

# ÜBER DIGITANOLGLYKOSIDE—X<sup>1</sup>

## ZUR KONSTITUTION DES DIGINIGENINS UND DIGIFOLEGENINS

R. TSCHESCHE und G. BRÜGMANN  
Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received 8 February 1964)

**Zusammenfassung**—Die von Shoppee auf Grund physikalischer Messungen geänderten Strukturvorschläge für Diginigenin und Digifologenin sind mit eigenen Ergebnissen vereinbar, jedoch liess sich die behauptete Öffnung des in diesen Aglykonen vorliegenden Ätherringes durch LiAlH<sub>4</sub> nicht bestätigen.

**Abstract**—The new structures of diginigenin and digifologenin proposed by Shoppee and based on physical measurements are consistent with our observations. The cleavage, by LiAlH<sub>4</sub>, of the ether ring present in these aglycones, previously claimed could not be verified.

SHOPPEE *et al.* haben für das in Digitalisarten vorkommende Diginin unter Heranziehung chemischer Befunde<sup>2</sup> und moderner physikalischer Methoden die Struktur I vorgeschlagen.<sup>3</sup> Die entsprechende Untersuchung des gleichfalls aus Digitalisblättern durch Tschesche *et al.*<sup>4</sup> isolierten Digifoleins führte zur Sicherung der von diesen schon vorgeschlagenen 2 $\beta$ -Hydroxy-diginin-Struktur<sup>5</sup> und damit zur Formel II für Digifolein.<sup>6</sup>

Die Angaben von Shoppee über die NMR-Spektrum der beiden Glykoside können wir bestätigen. Die von uns durchgeführten Messungen des Circular dichroismus in Dioxan (Digifolein:  $\lambda_{\max} = 316 \text{ m}\mu$ ,  $\Delta\epsilon_{\max} = -6.25$ , Diginin:  $\lambda_{\max} = 315 \text{ m}\mu$ ,  $\Delta\epsilon_{\max} = -6.24$ ) ergeben gute Übereinstimmung mit den von Shoppee angegebenen molaren Amplituden der Rotationsdispersion in Methanol (daraus erhält man nach:<sup>7</sup>  $\Delta\epsilon_{\max} = -6.41$  bzw.  $-6.13$ ). Wir sind allerdings der Ansicht, dass bei der Verwendung des Cottoneffekts zur Strukturaufklärung des Diginins und seiner Derivate Vorsicht geboten ist, da der Einfluss des Oxidringes schwer abzuschätzen ist. Ebenso kann bei der Beurteilung der Reaktivität der Substituenten an C-11 und C-15 sowie der NMR-Spektren nicht mit gewöhnlicher Konformation der Ringe C und D gerechnet werden. Immerhin halten wir die Formeln I und II mit Vorbehalten bezüglich der Konfiguration an C-20 für die bisher beste Erklärung der zur Zeit bekannten chemischen und physikalischen Eigenschaften

<sup>1</sup> IX. Mitteilung R. Tschesche, G. Brüggmann und G. Snatzke, *Tetrahedron Letters* 9, 473 (1964).

<sup>2</sup> C. W. Shoppee und T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* 23, 975 (1940); C. W. Shoppee, *Ibid.* 27, 246 und 426 (1944); J. Press und T. Reichstein, *Ibid.* 30, 2127 (1947).

<sup>3</sup> C. W. Shoppee, R. E. Lack und A. V. Robertson, *J. Chem. Soc.* 3610 (1962).

<sup>4a</sup> R. Tschesche und G. Grimmer, *Chem. Ber.* 88, 1569 (1955);

<sup>4b</sup> R. Tschesche und G. Buschauer, *Liebigs Ann.* 603, 59 (1957);

<sup>4c</sup> R. Tschesche und G. Lipp, *Ibid.* 615, 210 (1958);

<sup>4d</sup> G. Müller, Dissertation Universität Hamburg 1961.

<sup>5</sup> Die Kernresonanzspektren des Digifoleins und seiner Derivate wären auch mit einer 3 $\beta$ ,4 $\beta$ -Dihydroxy-Struktur vereinbar.

<sup>6</sup> C. W. Shoppee, R. E. Lack und S. Sternhell, *J. Chem. Soc.* 3281 (1963).

<sup>7</sup> S. F. Mason, *Quart. Revis.* 17, 20 (1963).

des Diginins und Digifoleins. Auch das Verhalten einiger neu hergestellter Derivate lässt sich mit diesen Formeln deuten.

Mit den Ansichten Shoppee's über den Ablauf der Reduktion der Glykoside mit Lithiumalanat sind wir jedoch nicht einverstanden. Für einen Strukturbeweis für Diginin und Digifolein und zur Verknüpfung mit bekannten Steroiden wäre eine Möglichkeit der Spaltung des Ätherringes unter milden Bedingungen besonders wertvoll. Eine solche soll nach Shoppee *et al.*<sup>6</sup> durch Reduktion mit Lithiumalanat erreichbar sein. Dagegen reduziert Natriumborant sowohl nach Tschesche<sup>4b,c</sup> als auch nach Shoppee<sup>3,6</sup> nur die Carbonylgruppen ohne Angriff auf den Ätherring.

Daraufhin wurde Digifolein nach Shoppee's Angaben mit  $\text{LiAlH}_4$  und nach Tschesche und Buschauer<sup>4b</sup> 24 Stunden mit überschüssigem  $\text{NaBH}_4$  reduziert. Es entstanden jeweils zwei Verbindungen. Der chromatographische Vergleich in 2 Papier- und 4 Dünnschichtsystemen ergab völlige Übereinstimmung der erhaltenen Rohgemische in Anfärbbarkeit und  $R_F$ -Werten. Offenbar sind dabei die schon von Tschesche und Lipp<sup>4c</sup> durch Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  erhaltenen isomeren Tetrahydrodigifoleine A und B (III) entstanden. Danach dürfte eine Ätherspaltung durch  $\text{LiAlH}_4$  ausgeschlossen sein. Beide Isomeren wurden nach Säulenchromatographie des mit  $\text{LiAlH}_4$  dargestellten Produktes in kristalliner Form isoliert. (Rohausbeute: A ca. 50%, B ca. 35%, Schmp, A 193–200°, B 218–226°. IR-Spektren: keine Carbonylbanden bei A und B). Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den Shoppee'schen Angaben über seine Reduktion des Digifoleins mit Lithiumalanat (Schmelzpunkte, IR, Mengenverhältnisse) legte die Annahme nahe, dass bei ihm die Reaktion anders verlaufen sein könnte. Prof. Shoppee stellte uns durch seine Mitarbeiterin R. Lack eine Probe seines als 2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,15 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -Tetrahydroxy- $\Delta^5$ -14 $\beta$ ,17 $\beta$ H-pregnen-11-on-3-diginosid bezeichneten Hauptprodukts der Reduktion des Digifoleins mit  $\text{LiAlH}_4$  zur Verfügung. Dieses liess sich chromatographisch in 2 Stoffe auftrennen, die beide mit Sicherheit von unseren Tetrahydrodigifoleinen A und B verschieden waren. Der Hauptbestandteil entsprach chromatographisch vielmehr dem Dihydrodigifolein<sup>4b,c,d</sup>. Er wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie isoliert. Seine Identität mit Dihydrodigifolein wurde durch Mischschmelzpunkt und durch das IR-Spektrum gesichert.

Da Dihydrodigifolein Zwischenprodukt der Reduktion des Digifoleins mit  $\text{NaBH}_4$  zu den Tetrahydrodigifoleinen A und B ist,<sup>4b,c,6</sup> wird auch diese Verbindung einen intakten Ätherring enthalten (V). Diese Annahme wurde auf folgende Weise gesichert: Digifolein wurde nach Müller<sup>4d</sup> in Digifologeninacetonid (VI) übergeführt. Nach der gleichen Methode wurde aus Dihydrodigifolein das Dihydrodigifologeninacetonid (VII) dargestellt. Die Oxydation von VII mit  $\text{CrO}_3$  in Aceton<sup>8</sup> ergab nach Dünnschichtchromatogrammen (3 Systeme), IR-Spektrum und Mischschmelzpunkt Digifologeninacetonid zurück. Das Gemisch aus Tetrahydrodigifolein A und B lieferte bei analoger Oxydation auf Grund chromatographischer Untersuchung das gleiche Rohprodukt wie Digifolein selbst. Bei einer eingetretenen Ätherspaltung hätten diese Oxydationen anders verlaufen müssen.

Der Nachweis des Ätherringes im Dihydrodigifolein und die Identität dieser Verbindung mit Shoppee's Hauptprodukt der Reduktion des Digifoleins mit  $\text{LiAlH}_4$  sind deswegen von besonderem Interesse, weil das NMR-Spektrum dieser Substanz den Hauptgrund für die Annahme lieferte, dass in den mit  $\text{LiAlH}_4$  erhaltenen Reduktionsprodukten des Digifoleins und Diginins der Oxidring geöffnet sein müsse. Das

<sup>8</sup> K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc.* 39 (1946).

betreffende NMR-Spektrum enthält scheinbar kein Singulett, das dem Proton an C-12 bei Erhaltung des Ringes und der Ketogruppe in 11 zuzuschreiben wäre. Dieses Argument entfällt jedoch, da im Spektrum des Dihydro-digifologenin-acetonids (VII) ein scharfes Signal bei  $\tau = 6.24$  auftritt, das etwa einem Proton entspricht. Im Glykosid wird es offenbar durch die Signale der Diginose überdeckt. Die beobachteten Verschiebungen des Signals der 18-Methylgruppe sind auch ohne Ätherspaltung plausibel. Eine genaue Übereinstimmung der Lageänderung der Methylpeaks mit den nach Zürcher<sup>9</sup> zu berechnenden Werten kann für die hier betrachteten Verbindungen nicht erwartet werden. Das gilt besonders für die Reduktion der Ketogruppe an C-11, da der Ring C wahrscheinlich in der Wannenform vorliegt (Lit.,<sup>3</sup> siehe auch weiter unten).

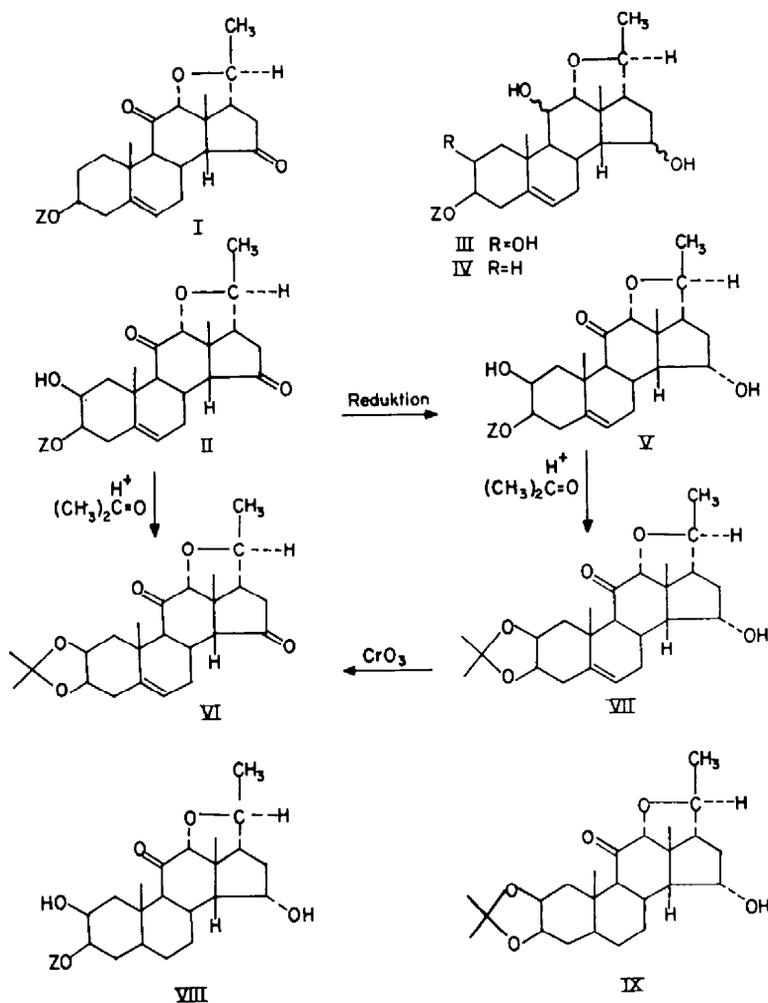
Die Rohprodukte, die durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  und  $\text{NaBH}_4$  nach den auf das Digifolein angewandten Verfahren aus *Diginin* erhalten wurden, waren nach chromatographischer Untersuchung in 4 Systemen (Papier und Dünnschicht) gleichfalls miteinander identisch und bestanden wieder aus je zwei Verbindungen. In Analogie zu den Reduktionsprodukten des Digifoleins werden sie als Tetrahydrodiginin A und B bezeichnet (IV). Ihre Oxydation mit  $\text{CrO}_3$  in Aceton führte zum Diginin zurück. Das Hauptprodukt (A) konnte aus beiden Reduktionsansätzen durch Umkristallisation isoliert werden, die Mischprobe ergab keine Schmelzpunktsdepression. Die IR-Spektren waren identisch und wiesen keine Carbonylbanden auf. Shoppee hatte bei der Reduktion des Diginins mit Lithiumalanat eine Substanz erhalten, die er als  $3\beta,11\beta,15\alpha,20\alpha$ -Tetrahydroxy- $\Delta^5$ - $14\beta$ - $17\beta$ H-pregnen-3-diginosid bezeichnete. Sie bestand nach unserer chromatographischen Untersuchung aus zwei Stoffen, die mit den von uns erhaltenen Tetrahydrodigininen A und B identisch waren. Bei der Reduktion des Digifoleins und Diginins mit  $\text{LiAlH}_4$  (und  $\text{NaBH}_4$ ) ist also in keinem der untersuchten Fälle eine Spaltung des Ätherringes eingetreten.

Bemerkenswert sind die IR-Spektren einiger Derivate des Digifoleins. Reines Dihydro-digifolein (V) zeigt in KBr keine Carbonylbande. Die früher festgestellte Bande beruht wahrscheinlich auf einer Verunreinigung (vgl. dazu<sup>4c</sup>) und hat geringe Intensität.<sup>4d</sup> Auch in methanolfreiem Chloroform tritt kaum eine Absorption im Carbonylbereich auf. Das kann durch Halbketalbildung zwischen der durch Reduktion einer Ketogruppe (an C-15) neu entstandenen OH-Gruppe und der zweiten Carbonylgruppe (an C-11) erklärt werden. In Pyridin ist die Carbonylabsorption deutlicher. Beachtlich ist die Abhängigkeit des Cottoneffekts vom Lösungsmittel, die ausser durch Solvatationseffekte<sup>10</sup> auch durch eine Änderung des Mengenverhältnisses Keton-Ketal erklärt werden kann. Etwas geringer ist anscheinend die Neigung zur Halbketalbildung im Dihydro-digifologenin-acetonid (VII). Die Ketobande ist allerdings auch hier recht schwach. In  $\text{CCl}_4$  zeigt das Spektrum von VII 2 OH-Banden, die praktisch unabhängig von der Konzentration sind. Eine davon (3450 K) deutet auf eine Wasserstoffbrücke zwischen OH-Gruppe und Ketogruppe hin. Die andere (3530 K) kann einer H-Brücke von der Hydroxylgruppe des Ketals zum Äthersauerstoff entsprechen. Bei der katalytischen Hydrierung von Dihydro-digifolein in Eisessig erhält man als Hauptprodukt eine von uns als Tetrahydro-digifolein-D (VIII) bezeichnete Verbindung, deren Spektrum eine normale Ketobande aufweist. Auch beim Tetrahydro-digifologenin-acetonid (IX) tritt eine Ketobande

<sup>9</sup> R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963).

<sup>10</sup> vgl. z.B.: C. Coulombeau und A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2673 (1963).

üblicher Intensität auf. Die OH-Valenzschwingung (3455 K) zeigt wieder eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke an. Die Signale der Hydroxylprotonen in den NMR-Spektren der Verbindungen VII und IX sind gut mit der Annahme von H-Brücken vereinbar. Ein kleines Signal bei  $\tau = 6.47$  im Spektrum von VII könnte dem H an C-12 in der Ketoform der Verbindung entsprechen.



Z=Diginose Rest

Aus der Formel II folgen nach Darstellungsart und Eigenschaften der Verbindungen V, VII, VIII und IX die hier angegebenen Strukturen. In diesen ist die Bildung eines Halbketals oder einer starken intramolekularen Wasserstoffbrücke nicht ohne weiteres zu erwarten. Modellbetrachtungen zeigen jedoch, dass die geschilderten Befunde bei Annahme einer  $15\alpha$ -OH-Gruppe in den genannten Verbindungen nicht unerklärbar sind. Man kann sie als Stütze für die von Shoppee<sup>3</sup> angenommene Wannenform des Ringes C, die ihrerseits die  $12\alpha$ -Stellung des Äthersauerstoffes

erfordert, sowie der  $14\beta,17\beta$ H-Konfiguration ansehen, da sich so der geringste Abstand der Funktionen an C-11 und C-15 ergibt. Erstaunlich ist der Einfluß der Hydrierung der Doppelbindung in  $\Delta^5$  auf die beobachteten Wechselwirkungen.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

*Allgemeines.* Sämtliche Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heitzisch-Mikroskop nach Kofler-Weygand (E. Leitz) bestimmt. Die IR-Spektren hat Frl. R. Johann-Eusterhus mit Perkin-Elmer-Spektrometern Modell 21 und 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit) aufgenommen. Die NMR-Spektren sind in Deuteriochloroform unter Zusatz von Tetramethylsilan von Herrn Lander mit einem Varian-Protonenresonanz-Spektrographen A 60 angefertigt worden. Es werden jeweils die charakteristischen Hauptbanden der IR- und NMR-Spektren angegeben. Die UV-Spektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer DK1 in Methanol bestimmt. Der Circular dichroismus wurde von Frl. A. Schmitz mit einem Dichrographen von Roussel-Jouan gemessen (wenn nicht anders angegeben in Dioxan, Temp. 20–22°). Das Aluminiumoxid zur Chromatographie (Woelm, neutral, Aktivitätsstufe II) war durch Sieben auf einheitliche Korngröße gebracht worden. Für die Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G (E. Merck) verwendet. Die benutzten Lösungsmittel werden wie folgt abgekürzt: A = Aceton, B = Benzol, C = Chloroform, Cx = Cyclohexan, E = Essigester, I = Diisopropyläther, M = Methanol. Angefärbt wurde durch Besprühen mit 30% Chlorsulfonsäure in Eisessig und kurzes Erhitzen (1–5 Min) auf ca. 120°. Zur Papierchromatographie wurde vorwiegend das System Toluol-Butanol 1:1, gesättigt mit Formamid auf formamidimprägniertem Papier (Schleicher u. Schüll 2043 b), meist aufsteigend, benutzt<sup>11</sup>. Es wird im folgenden mit TB abgekürzt. Zur Anfärbung wurde das getrocknete Chromatogramm mit gesättigter  $SbCl_5$ -Lösung in Chloroform besprüht und 1 Minute auf 120° erhitzt.

#### Tetrahydrodiginin (IV)

(a) 20 mg Diginin wurden, (für das Digifolein beschrieben,<sup>46</sup>) 2 Tage mit 16 mg  $NaBH_4$  in 2 ml Dioxan-Wasser 4:1 reduziert und dann der tyszatz aufgearbeitet. Es waren 2 Verbindungen entstanden. Das Hauptprodukt wurde durch Kristallisation aus Dioxan-Petroläther rein isoliert (12 mg) und aus Methanol-Äther umkristallisiert. Es wird als Tetrahydrodiginin A (IV A) bezeichnet. Schmp. (fein zerrieben) 250–263°,  $[\alpha]_D^{25} = -28^\circ$  ( $c = 1,0$  in  $CHCl_3$ ), IR-Spektrum in  $CHCl_3$ : 3570, 3415  $cm^{-1}$  (OH), keine Carbonylbande.  $R_F$  in TB: 0.7.

(b) 11 mg Diginin wurden nach<sup>8</sup> in 1.5 ml Tetrahydrofuran unter Rückfluß 4 Stunden mit 22 mg  $LiAlH_4$  reduziert. Der Überschuss des Reaktionsmittels wurde unter Eiskühlung zerstört. Zugabe von Magnesiumsulfatlösung, Ausschütteln mit Essigester, und Eindampfen der gewaschenen leichten Phase ergab nach chromatographischer Untersuchung die gleichen zwei Verbindungen wie die Reduktion mit  $NaBH_4$  (Benutzte Systeme: Dünnschicht: E, C + 7% M, Cx + 33% A. Papier: TB). Durch Kristallisation aus Aceton-Äther wurde das Hauptprodukt rein gewonnen (5 mg). Schmp. 262–270°, zerrieben 252–264°. Mischprobe mit IVA aus der Reduktion mit  $NaBH_4$ : keine Depression. IR-Spektrum: identisch mit dem Spektrum von IV A. An einem Teil der Mutterlauge des Ansatzes b wurde durch präparative Chromatographie im System TB eine geringe Menge des Nebenbestandteils (Tetrahydrodiginin B) für die Rückoxydation isoliert.  $R_F$ -Wert in TB: 0.8.

Die Vergleichssubstanz von Shoppee ergab im Dünnschichtchromatogramm (C 5% M, E 5% M) 2 Flecken, die die gleichen Eigenschaften hatten wie "Tetrahydrodiginin A" und "B". Das Mengenverhältnis entsprach etwa unseren Rohprodukten. Aufarbeitung und weitere Untersuchung war wegen Substanzmangel nicht möglich.

#### Oxydation der Tetrahydrodiginine

Die mit  $NaBH_4$  und  $LiAlH_4$  aus dem Diginin erhaltenen Rohprodukte sowie die beiden aus dem  $LiAlH_4$ -Ansatz isolierten Komponenten wurden wie beim Dihydro-digifologenin-acetonid (VII) beschrieben, mit  $CrO_3$  oxydiert. Laut Dünnschichtchromatogrammen (E, C + 5% M) und Papierchromatogramm (TB) entstand jeweils Diginin (ohne wesentliche Nebenprodukte).

Aus den Oxydationsansätzen des  $LiAlH_4$ -Produktes (ca. 5 mg) wurden nach Chromatographie an 0.8 g  $Al_2O_3$  und Kristallisation aus Äther-Petroläther Kristalle gewonnen. Schmp. 168–184° (fein zerrieben: 157–170°). Die Mischprobe mit Diginin ergab keine Depression.

<sup>11</sup> F. Kaiser, *Chem. Ber.* **88**, 556 (1955).

*Dihydrodigifolein (V)*

337 mg Digifolein wurden mit 474 mg PtO<sub>2</sub> in 14 ml Methanol hydriert. Nach 4 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet (Verbrauch 0·9 Mol/Mol Subst.). Das Rohprodukt wurde nach Filtration und Eindampfen der Lösung an 22 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Aus den mit Essigester eluierten Fraktionen kristallisierten 248 mg Dihydro-digifolein.<sup>4b,c,d</sup> Schmp. nach Umkristallisation 185–200° (Der Schmp. einer leicht verunreinigten Probe lag bei 209–217°. Dieser Wert konnte nach chromatographischer Reinigung nicht reproduziert werden). Circular dichroismus: in Methanol  $\lambda_{\max} = 309 \text{ m}\mu$ ,  $\Delta\epsilon_{\max} = -1\cdot22$ , in Dioxan  $\lambda_{\max} = 309, 318 \text{ m}\mu$  (breite Bande)  $\Delta\epsilon_{\max} = -0\cdot19$ . UV:  $\lambda_{\max} = 305 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 1\cdot50$ , IR: in CHCl<sub>3</sub> 3560 K (OH), C=O-Bande: in CHCl<sub>3</sub> 1700 K, (Intensität: ca. 10–15% der C=O-Bande in IX), Pyridin 1707 K (Intensität: ca. 40% der C=O-Bande in IX) NMR: C-Methylsignale  $\tau = 8\cdot6\text{--}8\cdot8$ ,  $R_F$ -Wert in TB: 0·1, Reaktion auf Enole mit FeCl<sub>3</sub>: negativ.

*Untersuchung von Shoppee's Hauptprodukt der Reduktion des Digifoleins mit LiAlH<sub>4</sub>*

Die Probe ergab im Dünnschichtchromatogramm 2 Flecke, Intensitätsverhältnis ca. 4:1. Der kürzer laufende Hauptbestandteil wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie weitgehend gereinigt (9 mg Substanz auf 2 Platten mit je 6 g Kieselgel G. Elutionsmittel Essigester mit 0·025% Anthracen). Die im UV-Licht markierten substanzhaltigen Zonen wurden isoliert und nach Auswaschen des Anthracens mit Petroläther mit Essigester extrahiert. Der Eindampfrückstand des Extraktes wurde aus Methanol-Äther umkristallisiert. Ausbeute 3 mg, Schmp. 193–210°. Nach Aufnahme des IR-Spektrums in CHCl<sub>3</sub> (identisch mit dem Spektrum des Dihydrodigifoleins) wurden aus Aceton Kristalle vom Schmp. 186–200° gewonnen. Die Mischprobe mit Dihydrodigifolein ergab keine Schmelzpunktsdepression. Der chromatographische Vergleich mit Dihydrodigifolein ergab in folgenden Systemen volle Übereinstimmung der Anfärbbarkeit und  $R_F$ -Werte. Dünnschicht: C + 7% M, B + 10% M, B/A 1:1, I/A 4:1, E + 10% A, E + 5% M. Papier: TB.

*Digifologenin-acetonid*, VI. Nach Müller<sup>4d</sup> 525 mg Digifolein wurden in 150 ml trockenem Aceton gelöst, mit 0·5 g frisch aktiviertem, mit Aceton gewaschenem Dowex 50 versetzt und über Nacht gerührt. Nach Filtration wurde die Lösung auf 20 ml eingengt, mit 10 ml Wasser versetzt und mit einem Uhrglas bedeckt 2 Tage stehen gelassen. Es schieden sich 327 mg Kristalle ab (Schmp. 162–184°, die Mischprobe mit früher dargestelltem Acetonid ergab keine Depression). Nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton-Wasser schmolz das Digifologenin-acetonid bei 174–190°.  $[\alpha]_D^{20} = -230^\circ$  ( $c = 0\cdot9$  in Aceton,<sup>4d</sup>) Circular dichroismus:  $\lambda_{\max} = 315 \text{ m}\mu$ ,  $\Delta\epsilon_{\max} = -6\cdot76$ . IR (in CHCl<sub>3</sub>): 1735, 1710 K (C=O), 1650 K (C=C). NMR:  $\tau = 8\cdot41$  (CH<sub>3</sub>-18) 8·47 (Acetonid) 8·64 (Acetonid + 1·5 H von C-21) 8·77 (CH<sub>3</sub>-19 + 1·5 H von C-21), 6·02 (Singulett, H an C-12), 4·1 (1H an C-6) C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (400,5); Ber. C 71·97 H 8·05 Gef. C 72·06 H 7·93<sup>4d</sup> Tetrahydrodigifolein-D und Dihydrodigifolein wurden nach dem gleichen Verfahren in die Acetonide der Genine übergeführt. Die Reaktionszeit lässt sich bei Anwendung grösserer Mengen des Ionenaustauschers abkürzen.

*Dihydrodigifologenin-acetonid* VII wurde nach dem beim Digifolein-acetonid beschriebenen Verfahren dargestellt (75 mg aus 139 mg Dihydrodigifolein). Schmp. nach Umkristallisation aus Aceton-Wasser: 170–180°,  $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$  ( $c = 0\cdot06$  in Aceton) UV:  $\lambda_{\max} = 306 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 1\cdot57$ . IR: OH-Banden: in CHCl<sub>3</sub>: 3500 K (sehr breit), CCl<sub>4</sub> (2 mg in 0·05 ml): 3525, 3440 K, CCl<sub>4</sub> (2 mg in 6 ml): 3530, 3445 K (Extinktionsverhältnis ca. 2:1) C=O-Bande in CHCl<sub>3</sub>: 1702 K in CCl<sub>4</sub>: 1710 K (Intensität je ca. 40% der C=O-Bande in IX) NMR:  $\tau = 8\cdot77$  (1·5 H, C-21) 8·70, 8·66 (CH<sub>3</sub>-18, 19, Acetonid, 1·5 H von C-21) 8·46 (Acetonid) 6·34 (Singulett, OH) 6·24, (Singulett, H an C-12, könnte mit einem schwachen Signal bei 6·47 zusammengehören, vgl. allg. Teil. Intensitätsverhältnis 6·24/6·47 ca. 3:1), 4·1 (H an C-6, breite Bande). C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (402,5) Ber. C 71·61 H 8·51 Gef. C 71·65 H 8·50%.

*Oxydation des Dihydro-digifologenin-acetonids*. Die aus 57 mg Dihydro-digifolein hergestellte, filtrierte Rohlösung des Acetonids in 25 ml Aceton wurde mit Eis gekühlt, mit 0·3 ml Chromsäurelösung (26·6 g CrO<sub>3</sub> + 23 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 100 ml wässriger Lösung)<sup>8</sup> versetzt und 4 Min im Eisbad stehen gelassen. Dann wurde mit etwa der gleichen Menge Natriumacetatlösung (3%) verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die schweren Phasen wurden mit KHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde dreimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert. Ausbeute danach 27 mg, Schmp. 170–194°. Die Identität des Produktes mit Digifologenin-acetonid wurde durch Mischschmelzpunkt, IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramme (B/E 1:1, B/A 9:1 und C + 1% M) sichergestellt.

*Tetrahydro-digifologenin-D-acetonid* (IX). 47 mg Dihydro-digifolein wurden in  $H_2$ -Atmosphäre zu 48 mg vorhydriertem Platinoxidkatalysator in 10 ml Eisessig gegeben und gerührt. Nach 5 Stunden waren 3·05 ml Wasserstoff (bei 25°, entsprechend 1·3 Mol/Mol Substanz) aufgenommen worden. In weiteren 2 Stunden wurde kein Wasserstoff mehr verbraucht. Die Lösung wurde filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an 2·5 g  $Al_2O_3$  chromatographiert. Das mit Chloroform + 1% Methanol eluierte Hauptprodukt Tetrahydro-digifolein-D (VIII) wurde in ca. 60% Ausbeute isoliert. Sein IR-Spektrum enthielt eine Carbonylbande normaler Intensität bei 1705 K.  $R_p$ -Wert in TB: 0·4. Eine Probe des Glykosids wurde mit 0·05 n HCl in Dioxan-Wasser gespalten. Nach 4 Min Stehen bei 90° wurde gekühlt und mit  $NaHCO_3$  versetzt. Ausschütteln mit Chloroform, Eindampfen der mit Wasser gewaschenen schweren Phasen und Umkristallisation des Rohproduktes aus Äther ergab Tetrahydro-digifologenin-D (Schmp. 228–231°, UV:  $\lambda_{max} = 307 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 1·56$ . Circulardichroismus:  $\lambda_{max} = 315 m\mu$ ,  $\Delta\epsilon_{max} = +0·67$ ).

Aus 112 mg Tetrahydro-digifolein-D wurden, wie beim Digifologeninacetonid beschrieben, 68 mg kristallisiertes Tetrahydro-digifologenin-D-acetonid gewonnen. Schmp. nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser: 183–190° (Umwandlung 178–182°). Circulardichroismus:  $\lambda_{max} = 314 m\mu$  (breites Maximum)  $\Delta\epsilon_{max} = +0·78$ , IR (2·5 mg in 0·07 ml  $CCl_4$ ): 3450 K (OH), 1707 K (C=O, normale Intensität) (1 mg in ca. 6 ml  $CCl_4$ ): 3455 K (OH), NMR:  $\tau = 8·85$  ( $CH_3$ -19), 8·74 ( $CH_3$ -18), 8·67 (Acetonid, 1,5 H von C-21), 8·57 (1,5 H von C-21), 8·45 (Acetonid). 6·60 (Singulett, H an C-12), 6·50, 6·28 (0·3 bzw. 0·6 H, OH), Kein Signal für ein olefinisches Proton.  $C_{24}H_{36}O_5$  (404,5) Ber. C 71·25, H 8·97 Gef. C 71·32 H 8·65%.

Herrn Professor Dr. C. W. Shoppee und seiner Mitarbeiterin R. Lack sind wir für die Überlassung von Vergleichssubstanzen zu grossem Dank verpflichtet. Den Farbenfabriken BAYER (Leverkusen) danken wir für die Anfertigung von 2 Kernresonanz-Spektren. Herrn Dozent Dr. H. Machleidt danken wir für die Herstellung von Diginin- und Digifolein-Konzentraten.