

- [4] P. D. SPOLTER, R. ADELMAN & S. WEINHOUSE, *J. biol. Chemistry* **240**, 1327 (1965).
 [5] H. GÖSCHKE, F. LEUTHARDT & A. SCHMID, *Helv.* **46**, 1791 (1963).
 [6] J. F. TAYLOR, A. GREEN & G. CORI, *J. biol. Chemistry* **173**, 591 (1948).
 [7] G. BEISENHERZ, J. BOLTZE & TH. BÜCHER, *Z. Naturforsch.* **8b**, 555 (1953).
 [8] H. LINEWEAVER & D. BURK, *J. Amer. chem. Soc.* **56**, 658 (1934).
 [9] E. R. DRECHSLER, P. D. BOYER & A. G. KOWALEWSKY, *J. biol. Chemistry* **234**, 2627 (1959).
 [10] W. S. RUTTER, O. C. RICHARDS & B. M. WOODFIN, *J. biol. Chemistry* **236**, 3193 (1960).
 [11] M. DIXON & E. C. WEBB, «*Enzymes*», Kap. 8, London 1964; CH. WALTER, «*Steady-state Applications in Enzyme Kinetics*», Kap. 8, New York 1965.

146. Herzwirksame Glykoside aus der weissen Meerzwiebel. Konstitution des Scilliphäosids und des Glucoscilliphäosids

55. Mitteilung über Herzglykoside [1]

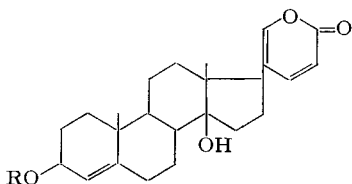
von A. von Wartburg, M. Kuhn und K. Huber

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG, Basel

(17. VI. 68)

Summary. Scilliphaeoside (I), $C_{30}H_{42}O_9$, and glucoscilliphaeoside (III), $C_{36}H_{52}O_{14}$, represent two minor glycosides which occur in the bulbs of the white sea onion or squill [*Scilla* (= *Urginea*) *maritima* (BAKER) L.]. Glucoscilliphaeoside is easily converted into scilliphaeoside and D-glucose by selective enzymatic cleavage with β -glucosidases (e. g. strophanthobiase). Acid hydrolysis splits glucoscilliphaeoside into anhydroscilliphaeosidin (IV) and scillabiose (= β -D-glucosyl-L-rhamnose), scilliphaeoside yields the same anhydro-aglycone IV and L-rhamnose. The true genin scilliphaeosidin (VI), $C_{24}H_{32}O_5$, has now been gained by a combined oxidative and hydrolytic cleavage of the rhamnose residue of scilliphaeoside. By chemical evidence and spectroscopical data scilliphaeosidin is characterized as a trihydroxy- A^4 -steroid of the bufadienolide type. The assumed locations of the three hydroxylic functions at C-3, C-12 and C-14 are established by permanganate degradation of the lactone ring of di-O-acetyl-scilliphaeosidin (VII) to the etianic acid derivatives XIII and XIV, which are also available from digoxigenin. These correlations prove the structure of scilliphaeoside (I) as 12 β -hydroxy-proscillaridin A, glucoscilliphaeoside (III) representing 12 β -hydroxy-scillaren A.

Die weisse Meerzwiebel, *Scilla* (= *Urginea*) *maritima* (BAKER) L., enthält eine Reihe herzaktiver Steroidglykoside, die in der Therapie Verwendung finden. Als erste Reinstoffe isolierten STOLL und Mitarb. [2] Scillaren A, das Hauptglykosid der Droge, sowie die entsprechende Desglucoverbindung Proscillaridin A. Die untenstehenden Konstitutionsformeln konnten u. a. durch Überführung des Scillarens A in Cholansäure-Derivate [3] und durch Verknüpfung des Aglykons Scillarenin mit dem Krötengift Telocinobufagin [4] ermittelt werden.



R = H: Scillarenin

R = L-Rhamnose: Proscillaridin A

R = Scillabiose: Scillaren A

Aus dem komplexen Gemisch der Nebenglykoside (früher provisorisch als Scillaren B bezeichnet) gelang es später STOLL und KREIS [5] mittels Verteilungschromatographie an Diatomitsteinsäulen 8 weitere, definierte Wirkstoffe, darunter Scilliphäosid und Glucoscilliphäosid, abzutrennen. Im folgenden berichten wir über die Strukturaufklärung dieser beiden Herzglykoside.

Scilliphäosid ($C_{30}H_{42}O_9$) und Glucoscilliphäosid ($C_{36}H_{52}O_{14}$), die bei der LIEBERMANN-Reaktion durch eine kupferrote Färbung auffallen, zeigen im UV. das für Scilladienolide typische Absorptionsmaximum des α -Pyronrings bei ca. 300 nm [6]. Glucoscilliphäosid (III) wird durch β -Glucosidasen, z. B. mit Strophanthobiase, unter Abspaltung der terminalen Glucose-Einheit zum Scilliphäosid (I) abgebaut [6]. Bei der sauren Hydrolyse bildet sich aus beiden Glykosiden Anhydro-scilliphäosidin (IV), wobei beim Scilliphäosid L-Rhamnose, beim Glucoscilliphäosid Scillabiose als Zuckerkomponenten isoliert werden [6]. III und I verhalten sich somit bei saurer und enzymatischer Spaltung analog wie Scillaren A und Proscillaridin A, so dass eine enge strukturelle Verwandtschaft zwischen diesen Glykosidpaaren vermutet werden kann [6].

Neue Informationen über den Bau des Scilliphäosids erhielten wir jetzt aus den NMR.-Spektren: Scilliphäosid (I) zeigt Singulette von 2 angulären Methylgruppen bei 0,57 und 0,98 ppm (je 3 H an C-18 und C-19) sowie ein Dublett bei 1,15 ppm ($J = 6$ Hz), das der Methylgruppe der Rhamnose entspricht. Ein weiteres, bei 5,33 ppm auftretendes Singulett mit Feinstruktur kann dem Vinylproton einer tentativ an C-4 formulierten Kerndoppelbindung zugeordnet werden. Die 3 Protonen des α -Pyronrings liegen bei 6,33 (Dublett, $J = 10$ Hz), 7,50 (schlecht ausgebildetes Dublett, $J = 2$ Hz) und 7,91 ppm (doppeltes Dublett, $J = 2$ Hz, $J = 10$ Hz).

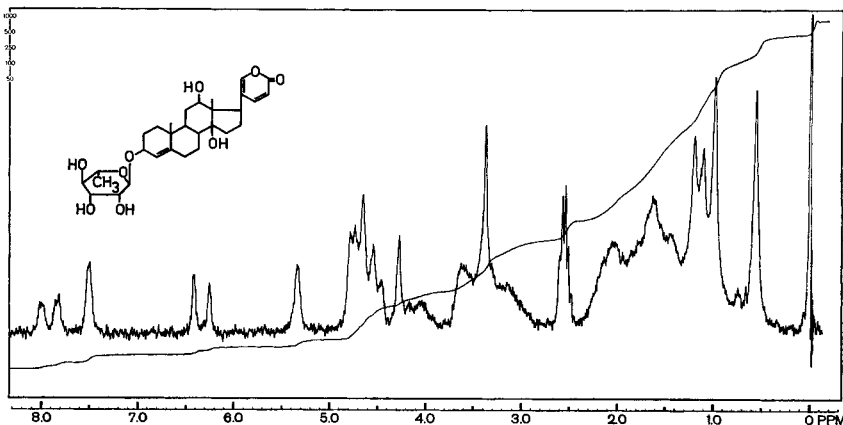
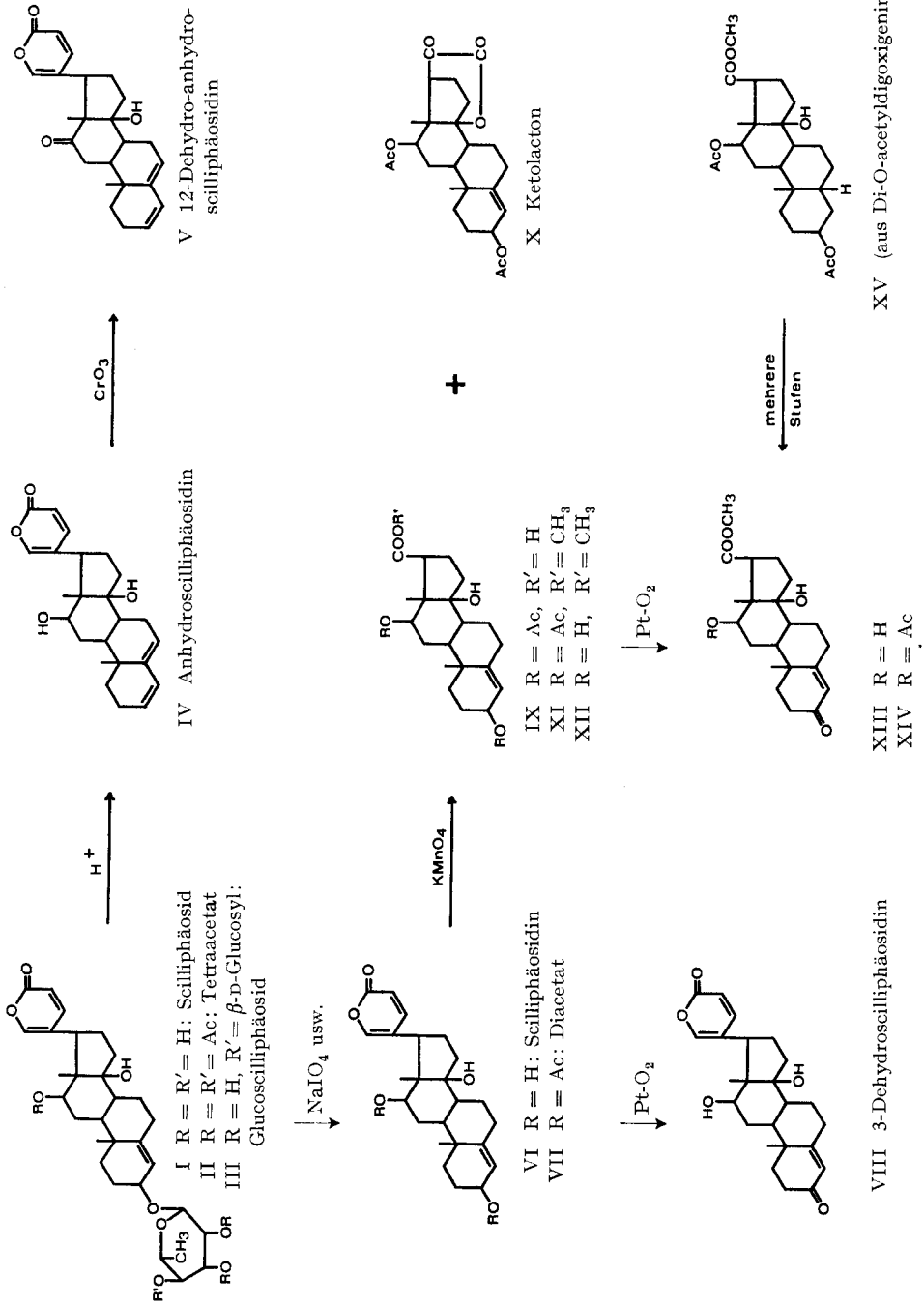


Fig. 1. NMR.-Spektrum von Scilliphäosid (I) in Dimethylsulfoxid

Scilliphäosid liefert mit Essigsäureanhydrid in Pyridin ein Tetra-O-acetylderivat II ($C_{38}H_{50}O_{13}$). Die 4 Acetylgruppen sind durch NMR.-Signale bei 1,94; 2,05; 2,08 und 2,13 ppm belegt. Im IR.-Spektrum von II ist u. a. eine OH-Bande bei 3600 cm^{-1} zu erkennen, die von einer freien, vermutlich an C-14 sitzenden tertiären Alkoholfunktion herrührt. Aus der Bildung des Tetraacetats geht hervor, dass Scilliphäosid im Genenteil noch eine weitere, vorläufig nicht lokalisierte, sekundäre OH-Gruppe ent-



hält. Hinweise für die Lage dieser OH-Funktion sowie der postulierten Kerndoppelbindung lassen sich aus den Spektren und Reaktionen des bereits erwähnten Anhydro-scilliphäosidins (IV) erhalten. UV.-Maxima bei 226 und 234 nm [6] sprechen für das Vorliegen eines $\Delta^{3,5}$ -Steroids, ein weiterer Pik bei 298 nm rührt vom intakten α -Pyronring her. Im NMR. von IV treten dementsprechend neben den üblichen Protonensignalen des Lactonrings die Signale von drei weiteren Vinylprotonen bei 5,57 (2 H, Dublett, $J = 11$ Hz) und 5,95 ppm (1 H, Dublett, $J = 10$ Hz) auf. Die durch Säuren bewirkte Eliminierung der Zuckerkomponente unter Bildung des $\Delta^{8,5}$ -Diens IV ist mit der Annahme einer Allylalkohol-Gruppierung in I und III vereinbar; in analoger Reaktion entsteht aus Scillaren A und Proscillaridin A ebenfalls das entsprechend gebaute Anhydrogenin (= Scillaridin A) [2] [3]. Oxydation von IV mit CrO_3 führt zum Dehydro-anhydroscilliphäosidin (V), dessen UV.-Absorption sich nicht vom Spektrum der Ausgangsverbindung unterscheidet: Die Ketofunktion steht somit nicht in Konjugation zum $\Delta^{3,5}$ -Diensystem; C-2 und C-7 fallen als mögliche Stellungen der sekundären OH-Gruppe ausser Betracht.

Für weitere Abbauersuche schienen uns die Anhydrogenine IV und V weniger geeignet. Da das genuine Aglykon Scilliphäosidin (VI), infolge der strukturell bedingten Säure-Empfindlichkeit der Glykoside I und III, durch übliche Hydrolyse nicht zugänglich war, unterwarfen wir Scilliphäosid (I) einem kombinierten oxydativ-hydrolytischen Abbau¹⁾. Nach Oxydation der im Zuckerteil vorliegenden Glykolgruppierungen mit NaJO_4 in gepuffertem Milieu wurde der gebildete Dialdehyd in Abänderung unserer früheren Vorschrift mit asymmetrischem Dimethylhydrazin umgesetzt. Das als Zwischenprodukt erhaltene Bis-hydrazon wurde anschliessend direkt bei pH 4,9 gespalten. Unter diesen schonenden Reaktionsbedingungen erfolgte eine glatte Hydrolyse des Zuckerbruchstückes, und das gesuchte Scilliphäosidin (VI) liess sich in kristallisierter Form isolieren. Scilliphäosidin, $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$, zeigt im UV. lediglich das Maximum des α -Pyronrings bei 299 nm; kurzwelligere Absorptionsmaxima treten nicht auf. Im IR. (Nujol) liegen die entsprechenden Banden bei 1705, 1640 und 1540 cm^{-1} .

Das NMR.-Spektrum des Scilliphäosidins (Fig. 2) ist mit der postulierten Formel VI vereinbar. Hervorzuheben sind die Singulette der 18- und 19-Methylgruppen (0,57 und 0,97 ppm), das Singulett des an C-4 sitzenden Vinylprotons (5,28 ppm) und die Signale des α -Pyronrings im üblichen Bereich. Das breite Multipllett (1 H) bei 3,80–4,30 ppm rührt vom α -ständigen Proton an C-3 her. Auffallend ist ferner der Signalhaufen (2 H) in der Gegend von 2,80–3,50 ppm²⁾. Die Signale bei 4,25 (1 H,

¹⁾ Der kontrollierte Abbau mit NaIO_4 wurde von BARRY [7] an 1,3-Polysacchariden ausgeführt. Die Oxydationsprodukte konnten nach Überführung in die Phenylhydrazone unter relativ milden Bedingungen gespalten werden. Eine Anwendung des Verfahrens auf Nucleoside ist später von КНУМ und СОНН [8] beschrieben worden. In modifizierter Form benützten wir kürzlich die Methode zur Spaltung säureempfindlicher Lignanglykoside, z.B. von Podorhizol- β -D-glucosid [9]. Inzwischen ist auch der Abbau des Proscillaridins A gelungen. Damit ist Scillarenin ohne die mühsame Gewinnung adaptierter Enzymsysteme [4] zugänglich geworden (siehe Anhang im experimentellen Teil). Bei der im Falle des Scilliphäosids und des Proscillaridins A erfolgenden Spaltung von Dimethylhydrazonen dürften neben hydrolytischen auch oxydative Prozesse ablaufen.

²⁾ Scillarenin weist in diesem Bereich keine Resonanzen auf. Wie später gezeigt wird, stammt der diskutierte Signalhaufen im NMR.-Spektrum des Scilliphäosidins von den α -orientierten Protonen an C-12 und C-17.

Singulett) und 4,58 ppm (2 H, Dublett, $J = 9$ Hz) entsprechen den Wasserstoffatomen von 3 OH-Gruppen; sie verschwinden bei Zugabe von D_2O . Von den Alkohol-funktionen des Scilliphäosidins lassen sich je eine an C-3 und C-14 annehmen, während

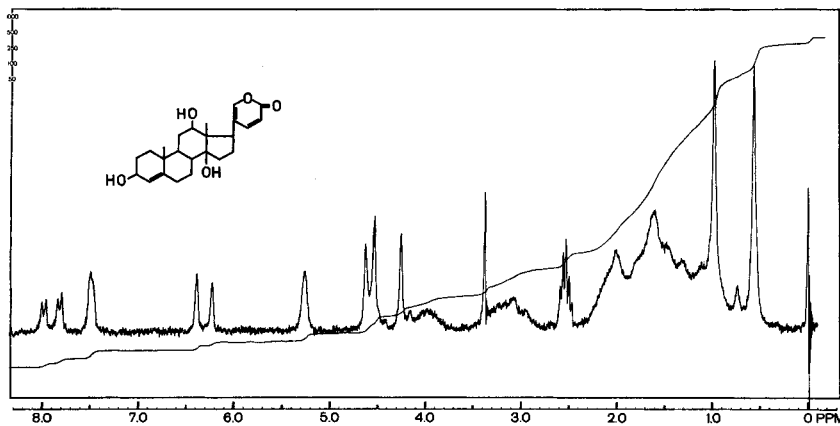


Fig. 2. NMR.-Spektrum von Scilliphäosidin (VI) in Dimethylsulfoxid

die dritte OH-Gruppe noch nicht mit Sicherheit lokalisiert werden kann. Die sekundäre Natur zweier OH-Gruppen ergibt sich aus den NMR.-Spektren des Di-O-acetylscilliphäosidins (VII): durch die Acetylierung werden 2-Protonensignale von VI um ca. 1,2 ppm nach niederen Feldstärken verschoben. Scilliphäosidin (VI) kann mit Sauerstoff und Platin zum 3-Keto- Δ^4 -Derivat VIII dehydriert werden. 3-Dehydroscilliphäosidin (VIII) ist durch ein zusätzliches UV.-Maximum bei 237 nm und im IR. durch eine weitere Carbonylbande bei 1675 cm^{-1} gekennzeichnet. Auch das NMR.-Spektrum steht mit dieser Struktur im Einklang (Verschwinden des Multipletts bei 3,75–4,15 ppm (α H an C-3) und eines OH-Protons). Die Lage der Kerndoppelbindung zwischen C-4 und C-5 im Scilliphäosidin (VI) dürfte damit bewiesen sein. Noch unklar ist die Stellung der freien sekundären OH-Gruppe im Aglykenteil. Indizien lassen sich aus dem Vergleich der NMR.-Spektren, insbesondere aus der chemischen Verschiebung der beiden angulären Methylgruppen gewinnen (Tabelle).

Vergleich der C-18- und C-19-Methylsignale in Dimethylsulfoxid bei 20° (in ppm)

	18-H	19-H
Scilliphäosid (I)	0,57	0,98
Scilliphäosidin (VI)	0,57	0,97
Anhydroscilliphäosidin (IV)	0,58	0,86
3-Dehydroscilliphäosidin (VIII)	0,58	1,12
Tetra-O-acetylscilliphäosid (II)	0,70	1,00
Diacetylscilliphäosidin (VII)	0,68	0,99
Dehydro-anhydroscilliphäosidin (V)	0,87 ³⁾	0,94 ³⁾

³⁾ Die beiden Verschiebungen können nicht mit Sicherheit zugeordnet werden; auf die Schlussfolgerung hat dies keinen Einfluss.

Gegenüber Scilliphäosidin (VI) zeigten die Anhydroverbindung IV und das 3-Dehydroderivat VIII, bei denen eine Deformation des A-Rings bzw. der Ringe A und B vorliegt, eine Verlagerung der C-19-Methylsignale um $-0,11$ bzw. $+0,15$ ppm, während das Singulett der an C-18 sitzenden Protonen wenig beeinflusst wird (Verlagerung um ca. $0,01$ ppm). Umgekehrt ist bei den Acetylverbindungen II und VII eine Verlagerung der (C-18)-Wasserstoffatome nach tieferen Feldern um $0,11$ – $0,13$ ppm festzustellen, während das (C-19)-Methyl nur unbedeutend betroffen wird. Besonders auffallend ist die starke Verlagerung des (C-18)-Methylsignals im Dehydroanhydroscilliphäosidin (V), die einen Betrag von ca. $0,3$ ppm erreicht³⁾. Diese Entschirmungs(«Deshielding»)-Effekte auf die 18-Methylgruppe deuten auf eine räumlich nahe Stellung der diskutierten OH-Gruppe hin, wobei die 12β -Stellung begünstigt werden kann. Die 12β -Anordnung der OH-Gruppe gibt eine Erklärung für die Herkunft des Signalhaufens bei $2,80$ – $3,50$ ppm im NMR.-Spektrum des Scilliphäosidins (vgl. Fussnote 2). Das eine Signal dieses Multipletts stammt vom 12α -Proton, während das andere vom 17α -H herrührt. Die relativ tiefe Resonanzlage des 17α -H ist durch den Entschirmungseffekt der 12β -OH-Gruppe verursacht, da beide Substituenten praktisch 1,3-diaxial zueinander stehen⁴⁾ [10].

Als Beweis für das Vorliegen eines 12β -Hydroxysteroids und zur sicheren Bestimmung der räumlichen Anordnung der bis jetzt nachgewiesenen Strukturelemente verknüpften wir Scilliphäosidin (VI) durch Abbau des α -Pyrone-Rings direkt mit einem bekannten Ätiansäurederivat. Da der oxydative Abbau des Lactonrings nach STEIGER und REICHSTEIN [11] auch bei Δ^4 -Steroiden vom Scilla-Typ ohne Komplikationen verläuft [12], oxydierten wir Di-O-acetylscilliphäosidin mit KMnO_4 in Aceton. Es wurde so ein Gemisch von 73% sauren und 27% neutralen Anteilen erhalten. Aus der Säurefraktion konnte die freie Ätiansäure IX, $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_7$, direkt durch Kristallisation isoliert werden. Methylierung von IX mit Diazomethan lieferte den entsprechenden Methyl ester XI, der im IR., neben den Acetylbanden bei 1730 cm^{-1} , eine durch den Einfluss der 14-Hydroxygruppe nach längeren Wellen verschobene Carbomethoxybande bei 1710 cm^{-1} (Schulter) aufwies [13].

Chromatographie der neutralen Oxydationsprodukte ergab das Ketolacton X, $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7$. Das UV.-Maximum bei 354 nm ($\log \epsilon = 1,62$) und die intensive IR.-Bande bei 1745 cm^{-1} sind für derartige (21 \rightarrow 14)-Lactone charakteristisch [14]. Die Bildung von X ist für das Vorliegen einer (14-OH)-Gruppe, die *cis*-ständig zum Substituenten an C-17 angeordnet sein muss, beweisend.

Durch alkalische Verseifung der Diacetoxyssäure IX oder ihres Methyl esters XI und Nachmethylierung resultierte die Trihydroxyverbindung XII, die im IR. nur noch eine Esterbande bei 1702 cm^{-1} aufweist. Im NMR.-Spektrum sind die Singulette der beiden angulären Methyle, der CH_3O -Gruppe und des Vinylprotons an C-4 sowie Signale der gegen D_2O austauschbaren Protonen von 3 OH-Gruppen wegweisend für die Konstitution XII. Selektive Dehydrierung von XII mit Sauerstoff und Platin lieferte die ungesättigte 3-Dehydroverbindung XIII, $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$, vom Smp. 197 – 198° ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -130^\circ$ in Chloroform. Die 3-Keto- Δ^4 -Gruppierung wird durch die UV.-Absorptionen bei 238 nm ($\log \epsilon = 4,18$) und 310 nm ($\log \epsilon = 1,79$) sowie durch IR.-Banden bei 1670 cm^{-1} und 1618 cm^{-1} belegt. Zur weiteren Charakterisierung wurde aus

⁴⁾ Dieser Entschirmungseffekt des 12β -Hydroxyls ist auch beim Digoxigenin zu beobachten.

XIII das Monoacetylderivat XIV bereitet. Der Hydroxyester XIII entsprach erwartungsgemäss im Smp. und in der optischen Drehung dem 3-Oxo-12 β ,14 β -dihydroxy-ätia-4-en-säure-methylester (XIII), einem erstmals von JUSLÉN und Mitarb. beschriebenen Abbauprodukt des β -Antiarins bzw. Antiosids [15]. Zum direkten Vergleich stellten wir die Präparate XIII und XIV durch Teilsynthese nach von EUW und REICHSTEIN [16] her; als Ausgangsmaterial diente der durch oxydativen Abbau von Digoxigenin leicht zugängliche 3 β ,12 β -Diacetoxy-ester XV [17]. Die Identität der partialsynthetischen Präparate mit den aus Scilliphäosidin gewonnenen Ätiansäureestern XIII und XIV liess sich mit den üblichen Kriterien eindeutig bestätigen (IR.-Spektren Fig. 3).

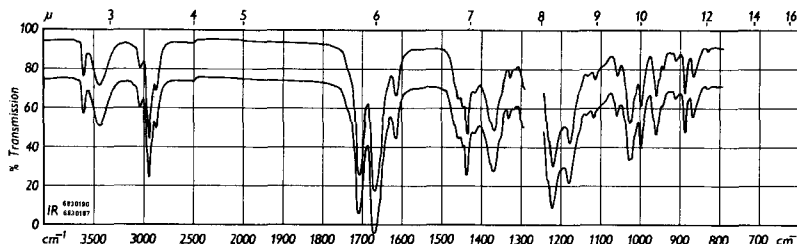


Fig. 3. IR.-Spektren von 3-Oxo-12 β ,14 β -dihydroxyätia-4-en-methylester (XIII) in CH_2Cl_2

obere Kurve: XIII aus Digoxigenin bzw. XV
untere Kurve: XIII aus Scilliphäosidin (VI)

Mit diesen Korrelationen ist die Struktur des Scilliphäosidins im Sinne der Formel VI bewiesen.

Scilliphäosid (I), dessen L-Rhamnose-Einheit nach früheren Befunden [6] α -glykosidisch mit dem Aglykon verknüpft ist, kann somit auch als 12 β -Hydroxyproscillaridin A bezeichnet werden; Glucoscilliphäosid (III) ist entsprechend als 12 β -Hydroxyscillaren A zu formulieren.

Nicht gesichert ist nur noch die an C-4 der L-Rhamnose angenommene Verknüpfung der D-Glucose in der Zuckerkomponente (= Scillabiose) des Glucoscilliphäosids (III). Hingegen ist die β -Konfiguration dieser Glucosebindung schon früher abgeleitet worden [6].

Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von **S. Wagner** und **R. Kunckler**

Allgemeines. Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. – Die Dünnschichtchromatographien wurden auf Kieselgel-G-Platten mit 15 cm Laufstrecke des Fliessmittels ausgeführt; Sichtbarmachung durch Besprühen mit einer Lösung von 0,2% Cer(IV)-sulfat in 50-proz. H_2SO_4 und Erwärmen auf 110–130° bis zum Erscheinen der Flecke. Die präparativen Chromatographien erfolgten an Kieselgel MERCK, Korngrösse 0,05–0,2 mm.

Die UV.-Spektren wurden auf einem BECKMAN-Spektrometer, Mod. DK-2, bestimmt. Die Wellenlängen der Absorptionsaxima sind in nm angegeben. – Die IR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrometer, Mod. 21 mit Gitter, aufgenommen; ν_{max} sind in cm^{-1} angegeben. – Die NMR.-Spektron wurden auf einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 MHz in Dimethylsulfid- d_6 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben, bezogen auf Tetramethylsilan als internem Standard ($\delta_{\text{TMS}} = 0$). Die Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben. s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett.

Abkürzungen: DC = Dünnschichtchromatographie (-gramm), Flm. = Fließmittel, Ae = Äther, An = Aceton, Chf = Chloroform, MeOH = Methanol.

Scilliphäosid (I). Ein nach früheren Angaben [5] gewonnenes Präparat wurde mehrmals aus MeOH umkristallisiert: farblose Blättchen vom Smp. 247–250°; $[\alpha]_D^{25} = -73,6^\circ$ ($c = 0,530$ in MeOH)⁵). LIEBERMANN-Reaktion: rosa-kupferrot-olive. – UV. (MeOH): 298 nm ($\log \epsilon = 3,77$). – NMR.: siehe Fig.1.

$C_{30}H_{42}O_9$ (546,66) Ber. C 65,9 H 7,7 O 26,3% Gef. C 65,9 H 7,5 O 26,1%

Tetra-O-acetylscilliphäosid (II). Eine Lösung von 400 mg Scilliphäosid (I) in 8 ml abs. Pyridin und 8 ml Essigsäureanhydrid wurde 17 Std. bei 20° gehalten und anschliessend 1 Std. auf 60° erwärmt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum nahm man das Reaktionsprodukt in Chf auf und schüttelte mit gesättigter $KHCO_3$ -Lösung und Wasser aus. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chf-Phase wurde eingedampft und der Rückstand durch Kristallisation aus An-Ae oder durch Chromatographie gereinigt. Aus An-Ae farblose Kristalle vom Smp. 204–206°; $[\alpha]_D^{20} = -33,3^\circ$ ($c = 0,827$ in Chf). – UV. (MeOH): 297 nm ($\log \epsilon = 3,77$). – IR. (CH_2Cl_2): 3675, 3600 (OH), 1742 (Acetat), 1710, 1640 (Lactonring).

$C_{38}H_{50}O_{13}$ (714,81) Ber. C 63,9 H 7,1 O 29,1% Gef. C 63,7 H 6,8 O 29,1%

Anhydroscilliphäosidin (IV). Durch saure Hydrolyse wie früher beschrieben [6] aus Scilliphäosid hergestellt. Farblose Prismen aus An-Ac vom Smp. 218–222°; $[\alpha]_D^{20} = -41,2^\circ$ ($c = 0,630$ in An)⁶). – UV. (MeOH): 225,5 (4,38), 233 (4,37), 241,5 (4,16), 298 (3,77) nm ($\log \epsilon$). – IR. (CH_2Cl_2): 3875, 3600 (OH), 1710, 1635 (α -Pyron). – NMR.: 7,92 (1 H, doppeltes d , $J = 9,5$ Hz und 2 Hz) H C-22; 7,50 (1 H, breites s , $J = ca. 2$ Hz) H C-21; 6,32 (1 H, d , $J = 9,5$ Hz) H C-23; 2,80–3,50 (2 H, Signalhaufen) H C-3 α und H C-17 α ; 0,86 (3 H, s) CH_3 -19; 0,58 (3 H, s) CH_3 -18.

$C_{24}H_{30}O_4$ (382,50) Ber. C 75,4 H 7,9 O 16,7% Gef. C 75,2 H 7,8 O 17,2%

12-Dehydro-anhydroscilliphäosidin (V). 600 mg Anhydroscilliphäosidin (IV) wurden unter Erwärmen in 30 ml An gelöst, dann auf 0° abgekühlt und unter Schütteln 1 ml JONES-Reagens [18] zugepfropft. Nach 90minütigem Stehen bei 0° versetzte man mit 50 ml Wasser und 1 Spatelspitze Natriumacetat. Zur Entfernung des An konzentrierte man die Lösung im Vakuum bei 60° und schüttelte die anfallende wässrige Suspension mit Chf aus. Die Chf-Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (561 mg) chromatographierte man an 50 g Kieselgel. Chf + 1% MeOH lieferte zuerst Nebenprodukte und dann 177 mg einheitliches Oxydationsprodukt V. Aus MeOH farblose Kristalle vom Smp. 194–208°. – UV. (MeOH): 226,5 (4,38), 233,5 (4,37), 242 (4,15), 298 (3,78) nm ($\log \epsilon$). – IR. (CH_2Cl_2): 3600 (OH), 1725, 1640 (α -Pyronring), 1705 (6-Ringketon). – NMR.: 7,85 (1 H, doppeltes d , $J = 10$ Hz und 2,5 Hz) H C-22; 7,55 (1 H, breites s , $J = ca. 2$ Hz) H C-21; 6,32 (1 H, d , $J = 9,5$ Hz) H C-23; 5,95 (1 H, d , $J = 10$ Hz) und 5,58 (2 H, d , $J = 11$ Hz) Vinyl-H an C-3, C-4 und C-6; 3,75–4,2 (1 H, m) H C-11 β (?); 0,94 (3 H, s) CH_3 -19; 0,87 (3 H, s) CH_3 -18.

$C_{24}H_{28}O_3$ (380,49) Ber. C 75,7 H 7,6 O 16,8% Gef. C 75,7 H 7,4 O 16,6%

Scilliphäosidin (VI). Zu einer filtrierten Lösung von 4,3 g $NaIO_4$ und 6 g Natriumacetat-trihydrat in 60 ml Essigsäure-Wasser-(1:1) gab man unter Rühren bei 20° 2,75 g pulverisiertes Scilliphäosid (I) zu. Die Temperatur der Reaktionslösung stieg dabei vorübergehend auf +30° an, und es schied sich ein kristalliner Niederschlag ab. Nach 4std. Rühren verdünnte man mit 250 ml Wasser und extrahierte die Reaktionslösung mehrmals mit je 100 ml Chf-Isopropanol-(4:1). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2proz. $KHCO_3$ -Lösung und dann mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das rohe Oxydationsprodukt (2,6 g) gab man zu einer vorgelegten Lösung von 2,3 ml *asym.* Dimethylhydrazin in 20 ml Isopropanol und 5 ml Wasser, deren pH-Wert durch Zufügen von 15,7 ml 2N H_2SO_4 auf ca. 4 eingestellt wurde. Die anfänglich farblose Lösung wurde beim Rühren bei 20° allmählich gelb, und der pH-Wert sank auf 2,8–2,9 ab. (Ein weiteres Abfallen des pH-Wertes wird durch Zugabe von Natriumacetat-trihydrat verhindert.) Nach 2std. Reaktion versetzte man mit ca. 1,7 g Natriumacetat-trihydrat, wobei der pH-Wert auf ca. 4,9 anstieg, und erwärmte jetzt die Reaktionslösung zur Hydrolyse 1 Std. unter

⁵) Früher wurde gefunden: Smp. 246–249° bzw. 249–252°; $[\alpha]_D^{20} = -73,9^\circ$ ($c = 0,426$ in MeOH) [5] [6].

⁶) Früher gefundene Werte: Smp. 230–236°; $[\alpha]_D^{20} = -40,0^\circ$ ($c = 0,871$ in An).

Rückfluss. Der pH-Wert wurde dabei laufend kontrolliert und wenn nötig durch weitere Zugaben von Natriumacetat konstant gehalten. Nach dem Abkühlen gab man 200 ml Chf und 100 ml Wasser zu, wobei ein Teil des gebildeten Aglykons ausfiel (293 mg Kristalle). Nach dem Abfiltrieren und Trennen der Schichten wurde die organische Phase mit 20 ml Isopropanol versetzt und mit 100 ml Wasser, zweimal mit je 100 ml 0,5N H_2SO_4 , dann mit 100 ml 2proz. $KHCO_3$ -Lösung und zum Schluss 3mal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase trocknete man über Na_2SO_4 und verdampfte die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand (1,064 g) und die abgetrennte rohe Aglykonfraktion (293 mg) wurden vereinigt und an 200 g Kieselgel chromatographiert. Chf + 5% MeOH eluierte zuerst rotbraune ölige Fraktionen (verworfen) und anschliessend 980 mg DC-einheitliches Scilliphäosidin (VI) (Flm.: Chf + 6% MeOH bzw. Essigester trocken oder wassergesättigt). Mehrmaliges Umkristallisieren aus Chf-MeOH-(9:1) lieferte farblose Rauten vom Smp. 257–264°; aus reinem MeOH Rauten vom Smp. 274–279°; $[\alpha]_D^{22} = -2,8^\circ$ ($c = 0,526$ in MeOH). – UV. (MeOH): 298,5 ($\log \epsilon = 3,78$). – IR. (Nujol): 3500, 3400 (OH); 1705, 1640 (Lactonring). – NMR.: siehe Fig. 2.

$C_{24}H_{32}O_5$ (400,52) Ber. C 72,0 H 8,1 O 20,0% Gef. C 71,7 H 8,3 O 19,8%

Di-O-acetylscilliphäosidin (VII). Eine Lösung von 165 mg Scilliphäosidin in 2 ml abs. Pyridin wurde mit 1,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 17 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach dem Eindampfen der Lösungsmittel nahm man den Rückstand in 15 ml Chf auf und schüttelte mehrmals mit Wasser aus. Die Chf-Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und ergab nach Eindampfen 215 mg rohes Acetat. Mehrmalige Umkristallisation aus MeOH lieferte farblose prismatische Nadeln vom Smp. 258–259°; $[\alpha]_D^{22} = +2,9^\circ$ ($c = 0,515$ in MeOH); $[\alpha]_D^{24} = +28,3^\circ$ ($c = 0,530$ in Chf). – UV. (MeOH): 297 ($\log \epsilon = 3,77$). – IR. (Nujol): 3490 (OH), 1740, 1630 (α -Pyronring), 1690, 1245 (Acetat). – NMR.: 6,2–8,0 (3 H) α -Pyronring; 5,0–5,3 (2 H, *m*) H C-4 und H C-3 α ; 4,3 bis 4,7 (1 H, *m*) H C-12 α ; 0,99 (3 H, *s*) CH_3 -19; 0,68 (3 H, *s*) CH_3 -18.

$C_{28}H_{36}O_7$ (484,59) Ber. C 69,4 H 7,5 O 23,1% Gef. C 69,2 H 7,6 O 23,4%

3-Dehydroscilliphäosidin (VIII). 160 mg Scilliphäosidin, gelöst in 60 ml An, wurden mit Platinkatalysator (hergestellt durch Hydrieren von 75 mg PtO_2 , H_2O in 15 ml Wasser) während 22 Std. in reiner Sauerstoffatmosphäre geschüttelt. Die Kontrolle im DC (Flm.: Chf + 10% MeOH) zeigte nach dieser Zeit kein Ausgangsmaterial mehr. Die vom Katalysator abfiltrierte farblose Lösung dampfte man im Vakuum ein. Der Rückstand (155 mg) lieferte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus MeOH 63 mg reines 3-Dehydroscilliphäosidin (VIII). Farblose Blättchen vom Smp. 254–258° (letzte Reste bis 260° zers.); $[\alpha]_D^{22} = +56,4^\circ$ ($c = 0,540$ in MeOH). – UV. (MeOH): 237 ($\log \epsilon = 4,27$) und 297,5 ($\log \epsilon = 3,80$). – IR. (CH_2Cl_2): 3680, 3600 (OH), 1722, 1640 (α -Pyronring), 1675, 1620 (α, β -ungesättigtes Keton). – NMR.: 6,2–8,0 (3 H) α -Pyronring; 5,68 (1 H, *s*) H C-4; 2,8–3,5 (2 H, *m*) H C-12 α und H C-17 α ; 1,12 (3 H, *s*) CH_3 -19; 0,58 (3 H, *s*) CH_3 -18.

$C_{24}H_{30}O_5$ (398,50) Ber. C 72,3 H 7,6 O 20,1% Gef. C 72,3 H 7,3 O 19,7%

KMnO₄-Abbau von Di-O-acetylscilliphäosidin (VII). 2,25 g Di-O-acetylscilliphäosidin (VII) wurden in 135 ml heissem An gelöst und nach Abkühlen bei +3° unter kräftigem Vibrieren mit 2,25 g feinstgepulvertem $KMnO_4$ versetzt. Nach 2 Std. gab man noch 1,35 g Permanganat und nach weiteren 2 Std. erneut 0,54 g $KMnO_4$ zu (DC-Kontrolle, Flm.: Chf + 1% MeOH). Nach total 6std. Reaktionsdauer dampfte man im Vakuum bei 20–25° ein, versetzte mit 70 ml eiskaltem Wasser und stellte anschliessend mit vorgekühlter 2N H_2SO_4 kongosauer. Die Suspension extrahierte man 5mal mit je 150 ml Chf. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen Chf-Phasen lieferten nach Trocknung über Na_2SO_4 2,0 g Rückstand. Zur Abtrennung der Säuren wurden die Oxydationsprodukte in 195 ml Chf-Ae-(1:2) aufgenommen und mehrmals mit eiskalter 2N Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die Sodauszüge wurden sofort mit 2N H_2SO_4 angesäuert und erschöpfend mit Chf extrahiert. Die vereinigten, neutral gewaschenen Chf-Auszüge lieferten 1,22 g Säurefraktion. Die Chf-Ae-Phase ergab nach Eindampfen 0,48 g Neutralstoff.

3 β ,12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-ätia-4-en-säure (IX). 1,22 g Säurefraktion aus der $KMnO_4$ -Oxydation wurden aus MeOH umkristallisiert und lieferten 0,587 g farblose Blättchen vom Smp. 226–228°. (DC, Flm.: Chf-MeOH-Wasser-75:20:4); $[\alpha]_D^{22} = +30,7^\circ$ ($c = 0,505$ in Chf). – IR. (Nujol): 3325 (OH), 1745 (Acetat), 1695 (COOH).

$C_{24}H_{34}O_7$ (434,53) Ber. C 66,3 H 7,9 O 25,8% Gef. C 66,5 H 7,7 O 25,8%

3 β , 12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-ätia-4-en-säure-methylester (XI). Zu einer Probe (120 mg) freier Säure IX in 8 ml MeOH und 2 ml abs. Chf wurde bei 0° ätherische Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung zudestilliert. Nach 30minütigem Stehen wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Ac-Pentan kristallisiert. Der Methylester XI bildete farblose Prismen vom Smp. 114–115°; $[\alpha]_D^{23} = +53,6^\circ$ ($c = 0,550$ in Chf). – IR. (CH₂Cl₂): 3450 (OH), 1730 (Acetatbanden), 1710 (Schulter, Methylester).

C₂₅H₃₆O₇ (448,56) Ber. C 66,9 H 8,1 O 25,0% Gef. C 66,8 H 7,8 O 25,4%

3 β , 12 β -Diacetoxy-14-hydroxy-20-keto-14 β -pregnen-(4)-21-säurelacton-(21 \rightarrow 14) (X). 480 mg Neutralteil aus obigem KMnO₄-Abbau wurden an 60 g Kieselgel chromatographiert. Mit Chf wurden 306 mg weitgehend einheitliches Ketolacton X eluiert. Umkristallisation aus Ae ergab farblose Blättchen vom Smp. 223–226°; $[\alpha]_D^{23} = -22,3^\circ$ ($c = 0,538$ in Chf). DC, Flm.: Chf-Benzol-(9:1). – UV. (MeOH): 354 ($\log \epsilon = 1,62$). – IR. (CH₂Cl₂): 1745 (breit, Estergruppen).

C₂₅H₃₂O₇ (444,52) Ber. C 67,5 H 7,3 O 25,2% Gef. C 67,6 H 7,4 O 25,0%

3 β , 12 β , 14 β -Trihydroxy-ätia-4-en-säure-methylester (XII). 240 mg krist. *3 β , 12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-ätia-4-en-säure (IX)*, gelöst in 24 ml MeOH, wurden mit 320 mg KOH in 6,4 ml Wasser während 75 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann verdünnte man mit 16 ml Wasser, kühlte auf +1° ab und tropfte 0,5N HCl bis zur knapp kongosauren Reaktion (pH der Lösung 4,0) zu. Zur Entfernung des MeOH engte man die Reaktionslösung bei einer Badtemperatur von 24° stark ein, wobei sich Kristalle abschieden. Das Konzentrat (ca. 30 ml) wurde 3mal mit je 80 ml Chf-Isopropanol-(9:1) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 15 ml Wasser gewaschen, durch Na₂SO₄ filtriert und eingedampft. Den kristallisierten Rückstand (195 mg) nahm man in 15 ml MeOH auf und destillierte bei 0° frisch hergestellte ätherische Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung zu. Nach 30 Min. Stehen wurden die Lösungsmittel abgedampft und der rohe Ester durch zweimaliges Kristallisieren aus An-Ae gereinigt. 131 mg farblose Nadelchen vom Smp. 188–189°; $[\alpha]_D^{22} = +70,0^\circ$ ($c = 0,535$ in Chf). (DC, Flm.: Chf + 5% MeOH). – IR. (CH₂Cl₂): 3600, 3450 (OH), 1710 (Carbomethoxy), 1655 (Δ^4). – NMR.: 5,22 (1 H, s) H C-4; 3,61 (3 H, s) COOCH₃; 2,8–3,5 (2 H, m) H C-12 α und H C-17 α ; 0,97 (3 H, s) CH₃-19; 0,79 (3 H, s) CH₃-18.

C₂₁H₃₂O₅ (364,48) Ber. C 69,2 H 8,8 O 21,9% Gef. C 69,6 H 8,9 O 21,9%

3-Oxo-12 β , 14 β -dihydroxy-ätia-4-en-säure-methylester (XIII). 100 mg *3 β , 12 β , 14 β -Trihydroxy-ätia-4-en-säure-methylester (XII)* in 40 ml An und 10 ml Wasser wurden mit vorhydriertem Platinkatalysator (aus 60 mg PtO₂, H₂O) 26 Std. über reinem Sauerstoff geschüttelt (DC-Kontrolle, Flm.: Chf + 6% MeOH). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Ae-An kristallisiert. Farblose Prismen vom Smp. 197–198°; $[\alpha]_D^{23} = +130,0^\circ$ ($c = 0,519$ in Chf)⁷⁾. Der Misch-Smp. mit einem nach von EUW & REICHSTEIN [16] aus Digoxigenin hergestellten Präparat zeigte keine Depression; Rf-Werte in verschiedenen Systemen waren gleich. – IR. (CH₂Cl₂): siehe Fig. 3. – UV. (MeOH): 238,5 ($\log \epsilon = 4,18$), 310 ($\log \epsilon = 1,79$).

C₂₁H₃₀O₅ (362,47) Ber. C 69,6 H 8,3 O 22,1% Gef. C 69,4 H 7,9 O 22,4%

3-Oxo-12 β -acetoxy-14 β -hydroxy-ätia-4-en-säure-methylester (XIV). Eine Lösung von 45 mg *12 β -Hydroxyester XIII* in 0,45 ml abs. Pyridin wurde unter Feuchtigkeitsausschluss mit 0,6 ml Essigsäureanhydrid 18 Std. bei 25–30° stehengelassen. Man dampfte im Vakuum ein und nahm den Rückstand in 5 ml Chf auf. Nach mehrmaligem Waschen mit Wasser wurde die Chf-Phase über Na₂SO₄ getrocknet und verdampft. Das anfallende rohe Acetat chromatographierte man an 25 g Kieselgel mit Essigester-Cyclohexan-(1:1) als Elutionsmittel. Die einheitlichen Fraktionen wurden aus Ae-Pentan umkristallisiert und lieferten 24 mg farblose Prismen vom Smp. 144–145°; $[\alpha]_D^{23} = +139,6^\circ$ ($c = 0,558$ in Chf)⁸⁾. Misch-Smp. mit einem nach [16] aus Digoxigenin herge-

⁷⁾ JUSLÉN und Mitarb. [15] gaben für XIII an: Smp. 203–209°; $[\alpha]_D^{20} = +134,8^\circ$ ($c = 0,76$ in Chf). VON EUW & REICHSTEIN [16] fanden Smp. 201–203/207°; $[\alpha]_D^{20} = +131,0^\circ$ ($c = 1$ in Chf). Unser nach den zit. Autoren [16] hergestelltes Präparat zeigte Smp. 199–201°; $[\alpha]_D^{23} = +134,9^\circ$ ($c = 0,541$ in Chf).

⁸⁾ Für XIV gaben VON EUW & REICHSTEIN [16] an: Smp. 144–145°; $[\alpha]_D^{24} = +138,8^\circ$ ($c = 0,1$ in Chf). – UV. (Alkohol): 238 ($\log \epsilon = 4,24$) und 300 ($\log \epsilon = 1,83$). Das von uns hergestellte Präparat schmolz bei 144–145°; $[\alpha]_D^{23} = +140,0^\circ$ ($c = 0,525$ in Chf).

stellten Vergleichspräparat ohne Depression; die Rf-Werte in verschiedenen Systemen waren gleich. – IR. (CH_2Cl_2): 3450 (OH), 1735 (Acetyl), 1710 (Carbomethoxy), 1670 (α, β -ungesättigtes Keton).

Anhang. – *Scillarenin aus Proscillaridin A.* Eine Lösung von 4,28 g Natriumperjodat und 5 g Natriumacetat-trihydrat in 50 ml 50proz. Essigsäure versetzte man unter Rühren bei 24° mit 2,65 g Proscillaridin A, wobei nach wenigen Minuten unter leichtem Erwärmen ein weisser Niederschlag auskristallisierte. Die mittels DC (Flm.: wassergesättigter Essigester oder Chf + 6% MeOH) verfolgte Oxydation war nach ca. 4 Std. beendet. Man verdünnte mit 250 ml Wasser und extrahierte 3mal mit je 100 ml Methylenchlorid. Die vereinigten, mit 2proz. KHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschenen organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2,63 g), der sich nach DC aus zwei Hauptprodukten zusammensetzte, wurde unter Rühren zu einer vorgelegten Lösung von 2,3 ml *asym.* Dimethylhydrazin in 20 ml Isopropanol gegeben, deren Acidität mit 2N H_2SO_4 (ca. 15,5 ml) auf pH 4 eingestellt worden war. Während der Reaktion fiel der pH-Wert auf 3,0; ein weiteres Absinken wurde durch Zugabe von krist. Natriumacetat-trihydrat verhindert. Die DC-Kontrolle (Flm.: Chf + 6% MeOH) bzw. Essigester wassergesättigt oder trocken) zeigte, dass die Hydrazonbildung nach ca. 1,5 Std. beendet war. Durch Zugabe von ca. 2 g Natriumacetat-trihydrat wurde nun der pH-Wert auf 4,8 gebracht und anschliessend die Reaktionslösung zur Hydrolyse unter Rückfluss 80 Min. erwärmt. Der pH-Wert wurde dabei laufend kontrolliert und wenn nötig durch weitere Zugaben von Natriumacetat konstant gehalten. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 200 ml Chf und trennte die beiden Schichten. Die Chf-Phase wurde mit Wasser, 0,5N Schwefelsäure, 2proz. KHCO_3 -Lösung und zum Schluss erneut mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (2,0 g) chromatographierte man an 200 g Kieselgel, wobei mit trockenem Essigester 1,12 g rohes Scillarenin eluiert wurde. Nachchromatographie (an 200 g Kieselgel) mit Chf + 4% MeOH als Elutionsmittel lieferte ein einheitliches Präparat, das noch schwach gelb gefärbt war (DC, Flm.: Essigester trocken). Nach Kohlenbehandlung in Chf-MeOH wurden 980 mg farbloses Scillarenin gewonnen. Umkristallisation aus Chf und aus MeOH ergab weisse Polyeder (764 mg) vom Smp. 238–246°; $[\alpha]_D^{25} = -19,3^\circ$ ($c = 0,545$ in MeOH)⁹. Die Laufstrecken im DC in verschiedenen Systemen auf Kieselgel- und Alox-F-Platten waren gleich wie diejenigen eines authentischen Vergleichspräparates [4] [19]. – IR. (Nujol): 3450 (OH), 1705, 1630 (α -Pyroneering); identisch mit IR.-Spektrum eines Testpräparates⁹.

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (384,52) Ber. C 75,0 H 8,4 O 16,6% Gef. C 74,9 H 8,4 O 16,1%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 54. Mitt.: A. VON WARTBURG, Helv. 49, 30 (1966).
- [2] A. STOLL, E. SUTER, W. KREIS, B. B. BUSSEMAKER & A. HOFMANN, Helv. 16, 703 (1933).
- [3] A. STOLL, A. HOFMANN & A. HELFENSTEIN, Helv. 18, 644 (1935); A. STOLL & J. RENZ, Helv. 24, 1380 (1941).
- [4] A. STOLL, J. RENZ & A. BRACK, Helv. 34, 2301 (1951); 35, 1934 (1952).
- [5] A. STOLL & W. KREIS, Helv. 34, 1431 (1951).
- [6] A. STOLL, W. KREIS & A. VON WARTBURG, Helv. 35, 2495 (1952).
- [7] V. C. BARRY, Nature 152, 537 (1943).
- [8] J. X. KHYM & E. W. COHN, J. Amer. chem. Soc. 82, 6380 (1960); R. D. GUTHRIE, Advances in Carbohydrate Chemistry 16, 105 (1961).
- [9] M. KUHN & A. VON WARTBURG, Helv. 50, 1546 (1967).
- [10] T. OKOMOTO & Y. KAWAZOE, Chem. pharmaceut. Bull. Japan 11, 643 (1963); A. C. HUITRIC, J. B. CARR & W. F. TRAGER, J. pharmaceut. Sci. 55, 211 (1966).
- [11] M. STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. 21, 828 (1938); K. MEYER, Helv. 32, 1238 (1949).
- [12] A. VON WARTBURG & J. RENZ, Helv. 42, 1643 (1959); A. VON WARTBURG, Helv. 43, 686 (1960).
- [13] H. KÜNDIG-HEGEDÜS & O. SCHINDLER, Helv. 39, 904 (1956); W. SCHLEGEL & CH. TAMM, Helv. 40, 160 (1957).

⁹ Für Scillarenin wurde früher gefunden: Smp. 214–234° (aus MeOH-Wasser); $[\alpha]_D^{20} = -16,5^\circ$ (in MeOH) [4] bzw. $[\alpha]_D^{20} = -20,3^\circ$ (in MeOH) [19].

- [14] H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1721 (1955).
 [15] C. JUSLÉN, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **45**, 2285 (1962).
 [16] J. VON EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **46**, 142 (1963).
 [17] D. A. H. TAYLOR, *J. chem. Soc.* **1953**, 3325; S. PATAKI, K. MEYER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **36**, 1295 (1953).
 [18] A. BOWERS, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES & A. J. LEMIN, *J. chem. Soc.* **1953**, 2548, 2555.
 [19] A. VON WARTBURG, *Helv.* **47**, 1228 (1964).

147. Säurekatalysierte Isomerisierung von α, β -Cyclopropyl-oxiranen

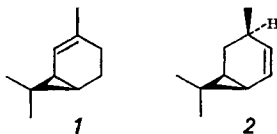
von G. Ohloff und W. Giersch

FIRMENICH & CIE, Laboratoire d'Etudes de Procédés, La Plaine-Genève

(18. VI. 68)

Summary. Using the epoxy-carane derivatives **3** and **6**, the behaviour of α, β -epoxycyclopropyl compounds in the presence of acids has been examined and the main reaction products elucidated. Proposals for the reaction mechanism are made.

Vinylcyclopropyl-Verbindungen neigen unter der Einwirkung von Persäure zu molekularen Umlagerungen. So liefert das tricyclische Sesquiterpen α -Gurjunen direkt ein bicyclisches 1,5-Diol, ohne dass man ein Epoxy-Derivat zu isolieren vermochte [1]. Die analoge Reaktion an entsprechenden Bicyclo[3.1.0]hexan-Derivaten stellt einen wesentlichen Schritt zum Prostaglandin dar [2] [3]. Aus kurzen Notizen ist weiterhin ein ähnliches Verhalten von (+)- Δ^4 -Caren (**1**)¹⁾ bekannt geworden [4] [5], obgleich man auch das Epoxid **3** in reiner Form gefasst haben will [6]. Allerdings liefert (+)-*trans*-3-Hydroxymethyl- Δ^4 -caren [7] ebenso wie (+)-*trans*-3-Acetyl- Δ^4 -caren [8] jeweils ein stabiles Epoxid [9]. Ebenso stellt das (-)-*trans*-2,3-Epoxy-*cis*-caran (**6**) das Hauptprodukt der Epoxidation des (-)-*cis*- Δ^2 -Carens (**2**)¹⁾ dar [4] [10]. Umlagerungen konnte man ebenfalls nicht während der Behandlung der Chrysanthemum-säure mit Persäure beobachten. Während die *cis*-Verbindung gegenüber Monoperphthalsäure vollständig resistent sein soll, liefert sein Stereoisomeres in 21-proz. Ausbeute ein kristallisiertes Epoxy-Derivat [11].



¹⁾ *Anmerkung der Redaktion.* Auf Wunsch der Verfasser wurde aus historischen Gründen und um den Vergleich mit früheren Veröffentlichungen zu erleichtern eine ältere Bezifferung des Carangerüsts beibehalten. Nach den jetzt gültigen IUPAC-Regeln ist die korrekte Bezifferung des Carans wie nebenstehend angegeben. Danach wäre Verbindung **1** als Δ^2 -Caren und Verbindung **2** als *cis*- Δ^4 -Caren zu bezeichnen. Analoge Umbezifferungen wären für alle von **1** und **2** abgeleiteten Verbindungen mit dem Carangerüst vorzunehmen.

