348 und weitere Fragmente desselben, wie sie auch im Massenspektrum des Drevogenins D (**9**) [3a] auftreten.

2. Struktur der Zucker. – Im Gemisch der rohen Glykoside konnten 5 Zucker nachgewiesen werden: D-Cymarose (**21**), Pachybiose (**22**), Asclepobiose (**23**), Zucker T aus *Dregea volubilis* (**24**) sowie Drebyssobiose (**25**) (Zucker W aus *Dregea volubilis* [3b]). Die Struktur der Cymarose ist schon lange bekannt [5], die Strukturen der

⁷⁾ Isovaleriansäure und Methyläthyllessigsäure konnten im Gas-Chromatographen unter den von uns benützten Bedingungen nicht unterschieden werden. Auf Grund der Analogie mit Drevogenin A ist es aber sehr wahrscheinlich, dass es sich im Drebyssogenin K2 auch um Isovaleriansäure handelt.

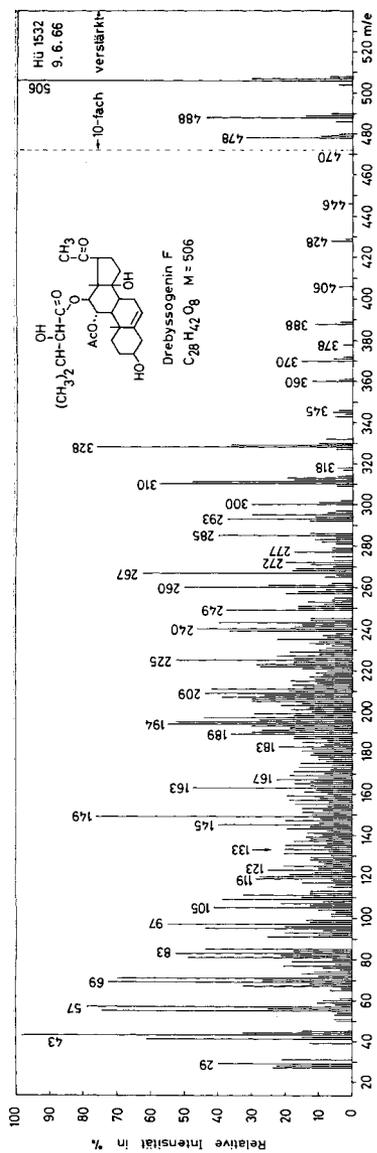


Fig. 1. Massenspektrum von Drebyssogenin F (5), Smp. 176–178°⁸⁾

Versuchsweise Zuordnung: 506 = M ; 488 = $M - H_2O$; 478 = $M - 2H_2O$; 470 = $M - H_2O - 28$; 446 = $M - AcOH$; 428 = $446 - H_2O$; 406 = $M - 100$ ($C_6H_{10}O_2$ aus α -Hydroxy-isovaleriansäure-Rest); 388 = $M - 118$ ($C_5H_{10}O_3$ = α -Hydroxy-isovaleriansäure) oder $406 - H_2O$; 328 = $M - 118 - AcOH$; 310 = $328 - H_2O$ (metastabiles Ion m^* , ber. 293,0, gef. 293,5)

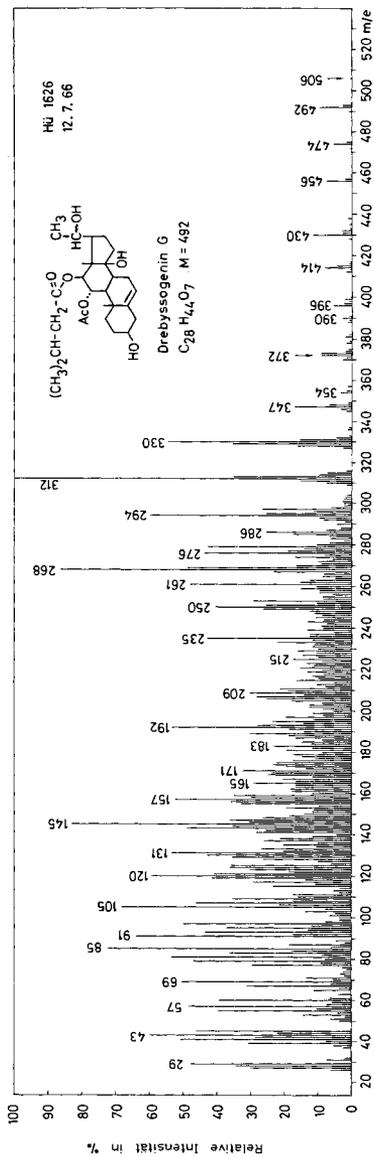


Fig. 2. Massenspektrum von Drebyssogenin G (11), Smp. 212–227°⁸⁾

Versuchsweise Zuordnung: 506 vermutl. Verunreinigung; 492 = M ; 474 = $M - H_2O$; 456 = $M - 2H_2O$; 430 = ?; 414 = $M - H_2O - AcOH$; 396 = $414 - H_2O$; 390 = $M - 102$ ($C_6H_{10}O_2$ = Isovaleriansäure); 372 = $M - H_2O - 102$; 330 = $M - AcOH - Isovaleriansäure$; 312 = $330 - H_2O$; 294 = $312 - H_2O$; 288 = ?; 250 = $268 - H_2O$ (m^* ber. 233,5, gef. 233,5)

⁸⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. H. HÜRZELER, Physikalischer Labor der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auf einem ATLAS-Massenspektrometer, Modell CH 4. Wir danken Herrn Dr. H. HÜRZELER auch hier bestens für die Aufnahmen und Diskussion dieser Spektren.

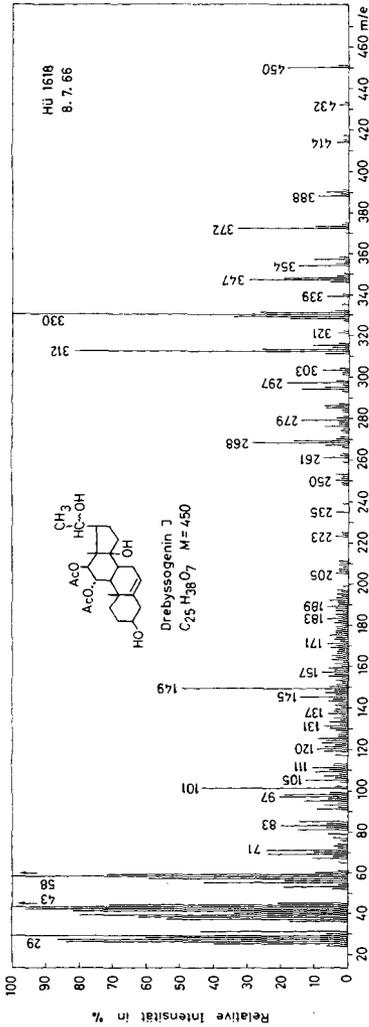


Fig. 3. Massenspektrum von Drebyssogenin J (15), Smp. 141-156°⁸)

Versuchsweise Zuordnung: 450 = M; 432 = M - H₂O; 414 = M - 2 H₂O; 390 = M - AcOH; 388 = ?; 372 = 390 - H₂O; 354 = 372 - H₂O; 347 = 372 - H₂O; 330 = M - 2 AcOH; 312 = 330 - H₂O (m* ber. 295,0, gef. 293); 58 und 43 = vermutl. Aceton

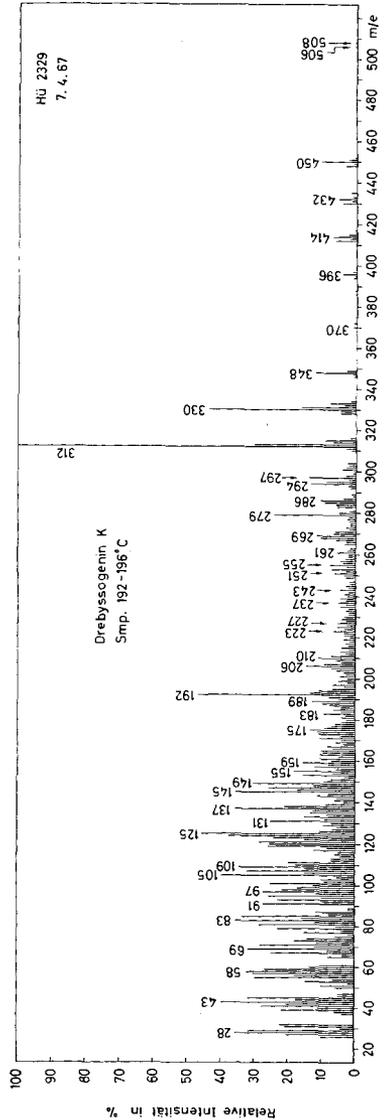


Fig. 4. Massenspektrum von Drebyssogenin K, Smp. 192-196°⁸), Gemisch zweier Komponenten K1 (16) und K2 (17)

Versuchsweise Zuordnung: 508, 506 = Verunreinigungen; 450 = M₁ (C₂₆H₄₀O₆); 448 = M₂ (C₂₆H₄₀O₆); 432 = M₁ - H₂O; 430 = M₂ - H₂O; 414 = 432 - H₂O, teilweise sicher auch 450 - 2 H₂O (m* ber. 380,9, gef. 381); 412 = 430 - H₂O; 348 = 450 - 102 (C₅H₁₀O₂, Isovaleriansäure) und 448 - 100 (C₅H₆O₂, Tiglinsäure); 330 = 348 - H₂O; 312 = 330 - H₂O

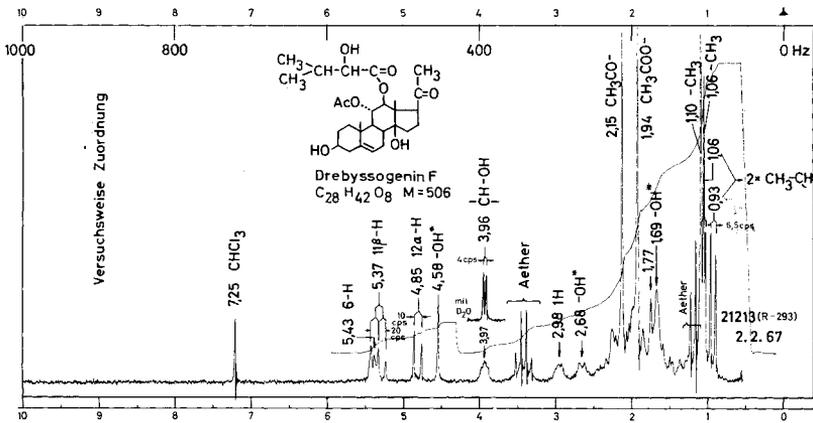


Fig. 5. Protonenresonanzspektrum von Drebyssogenin F (Präp. AB-8), Smp. 176–178°⁹⁾

Bei Zugabe von D₂O verschwinden die mit einem Stern markierten Signale (HO-), und das 2'-Proton der α-Hydroxy-isovaleriansäure erscheint deutlich als Dublett mit J = 4 Hz.

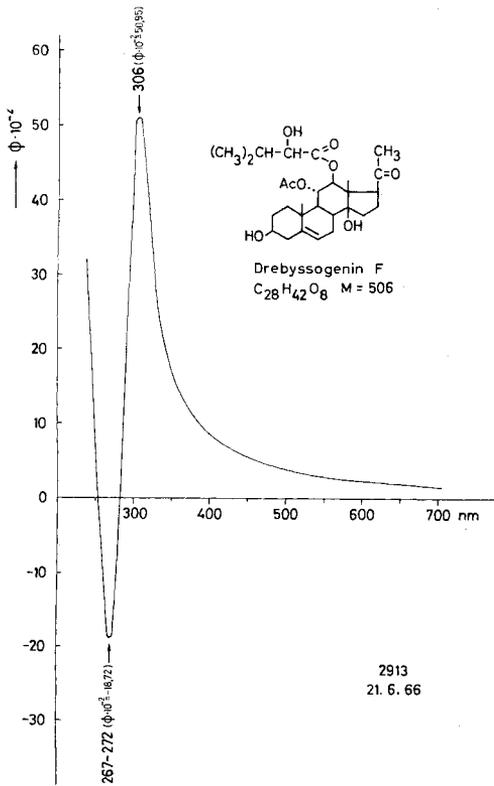


Fig. 6. ORD-Kurve von Drebyssogenin F (Präp. AB-8), Smp. 176–178°
in Dioxan ($c = 0,093$)⁹⁾

⁹⁾ Wir danken Herrn PD Dr. R. F. ZÜRCHER und Herrn Dr. F. STUBER bestens für die Aufnahme und Interpretation des Spektrums (aufgenommen auf einem VARIAN-Spektrograph Modell HA-100). Die Lage der Signale bezieht sich auf Tetramethylsilan, $\delta = 0$, und ist auf $\pm 0,01$ ppm genau.

Pachybiose und der Asclepobiose wurden kürzlich abgeklärt [6]. Die zwei verbleibenden Zucker werden hier kurz besprochen.

Zucker T aus Dregea volubilis. Die Eigenschaften des krist. Zuckers sind beschrieben [3b]. Die Analysen passen auf die Formel $C_{13}H_{22}O_7$ (290) mit einer Methoxygruppe. Im UV. in Alkohol war keine selektive Absorption und nur schwache Endabsorption sichtbar mit $\log \epsilon = 2,86$ bei 200 nm, so dass vermutlich keine isolierte Doppelbindung anwesend ist, auch im IR.-Spektrum (Fig. 13 bei [1]) ist bei ca. 1700 cm^{-1} keine Enolätherbande sichtbar.

Nach energischer saurer Hydrolyse wurde 3-O-Methyl-6-desoxy-allose erhalten (Nachweis durch PC, DC und Papierelektrophorese). Der Zucker T enthält somit dieselbe Komponente, die auch in Pachybiose und in der Asclepobiose enthalten ist. Fig. 7 zeigt das Massenspektrum mit versuchsweiser Zuordnung. Danach könnte die schwache Spitze bei 290 als Molekel-Ion gedeutet werden, was im Einklang mit den Analysenresultaten wäre. Falls die zweite Komponente ein Derivat der Digitoxose oder eines ihrer Isomeren darstellt, müsste es sich beim Zucker T um ein Anhydrid einer Biose $C_{13}H_{24}O_8$ (308) handeln. Über Versuche zur Strukturabklärung soll später berichtet werden.

Drebyssobiose. Die Anwesenheit dieses Stoffes (als Zucker W) in *Dregea volubilis* ist bereits früher durch PC nachgewiesen worden [3b]. Der Zucker wurde von uns [1] erstmals in Kristallen isoliert. Über seine Struktur soll später berichtet werden. Die angegebene Bruttoformel $C_{14}H_{26}O_7$ ist unsicher. Die Analyse passte zwar gut auf diese Zusammensetzung, die ZEISEL-Bestimmung sowie das NMR.-Spektrum (Fig. 9) zeigten aber nur die Anwesenheit einer einzigen Methoxygruppe. Die vorgeschlagene Teilstruktur **25** stützt sich auf folgende Befunde: Als Molekulargewicht (bestimmt in Wasser¹⁰) wurde $338 \pm 5\%$ gefunden, so dass wir annehmen, dass tatsächlich ein

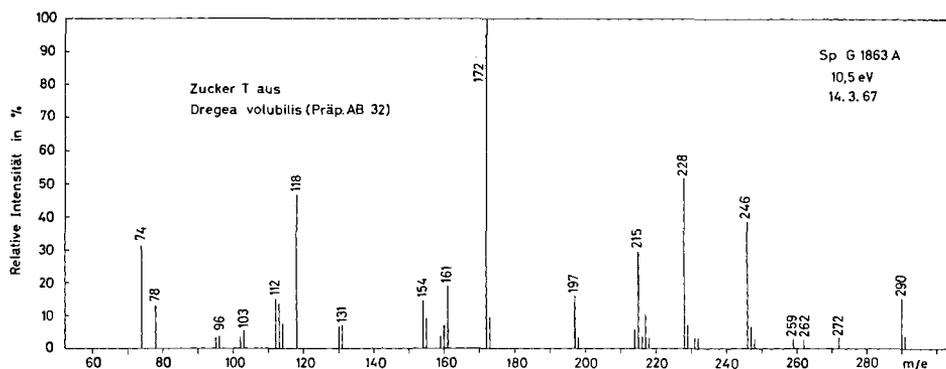


Fig. 7. Massenspektrum von Zucker T aus *Dregea volubilis*. (Präp. AB-32), Smp. $199-209^{\circ}8$), Struktur unbekannt

Versuchsweise Zuordnung: 290 = M ($C_{13}H_{22}O_7$); 272 = $M - H_2O$; 246 = $M - 44$ (CH_3CHO); 228 = $246 - H_2O$; 215 = $246 - CH_3O?$; 197 = $215 - H_2O$; 172 = $246 - 74$ ($CH_3CH(O)CHOH?$); 161 = $C_7H_{13}O_4$ (3-O-Methyl-6-desoxyallose-Fragment)

¹⁰) Wir danken Herrn K. HOFER und Herrn Prof. M. BRENNER auch hier bestens für die Ausführung dieser Messung. Dazu diente ein Dampfdruck-Osmometer der Firma DR. ING. HERBERT KNAUER, Berlin.

Disaccharid vorliegt. Energische saure Hydrolyse lieferte wieder 3-O-Methyl-6-desoxy-allose (PC, DC und PE [15]). Im NMR.-Spektrum (Fig. 9) sind zwei sekundäre CH_3 -Gruppen, eine Methoxygruppe, mindestens eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe sowie vermutlich

zwei anomere $-\text{CH}$ -Signale sichtbar. Fig. 8 zeigt das Massenspektrum mit versuchsweiser Zuordnung, es lässt sich daraus keine rationelle Formel ableiten.

Struktur der Glykoside. – Der Bau dieser Stoffe wurde durch partielle Hydrolyse teilweise aufgeklärt.

Drebyssosid-1 besitzt wahrscheinlich Formel **2**, mit $\text{R} = \mathbf{26}$, eines Trisaccharid-Glykosids. Wir stützen uns dabei auf folgende Resultate: Die Analyse des Drebyssosids-1 passte auf die für diese Struktur berechnete Bruttoformel $\text{C}_{49}\text{H}_{78}\text{O}_{16}$ (923,11) mit drei Methoxygruppen. Auch das NMR.-Spektrum (Fig. 10) steht mit Formel **2** im Einklang (versuchsweise Zuordnung vgl. bei Fig. 10). Im UV.-Spektrum (Fig. 6

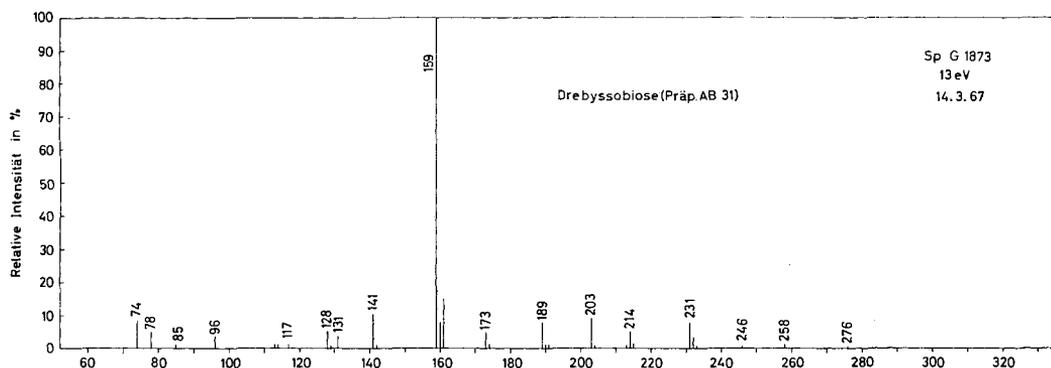


Fig. 8. Massenspektrum von Drebyssosiose (Präp. AB-31), Smp. $108-110^{\circ}$, Struktur unbekannt. Versuchswise Zuordnung: 276 = ?; 258 = $276 - \text{H}_2\text{O}$; 246 = $276 - \text{CH}_2\text{O}$?; 214 = $258 - 44$ (CH_3CHO); 203 = ?; 173 = $203 - \text{CH}_2\text{O}$?; 161 = $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_4$ (3-O-Methyl-6-desoxyallose-Fragment); 159 = ?; 141 = $173 - \text{CH}_3\text{OH}$

bei [1]) ist nur ein schwaches Maximum ($\lambda_{\text{max}}^{\text{Alk}} = 276 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 2,10$, Ketogruppe) sichtbar, sowie Endabsorption ($\log \epsilon = 3,89$ bei 195 nm , entspr. isolierter Doppelbindung). – Die milde saure Hydrolyse [16] lieferte Drevogenin A (**1**), das präparativ in Kristallen isoliert wurde. Daneben wurde ein Gemisch von Zuckern erhalten, in dem sich nach PC und DC nur Cymarose (**21**) und Pachybiose (**22**) nachweisen liessen. Der Trisaccharidrest muss demnach Formel **26** oder **27** besitzen. Um zwischen diesen zwei Möglichkeiten zu entscheiden, wurde eine partielle Hydrolyse unter noch milderen Bedingungen ($0,005 \text{ N H}_2\text{SO}_4$ in 50-proz. wässrigem Dioxan bei 20°) ausgeführt¹¹⁾. Es zeigte sich, dass zuerst nur Pachybiose abgespalten wurde, erst nach 12 Tagen begann sich Cymarose zu bilden. Nach 3 Wochen waren beide Zucker reichlich vorhanden und das Glykosid zu ca. 90% gespalten. Dieses Resultat spricht dafür, dass Drebyssosid-1 die angegebene Formel **1** mit $\text{R} = \mathbf{26}$ besitzt, dass also am Aglykon zuerst

¹¹⁾ Die von DUNCAN [17] für einen ähnlichen Zweck benutzten Bedingungen waren hier nicht geeignet.

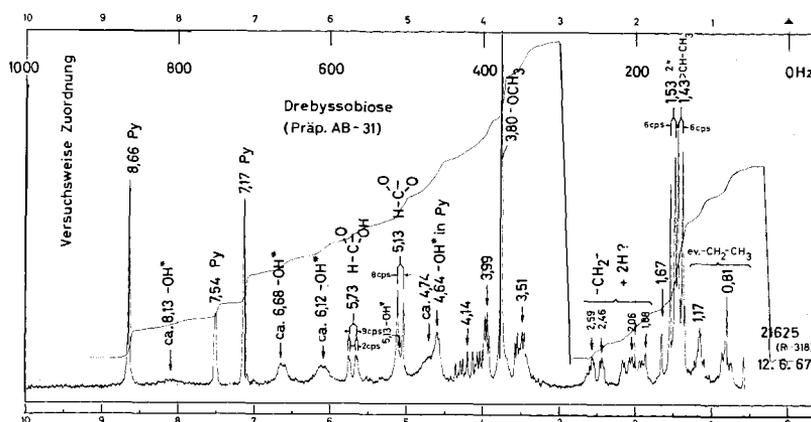


Fig. 9. NMR.-Spektrum von Drebyssosiose (Präp. AB-31), Smp. 108–110°, aufgenommen in Deuteropyridin⁹⁾

Die mit einem Stern markierten Signale (–OH) verschwinden bei Zugabe von D₂O. Die Signale bei $\delta = 1,17$ und $0,81$ ppm stammen vermutlich von einer Verunreinigung (Drevogenin D).

D-Cymarose gebunden ist, gefolgt von D-Oleandrose und 3-O-Methyl-6-desoxy-D-allose.

Drebyssosid-2. Dieser nur amorph aber papierchromatographisch reine isolierte Stoff stellt vermutlich ebenfalls ein Trisaccharid-Glykosid dar, das Formel **3** besitzt, also raumisomer mit Drebyssosid-1 ist. Dementsprechend zeigt es im DC eine gleiche Laufstrecke und im PC nur eine wenig kürzere als Drebyssosid-1. Die milde saure Hydrolyse lieferte wieder Drevogenin A (**1**), das auch hier präparativ in Kristallen isoliert wurde. Daneben liessen sich Cymarose (**21**) und Asclepobiose (**23**) nachweisen (PC und DC). Die partielle Hydrolyse mit 0,005N H₂SO₄ in 50-proz. Dioxan bei 20° (wie bei Drebyssosid-1) lieferte langsam wieder dieselben zwei Zucker, wobei zuerst nur Asclepobiose (**23**) entstand. – Drebyssosid-2 besitzt demnach, wie erwähnt, sehr wahrscheinlich Formel **3** und unterscheidet sich von Drebyssosid-1 lediglich durch Raumisomerie an C-3 des mittleren Zuckers.

Drebyssosid-3. Dieser in Kristallen isolierte Stoff ist vermutlich ebenfalls ein Trisaccharid-Derivat und besitzt Formel **6**. Die Analyse würde auf ein Derivat der Formel C₄₉H₇₈O₁₇ (939,11) passen. Das IR.-Spektrum (fest in KBr, Fig. 8 bei [1]) zeigt im Carbonylgebiet zwei deutliche Banden bei 1747 (Ester) und 1695 cm⁻¹ (Ketogruppe verbrückt). Die milde saure Hydrolyse lieferte Drebyssogenin F, das in guter Ausbeute in Kristallen isoliert wurde. Daneben liessen sich Pachybiose und Cymarose nachweisen. Die partielle Hydrolyse mit 0,005N-H₂SO₄, wie oben, gab wieder zuerst nur Pachybiose, die Cymarose trat erst später auf. Wir glauben daher, dass der Stoff die angegebene Formel **6** besitzt, sich von Drebyssosid-1 somit nur durch eine zusätzliche HO-Gruppe im Isovalerylrest unterscheidet.

Drebyssosid-4. Dies amorphe Präparat zeigte im DC sowie im PC nur *einen* Fleck, wobei derjenige im PC länglich war. Auf Grund der Hydrolyse war es aber ein Gemisch von zwei Komponenten. Es wurden dabei Drevogenin A und Drevogenin F erhalten (Nachweis nur durch DC), ferner die Zucker Pachybiose und Cymarose, das

sind dieselben Spaltstücke wie sie aus Drebyssosid-1 und Drebyssosid-3 erhalten wurden. Drebyssosid-4 läuft jedoch im PC merklich langsamer als diese zwei Glykoside¹²⁾, es kann sich bei dem Präparat von Drebyssosid-4 somit nicht um ein Gemisch der zwei genannten Stoffe **2** und **6** gehandelt haben. Es ist möglich, dass Isomere mit verschiedenen angeordneten Zuckern vorliegen oder Tetra- bzw. Pentasaccharide mit denselben Komponenten.

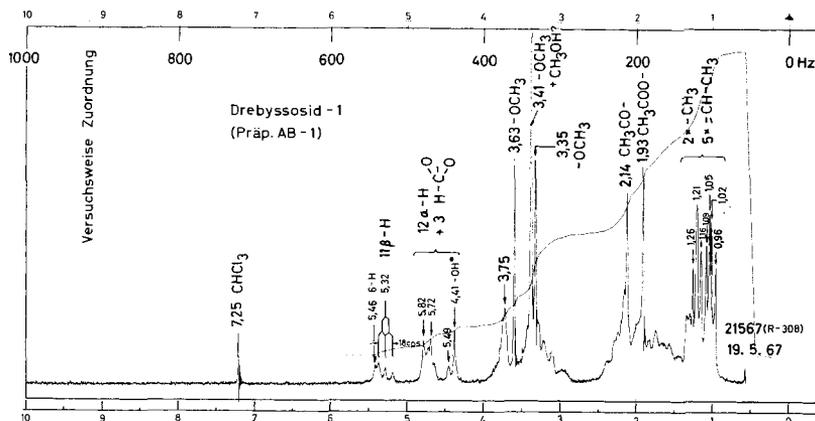


Fig. 10. NMR-Spektrum von Drebyssosid-1 (**2**) (Präp. AB-1), Smp. 141–143°⁹⁾
Die mit einem Stern markierten Signale (–OH) verschwinden bei Zugabe von D₂O.

4. Schlussfolgerungen. – Die Strukturermittlung der Acylgenine zeigte, dass sie sich nur von Drevogenin P und Drevogenin D ableiten, wobei nur die 11 α -OH- und die 12 β -OH-Gruppen verestert auftreten. Die Struktur von Drebyssoside und von Zucker T aus *Dregea volubilis* konnte nur teilweise ermittelt werden. Möglicherweise handelt es sich bei letzterem um ein Kunstprodukt. Die Drebyssoside 1–3 zeigen ähnlichen Bau wie andere in Asclepiadaceen aufgefundenene Pregnanglykoside (vgl. z. B. [7] [18]). In den hier abgeklärten Fällen handelt es sich um Trisaccharidglykoside, doch kommen vermutlich auch andere Oligosaccharidglykoside vor.

Der eine von uns (A. S. B.) dankt der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT für ein Ausbildungsstipendium, das ihm die Ausführung seiner Dissertation in Basel ermöglichte. Ferner danken wir dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

Experimentelles. – Allgemeine Angaben vgl. [1].

Verseifung von Drebyssogenin F (5). 39,6 mg Drebyssogenin F wurden in N₂-Atmosphäre mit 3 ml 5proz. methanolischer KOH 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 1 ml W wurde das Me abgeblasen und mit W auf ca. 7 ml verdünnt. Diese wässrige Lösung wurde 5mal mit je 8 ml Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 27 mg weisser Schaum (Drevogenin P + Isodrevogenin P) erhalten. Die wässrige Lösung wurde mit gut gewaschenem Ionenaustauscher (Amberlite IR-120, H-Form) von Kationen befreit und direkt im Gas-Chromatographen (GC) geprüft, wobei sich nur Essigsäure nachweisen liess⁶⁾.

Verseifung von Drebyssogenin G (11). 26,6 mg Drebyssogenin G wurden wie oben beschrieben alkalisch hydrolysiert. Dabei wurden 21,6 mg weisser Schaum erhalten, der aus Me-Ac nach Um-

¹²⁾ Im DC (Systemc: Chf-Me-(93:7) sowie Chf-iPr-(90:10)) zeigen alle vier Drebyssoside dieselbe Laufstrecke.

kristallisation 7 mg reines Drevogenin D gab (identifiziert nach Smp., Misch-Smp., Laufstrecke im PC und DC). Die extrahierte wässrige Lösung wurde wie oben behandelt und im GC geprüft, wobei sich nur Essigsäure und Isovaleriansäure nachweisen liessen.

3,20-Di-O-acetyl-drebyssogenin G (12). 10,5 mg Drebyssogenin G (**11**) wurden mit 0,1 ml Py und 0,08 ml Ac₂O 20 Std. bei 22° stehengelassen. Nach Zugabe von einigen Tropfen Me wurde das Lösungsmittel bei ca. 50° abgeblasen, der Rückstand in Chf aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet: 12,9 mg weisser Schaum, der bisher nicht kristallisierte, der aber nach DC einheitlich war.

Reduktion von Drevogenin A (1) mit NaBH₄. 43,6 mg Drevogenin A wurden in 3 ml Alk gelöst und portionenweise mit total 45,6 mg NaBH₄ versetzt. Nach 2½ Std. wurde die Lösung (pH = 10) mit 6proz. alkoholischer Essigsäure auf pH 8–9 gebracht. Nach 15 Std. wurden die NaBH₄-Reste mit Essigsäure zerstört. Nach Zusatz von 4 ml W und Entfernen des Alk im Vakuum fielen 37 mg rohe Kristalle aus, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde 3mal mit Chf ausgeschüttelt und gab nach üblicher Aufarbeitung noch 4,5 mg weissen Schaum. Die Kristalle wurden aus Me-Ae umkristallisiert und gaben 23 mg Kristallgemisch (**11**+**13**) als farblose Würfel, Smp, 216–225°. $[\alpha]_D^{25} = +3,6 \pm 2^\circ$ ($c = 1,0$ Me) (= Präp. AB-14a).

Acetylierung von Präp. AB-14a. 16,3 mg Präp. AB-14a wurden in 0,15 ml Py und 0,12 ml Ac₂O gelöst und 20 Std. bei 21° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 20,7 mg eines Schäumens, der nicht kristallisierte und durch Chromatographie an SiO₂ getrennt wurde (Tabelle).

Chromatographie von 72 mg O-Acetylderivat von Präp. AB-14a an 30 g SiO₂ nach DUNCAN [10]

Fr-Nr. 12 ml/Fr	Elutionsmittel	Eindampfrückstand			weitere Verarbeitung
		Menge in mg	Habitus	Flecke im DC	
1– 4	Eg-Cy-(1:2)	40,5	braunes Öl		
5– 6	Eg-Cy-(1:2)	18	weisser Schaum	14	Kristallisation
7	Eg-Cy-(1:2)	10	weisser Schaum	14, 12	
8–12	Eg-Cy-(1:2)	37	weisser Schaum	12	kristallisierte nicht

Fr 5–6 wurden aus An-Ae-Pn kristallisiert und gaben 11,5 mg *3,20-Di-O-acetyl-20-isodrebyssogenin G (14)* als Nadeln vom Smp. 85–97°.

Milde alkalische Hydrolyse [11] von Di-O-acetyl-20-isodrebyssogenin G (14). 5,4 mg Substanz wurden in 0,5 ml Me gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 5 mg KHCO₃ in 0,12 ml W bei 23° stehengelassen. Die Reaktion wurde durch DC verfolgt. Nach 3 Tagen war die Verseifung noch nicht beendet. Nun wurde noch 6 Tage bei 35° stehengelassen. Nach Zugabe von 1 ml W wurde das Me im Vakuum entfernt, dabei fielen 3 mg *20-Isodrebyssogenin G (13)* in farblosen Kristallen aus, die abfiltriert wurden, Smp. 191–196/214–216°.

Milde alkalische Hydrolyse [11] von Di-O-acetyl-drebyssogenin G (12). 5,6 mg Substanz wurden in 0,5 ml Me gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 5 mg KHCO₃ in 0,12 ml W 6 Tage bei 35° und 9 Tage bei 50° stehengelassen (ca. 95% verseift). Aufarbeitung wie oben gab 2 mg Kristalle, die nach Umkristallisation einen Smp. von 215–225° hatten. Identisch mit Drebyssogenin G nach Smp., Misch-Smp., Laufstrecke im DC und IR-Spektrum.

Acetylierung von Drebyssogenin J (15). 12,3 mg Drebyssogenin J wurden in 0,2 ml Py und 0,16 ml Ac₂O 24 Std. bei 23° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 17 mg gelben Schaum, aus An-Ae-Pn 9,4 mg farblose Nadeln, Smp. 180–183°, $[\alpha]_D^{23} = +49,5 \pm 3^\circ$ ($c = 0,7$ in An). Identisch mit Tetra-O-acetyl-drevogenin D (**10**) (Präp. HHS-8) nach Smp., Misch-Smp., Drehung und Laufstrecke im DC.

Acetylierung von Drebyssogenin K (16+17). 30 mg Drebyssogenin K wurden in 0,5 ml Py und 0,4 ml Ac₂O gelöst und 2 Tage bei 35° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 39 mg weisser Schaum erhalten, der nicht kristallisierte. Dieses Material zeigte im DC (Eg-Cy-(2:1)) 2 Flecke, wurde aber nicht weiter untersucht.

Alkalische Hydrolyse von Drebyssogenin K (16+17). 30,2 mg Drebyssogenin K wurden, wie bei Drebyssogenin F beschrieben, verseift und gaben 28,2 mg Chf-lösliche Neutralteile. Aus An-Ae

farblose Prismen, Smp. 227–231°; identisch mit Drevogenin D nach Smp., Misch-Smp. und Laufstrecke im DC. Die wässrige Phase wurde nach Entfernung der Kationen im GC untersucht, wobei sich Tiglinsäure und Isovaleriansäure nachweisen liessen.

Energetische saure Hydrolyse von Zucker T (24) aus Dregea volubilis [3b]. 2 mg Zucker T wurden in 0,1 ml KILIANI-Lösung (HCl konz.: AcOH:W = 1:3,5:5,5) 1 Std. auf 100° erhitzt. Die braune Reaktionslösung wurde direkt im PC und DC [15] untersucht. Es wurde einzig 3-O-Methyl-6-desoxyallose nachgewiesen.

Energetische saure Hydrolyse von Drebyssobiose (25). Bei gleichen Reaktionsbedingungen wie oben liess sich auch hier nur 3-O-Methyl-6-desoxyallose nachweisen.

Sehr milde saure Hydrolyse von Drebyssosid -1, -2, und -3. Es wurden 2,3 mg Drebyssosid-1 in 0,1 ml Dioxan + 0,1 ml 0,01N H₂SO₄, 2,9 mg Drebyssosid-2 in 0,15 ml Dioxan + 0,15 ml 0,01N H₂SO₄ und 1,9 mg Drebyssosid-3 in 0,1 ml Dioxan + 0,1 ml 0,01N H₂SO₄ gelöst. Die Lösungen wurden 9 Tage bei 23° und 15 Tage bei 35° stehengelassen und die Reaktion mit DC verfolgt. Über die Ergebnisse orientiert der theor. Teil.

Milde saure Hydrolyse von Drebyssosid-1 (2). 28 mg Drebyssosid-1 wurden in 1,5 ml Me und 1,5 ml 0,1N H₂SO₄ gelöst und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von W wurde das Me im Vakuum entfernt und die wässrige Lösung noch 1 Std. auf 60° erwärmt. Übliche Aufarbeitung gab 11,4 mg Chf-Ac-(1:1)-Auszug, der aus An-Ae 7,5 mg farblose Prismen, Smp. 191–194°, lieferte. Identifiziert mit Drevogenin A nach Smp., Misch-Smp., Laufstrecke im DC und IR.-Spektrum. Die wässrige Lösung wurde wie üblich aufgearbeitet und im PC geprüft, wo sich nur Cymarose und Pachybiose nachweisen liessen.

Milde saure Hydrolyse der übrigen Drebyssoside. In gleicher Weise wie oben wurden die übrigen Drebyssoside (-2, -3 und -4) mild sauer hydrolysiert. Aus 8,2 mg Drebyssosid-2 wurden 3,4 mg krist. Drevogenin A erhalten. Aus 15,2 mg Drebyssosid-3 wurden 7,2 mg amorphes Drebyssogenin F erhalten. Aus Drebyssosid-4 wurde ein Gemisch von Drevogenin A und Drebyssogenin F erhalten (nach DC). Identifizierung der Genine, Aufarbeitung und Prüfung der wässrigen Phase wie oben (Resultate vgl. Theor. Teil).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. S. BHATNAGER, H. KAUFMANN, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 51, 117 (1968).
- [2] R. E. WINKLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 37, 721 (1954).
- [3] a) H. H. SAUER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* 48, 857 (1965); b) *ibid.* 49, 1625 (1966); c) *ibid.* 49, 1632 (1966); d) *ibid.* 49, 1655 (1966).
- [4] K. M. WELLMAN & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 60 (1965).
- [5] T. REICHSTEIN & EK. WEISS, *Adv. Carbohydrate Chemistry* 17, 65 (1962), und frühere Lit. daselbst.
- [6] H. ALLGEIER, *Helv.* 51 (1968) in Vorbereitung, frühere Lit. daselbst.
- [7] L. SAWLEWICZ, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* 50, 504, 530 (1967).
- [8] A. S. BHATNAGAR, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 51, 148 (1968).
- [9] a) H. MITSUHASHI & T. NOMURA, *Steroids* 3, 271 (1964); b) H. MITSUHASHI, T. NOMURA & M. FUKUOKA, *ibid.* 4, 483 (1963).
- [10] G. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* 8, 37 (1962).
- [11] T. REICHSTEIN & J. v. EUW, *Helv.* 21, 1181 (1938).
- [12] B. DE VRIES, *Chem. Ind.* 1962, 1049; vgl. auch Übersichtsartikel G. JURRIENS, «La Rivista delle Sostanze Grasse» 1965, 116.
- [13] R. TSCHESCHE, P. WELZEL & H.-W. FEHLHABER, *Tetrahedron* 21, 1797 (1965).
- [14] U. EPPENBERGER, W. VETTER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 49, 1505 (1966).
- [15] H. KAUFMANN, P. MÜHLRADT & T. REICHSTEIN, *Helv.* 50, 2287 (1967).
- [16] S. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, *Helv.* 32, 939 (1949).
- [17] G. R. DUNCAN, Dissertation, Basel 1962.
- [18] B. M. KAPUR, H. ALLGEIER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 50, 2147, 2171 (1967).