

## 158. Die Konstitution des Xysmalogenins<sup>1)</sup>

Glykoside und Aglykone, 205. Mitteilung<sup>2)</sup>

von J. Polonia, A. Kuritzkes, Herb. Jäger und T. Reichstein

(3. VI. 59)

Als Xysmalogenin ist von TSCHESCHE & BRATHGE<sup>3)</sup> ein aus «Uzaron» isoliertes Aglykon bezeichnet und von TSCHESCHE, RÜHSEN & SNATZKE<sup>4)</sup> weiter untersucht worden. Die Einheitlichkeit und Identität dieser Präparate ist nicht völlig gesichert, weil die Isolierung teilweise noch zu einer Zeit erfolgte, als die Kontrolle durch Papierchromatogramme noch ungenügend ausgebaut war. Xysmalogenin ist seither in sicher reiner Form aus den Wurzeln von *Pachycarpus schinzianus* (SCHLTR.) N. E. BR.<sup>5)</sup>, *Xysmalobium undulatum* R. BR.<sup>6)</sup> und *Pachycarpus distinctus* (N. E. BR.) BULLOCK<sup>7)</sup> erhalten worden. Durch papierchromatographische Kontrolle und Vergleich der O-Acetyl-derivate wurde auch festgestellt<sup>8)</sup>, dass die von HUBER *et al.*<sup>8)</sup> aus *Xysmalobium undulatum* erhaltenen, als Subst. B<sub>1</sub> (Präp. KMo 9) und Subst. B<sub>2</sub> (Präp. KMo 9a) bezeichneten Präparate<sup>9)</sup> identisch und praktisch reines Xysmalogenin waren<sup>9a)</sup>.

Kürzlich wurde gezeigt, dass Xysmalogenin (V) ausser dem Butenolidring noch eine isolierte Doppelbindung enthält, und dass 3-O-Acetyl-xysmalogenin (VI) bei der Hydrierung unter Aufnahme von 2 Mol. H<sub>2</sub> ein krist. Tetrahydroderivat liefert, das mit 3-O-Acetyl-dihydro-uzarigenin (II) identisch ist<sup>5) 10)</sup>. Damit war die Struktur des Xysmalogenins bis auf die Lage der isolierten Doppelbindung bewiesen. – Auf Grund des Absorptionsspektrums im kurzwelligigen UV. (Maximum in Alkohol bei 197,5 m $\mu$ , vgl. Fig. 16a und 16b der früheren Publikation<sup>5)</sup>) kamen in erster Linie die 5- und die 9:11-Stellungen in Frage. Auf Grund des IR.-Spektrums der 3-O-Acetyl-Verbindung schien uns die letztere wahrscheinlicher<sup>5)</sup>. Herr Professor

1) Teilweiser Auszug aus Diss. A. KURITZKES, Basel 1959.

2) 204. Mitteilung, G. VOLPP, G. BAUMGARTNER & CH. TAMM, Helv. **42**, 1418 (1959).

3) R. TSCHESCHE & K. H. BRATHGE, Chem. Ber. **85**, 1042 (1952).

4) R. TSCHESCHE, MARIA-ELISABETH RÜHSEN & G. SNATZKE, Chem. Ber. **88**, 686 (1955).

5) W. SCHMID, H. P. UEHLINGER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **42**, 72 (1959).

6) A. KURITZKES *et al.*, siehe spätere Mitteilung.

7) T. GOLAB *et al.*, siehe spätere Mitteilung.

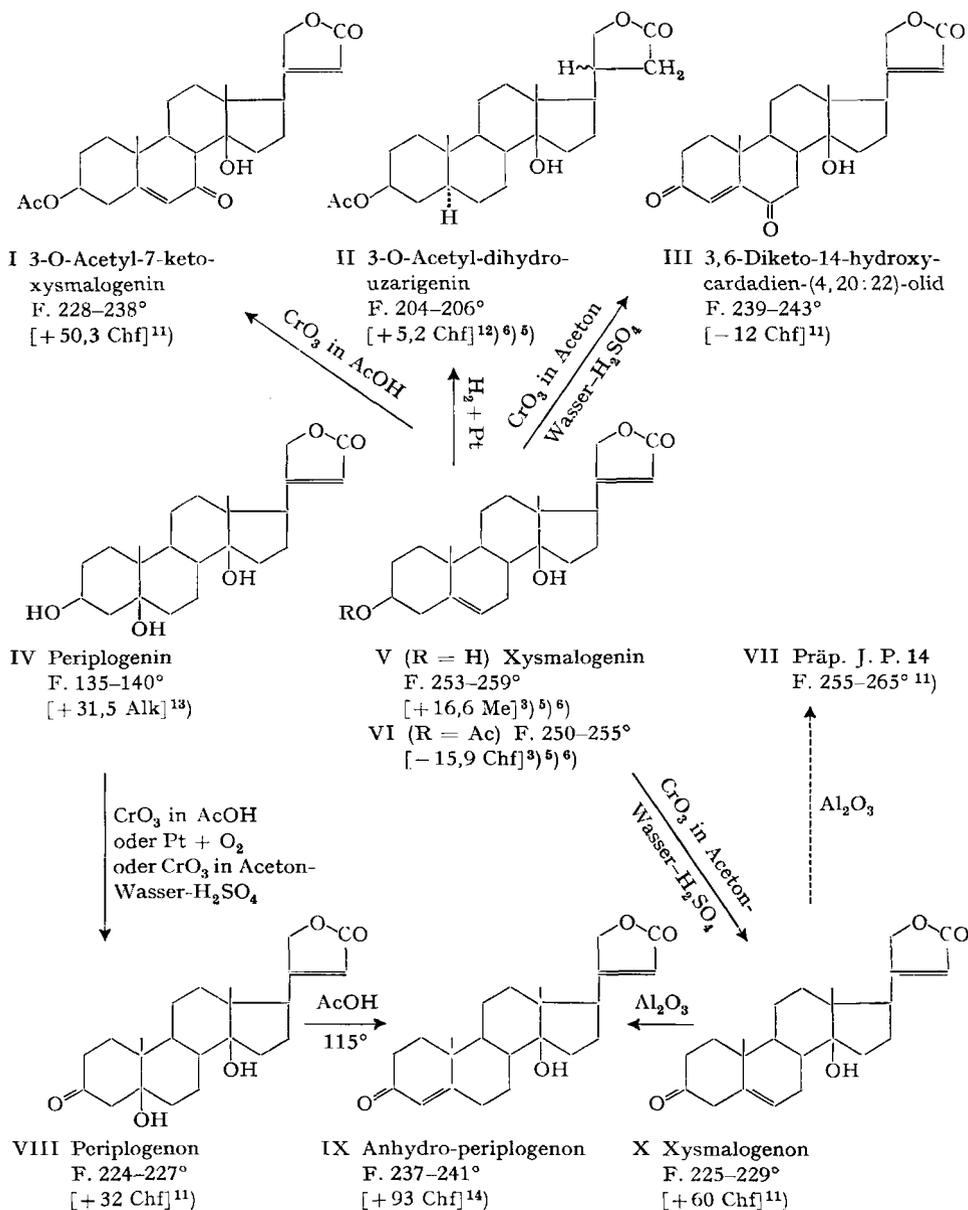
8) H. HUBER, F. BLINDENBACHER, K. MOHR, P. SPEISER & T. REICHSTEIN, Helv. **34**, 46 (1951).

9) S. 50 bei HUBER *et al.*<sup>8)</sup>.

9a) Xymalogenin scheint auch in *Digitalis canariensis* L. vorzukommen, vgl. A. G. GONZALEZ & R. CALERO, Anales real. soc. españ. fis. y quim. (Madrid) **51 B**, 283 (1955); Chem. Abst. **49**, 12783 (1955); J. L. BRETON, J. DELGADO & A. G. GONZALEZ, Chemistry and Ind. **1959**, 513, sowie Fussnote 12 bei TSCHESCHE *et al.*<sup>10a)</sup>.

10) Diese Reaktionsfolge wurde zuerst von A. KURITZKES<sup>6)</sup> an einem Präparat aus *Xysmalobium undulatum* ausgeführt.

10a) Dies wurde inzwischen auch präparativ bewiesen, vgl. R. TSCHESCHE, W. FREYTAG & G. SNATZKE, im Druck. Wir danken Herrn Prof. TSCHESCHE für Einsicht in das Manuskript vor der Drucklegung.



Ac =  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ . Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Alk = Äthanol, Chf = Chloroform, Me = Methanol.

<sup>11)</sup> Exp. Teil dieser Arbeit.

<sup>12)</sup> O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 730 (1952).

<sup>13)</sup> W. A. JACOBS & A. HOFFMANN, *J. biol. Chemistry* **79**, 519 (1928).

<sup>14)</sup> H. HELFENBERGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 1503 (1952).

TSCHESCHE teilte uns inzwischen brieflich mit, dass Xysmalogenin bei einem Oxydationsversuch nach OPPENAUER im Mikromaßstab ein Präparat geliefert hatte, das nach dem UV.-Spektrum eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketogruppe enthalten könne; dies sprach zu Gunsten der 5-Stellung<sup>10a</sup>). – Da wir inzwischen eine genügende Menge Xysmalogenin für präparative Oxydationsversuche isolieren konnten<sup>9</sup>), gelang es, Formel V exakt zu beweisen.

Für die Dehydrierung bewährte sich die Oxydation mit  $\text{CrO}_3$  in Wasser-Aceton-Schwefelsäure<sup>15</sup>), welche auch die analoge Überführung von Cholesterol in Cholesten-(4)-on-(3) in guter Ausbeute gestattet<sup>16</sup>). Bei kurzer Einwirkungszeit (5 Min. bei 0°) konnte das wahre Xysmalogenon (X) in kristallisierter, papierchromatographisch reiner Form gewonnen werden<sup>17</sup>). Das IR.-Absorptionsspektrum in KBr ist aus Fig. 4 ersichtlich. Durch Kontakt mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$  liess sich X leicht in ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton IX umlagern, das nach Smp., Drehung, Mischprobe, Papierchromatogramm, UV.- (Fig. 8) und IR.-Spektrum (Fig. 3) mit dem bekannten Anhydro-periplogenon<sup>13</sup>) identisch war. Letzteres ist von HELFENBERGER & REICHSTEIN<sup>13</sup>) sowie von KATZ<sup>18</sup>) aus Periplogenin (IV) bereitet und von CHEN<sup>19</sup>) pharmakologisch geprüft worden. Wir haben es für den Vergleich nochmals aus Periplogenin (IV) hergestellt und bei dieser Gelegenheit das als Zwischenprodukt auftretende wahre Periplogenon (VIII) erstmals in krist. papierchromatographisch reiner Form isoliert. Es gab die erwarteten Analysenwerte und die in den Fig. 7 und 2 wiedergegebenen UV.- und IR.-Absorptionsspektren. Auffallenderweise wandert es im Papierchromatogramm (System von Fig. 10) langsamer als Periplogenin (IV). Wir vermuten, dass in letzterem zumindest die 3-ständige HO-Gruppe durch H-Bindung weitgehend inaktiviert ist. Derselbe Stoff VIII konnte aus IV auch leicht durch Dehydrierung mit  $\text{Pt} + \text{O}_2$  in wässrigem Aceton (24 Std.) nach WIELAND<sup>20</sup>) erhalten werden.

Durch Erhitzen mit Eisessig<sup>21</sup>) auf 115° liess sich VIII glatt in IX überführen.

Bei der genannten Überführung von X in IX mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$  wurde in Spuren ein krist. Nebenprodukt, Präp. J. P. 14 (VII) gebildet, das mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eine orange Färbung gab. Sein UV.-Absorptionsspektrum ist in Fig. 7 wiedergegeben. Der Stoff wurde nicht weiter untersucht<sup>22</sup>).

<sup>15</sup>) R. G. CURTIS, SIR I. HEILBRON, E. R. H. JONES & G. F. WOODS, J. chem. Soc. **1953**, 461; vgl. auch H. HEUSSER, M. ROTH, O. ROHR & R. ANLIKER, Helv. **38**, 1178 (1955).

<sup>16</sup>) Mit  $\text{CrO}_3$  in Eisessig lässt sich bekanntlich diese Reaktion nicht direkt ausführen, es entsteht u. a. Cholesten-(4)-dion-(3,6).

<sup>17</sup>) TSCHESCHE & BRATHGE<sup>3</sup>) beschreiben ein Xysmalogenon, Smp. 255–260°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48^\circ$  in Chf, das nach TSCHESCHE, RÜHSEN & SNATZKE<sup>4</sup>) ein Diketon sein soll. Wir vermuten, dass aus dem eingangs zitierten Grund eine Verwechslung vorgelegen haben muss. Auf Grund von brieflichen Mitteilungen von Herrn Professor TSCHESCHE, für die wir ihm auch hier bestens danken, glauben wir, dass es sich um 17 $\alpha$ -Uzarigenon gehandelt hat; dieser Stoff zeigt Smp. 265–268°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +42,7^\circ$  in Chf.

<sup>18</sup>) A. KATZ, nicht publiziert.

<sup>19</sup>) K. K. CHEN & F. G. HENDERSON, J. Pharmacol. exper. Therap. **111**, 365 (1954).

<sup>20</sup>) H. WIELAND, Ber. deutsch. chem. Ges. **45**, 484, 2606 (1912); **46**, 3327 (1913); vgl. R. P. A. SNEEDEN & R. B. TURNER, J. Amer. chem. Soc. **77**, 130, 190 (1955); A. KATZ, Helv. **40**, 831 (1957); CH. TAMM & A. GUBLER, Helv. **41**, 1762 (1958).

<sup>21</sup>) P. SPEISER & T. REICHSTEIN, Helv. **30**, 2143 (1947); A. KATZ, Helv. **40**, 831 (1957).

<sup>22</sup>) Es ist auch nicht sicher, ob VII tatsächlich aus X oder aus einer evtl. in den Kristallen von X in Spuren enthaltenen Verunreinigung stammt. In den Kristallen von X war VII papierchromatographisch vor der Behandlung mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$  nicht nachweisbar.

Da die Struktur von IX feststeht, ist durch die Umformung V  $\rightarrow$  IX, unter Isolierung des Zwischenproduktes X, auch die Lage der Doppelbindung im Xysmalogenin entsprechend Formel V bewiesen, und somit die letztgenannte Formel gesichert. Die Tatsache, dass im 3-O-Acetyl-xysmalogenin (VI) die für normale  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxysteroiden typischen «Schlüsselbanden» im IR.<sup>23)</sup> (vgl. Fig. 19 bei SCHMID *et al.*<sup>5)</sup>) fehlen, zeigt, dass diese Banden offenbar bei 14 $\beta$ -Konfiguration nicht mehr auftreten müssen. Aus diesem Grunde ist es wahrscheinlich, dass auch im Pachygenin<sup>5)</sup> und Pachygenol<sup>5)</sup> die isolierte Doppelbindung die 5-Stellung einnimmt.

Als die Behandlung des Xysmalogenins (V) mit CrO<sub>3</sub> in Aceton-Wasser-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> etwas länger (15 Min. bei 0°) durchgeführt wurde, entstand neben X auch das Diketon III. Durch präparative Papierchromatographie<sup>24)</sup> konnten wir es in reiner Form in blass-gelblichen Kristallen erhalten. Sie gaben mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eine auffallende zinnoberrote Färbung. Das UV.-Absorptionsspektrum ist aus Fig. 6 ersichtlich. Konstruiert man die Differenzkurve  $\log(\epsilon_{III} - \epsilon_{O\text{-Acetyl-digitoxigenin}})$ , so ergibt sich Kurve  $\Delta III$  in Fig. 6. Diese entspricht genau der Absorption des Cholesten-(4)-dions-(3,6)<sup>25)</sup>, die wir zum Vergleich nochmals bestimmt haben.

Schliesslich haben wir auch noch das 3-O-Acetyl-xysmalogenin (VI) längere Zeit (ca. 24 Std.) mit überschüssigem CrO<sub>3</sub> in Eisessig behandelt. Es entstand ein krist. Derivat, dem auf Grund der Analyse (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>) und des IR.-Spektrums (Fig. 1) Formel I zukommen könnte. Dabei vermuten wir, dass zwischen der HO- und C=O-Gruppe eine H-Brücke vorliegt. Die C=O-Bande des  $\Delta^5$ -7-Ketons liegt bei normalen Steroiden nach JONES & HERLING<sup>23)</sup> in CS<sub>2</sub> bei ca. 5,97  $\mu$ , in CHCl<sub>3</sub> bei 5,99  $\mu$ . Wir fanden in KBr (Fig. 1) eine Bande bei 6,01  $\mu$ . Auch die vier für 14 $\alpha$ -Steroide ermittelten Schlüsselbanden<sup>23)</sup> bei 10,43; 10,65; 10,86 und 11,04  $\mu$  sind vorhanden. Dagegen weicht das UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 5) stark von demjenigen der normalen in 14-Stellung nicht substituierten  $\Delta^5$ -7-Ketosteroiden ab<sup>25a)</sup>. Die gegen 3-O-Acetyl-digitoxigenin ermittelte Differenzkurve gibt für die  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Ketogruppe in I ein Maximum bei 214–219 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  ca. 3,84) sowie zwei langwelligere Nebenmaxima bei 272–280 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  ca. 1,89) und 320–330 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 1,86$ ). Es ist möglich, dass der Unterschied ebenfalls durch die starke H-Brücke bedingt ist. Auf jeden Fall geben wir Formel I nur mit Vorbehalt. Bemerkenswert ist hier auch die Verschiebung der molekularen Drehung von VI  $\rightarrow$  I um + 249°. Der entsprechende Wert für normale (14 $\alpha$ -)Steroide beträgt nach BARTON & KLYNE<sup>26)</sup> – 544°.

Der eine von uns (J. POLONIA) dankt dem *Instituto de alta cultura*, Portugal, für ein Stipendium. Ferner standen uns für diese Arbeit Beiträge aus den *Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes* und des *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* zur Verfügung.

<sup>23)</sup> R. N. JONES & F. HERLING, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1152 (1956); J. org. Chemistry **19**, 1252 (1954); vgl. auch G. ROBERTS, B. S. GALLAGHER & R. N. JONES, *Infrared Absorption-Spectra of Steroids*, Vol. II, New York, p. 33.

<sup>24)</sup> E. V. ARX & R. NEHER, *Helv.* **39**, 1664 (1956).

<sup>25)</sup> A. BUTENANDT & B. RIEGEL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **69**, 1164 (1936). Die von uns im gleichen Apparat wie III etc. erhaltenen Werte vgl. *Exper. Teil*.

<sup>25a)</sup> Diese zeigt nach L. DORFMAN, *Chem. Reviews* **53**, 63 (1953) ein Maximum bei 238–240 m $\mu$  ( $\epsilon = 8900\text{--}15100$ ).

<sup>26)</sup> D. H. R. BARTON & W. KLYNE, *Chemistry & Ind.* **26**, 755 (1948).

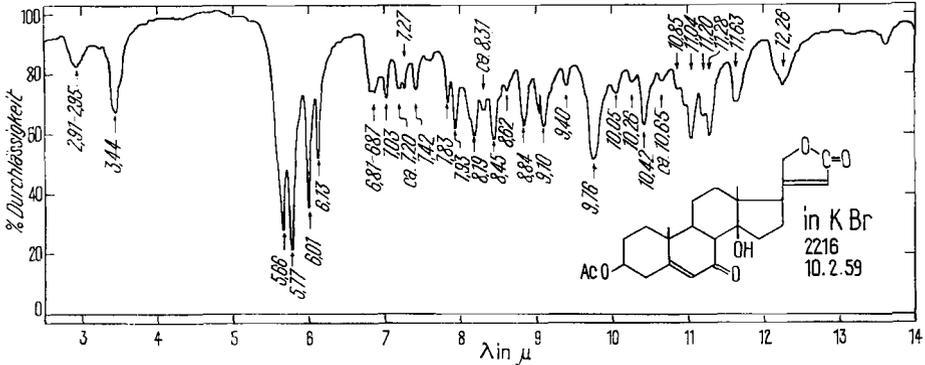


Fig. 1. IR.-Absorptionsspektrum von 7-Keto-3-O-acetyl-xysmalogenin (I) (Smp. 228–238°) fest in KBr<sup>27)</sup> (1,01 mg pro Tablette)

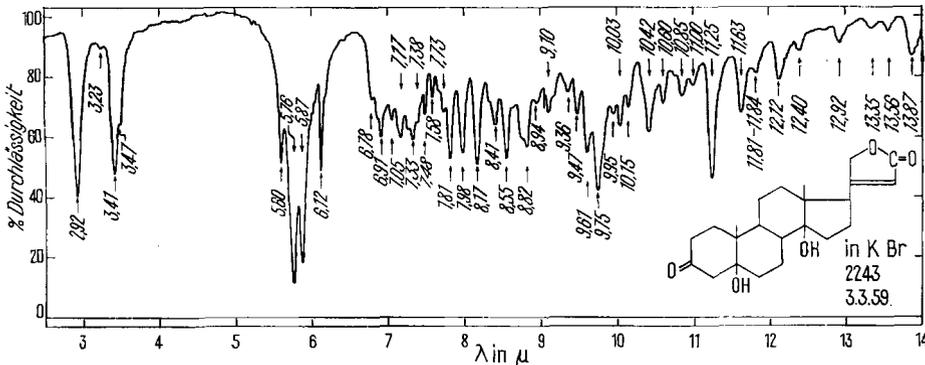


Fig. 2. IR.-Absorptionsspektrum von Periplogenon (VIII) (Smp. 224–227°) fest in KBr<sup>27)</sup> (1,01 mg pro Tablette)

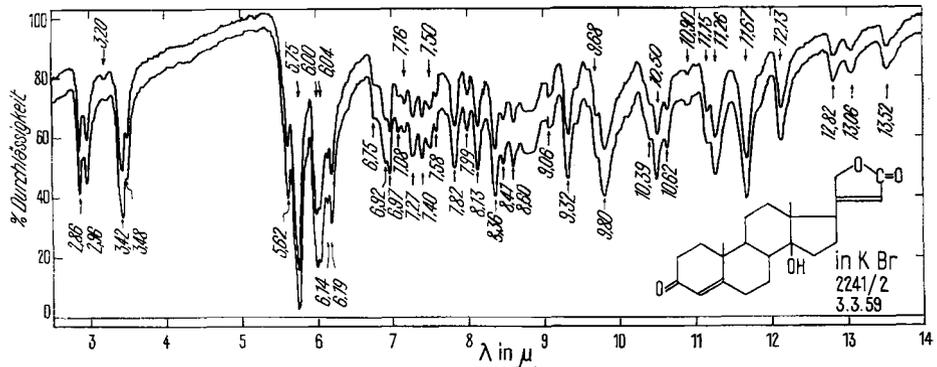


Fig. 3. IR.-Absorptionsspektren von Anhydro-periplogenon (IX) fest in KBr<sup>27)</sup>  
oben: Substanz aus Xysmalogenin (0,94 mg pro Tablette)  
unten: (um 10% verschoben) Substanz aus Periplogenin (0,98 mg pro Tablette)

<sup>27)</sup> Aufgenommen von den Herren P. BÜHLER und K. STICH, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Double-beam IR.-Spektrophotometer, Mod. 21; die UV.-Spektren mit einem BECKMAN-DK2-Spektrophotometer mit ausgesuchter Optik<sup>6)</sup>.

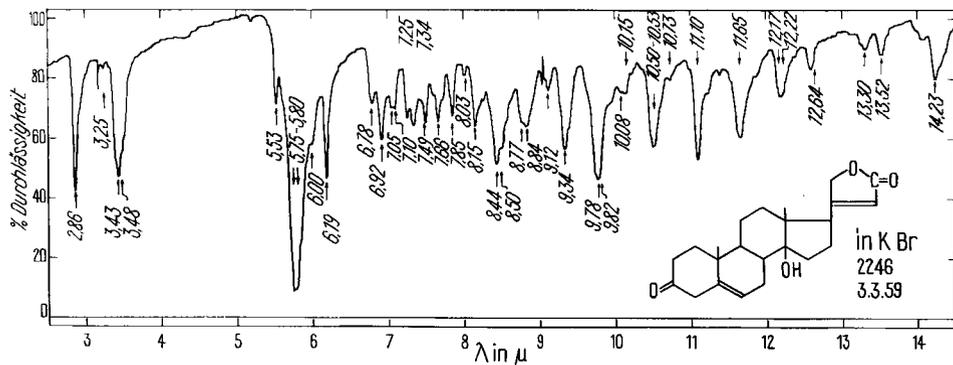


Fig. 4. IR.-Absorptionsspektrum von Xysmalogenon (X) fest in KBr<sup>27)</sup>  
(0,95 mg pro Tablette)

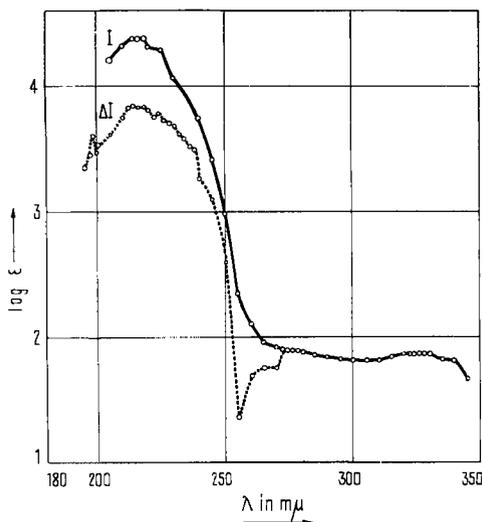


Fig. 5. UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol<sup>27)</sup>

Kurve I: 7-Keto-3-O-acetyl-xysmalogenin (I), Smp. 228–238°,  $c = 0,001\text{-m}$ .

Maxima bei 214–219  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,38$ ) und 320–330  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 1,86$ ).

Kurve  $\Delta I$ : Differenzkurve  $\log (\epsilon_I - \epsilon_{O\text{-Acetyl-digitoxigenin}})$ .

Maxima bei 214–219  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  ca. 3,84), 272–280  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  ca. 1,89) und 320–330  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  ca. 1,86).

### Experimenteller Teil

*Einleitung.* Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° ca.  $\pm 2^\circ$ , darüber ca.  $\pm 3^\circ$ . Substanzproben zur Bestimmung der opt. Drehung und zur Aufnahme der UV.- und IR.-Spektren wurden 45 Min. bei 60–70° und ca. 0,02 Torr getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes erwähnt, 5 Std. bei 0,01 Torr und 110° über  $P_2O_5$ . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Ausschütteln mit 10-proz.  $KHCO_3$ -Lösung (zweimal) und Wasser (zweimal), Trocknen über  $Na_2SO_4$  und Eindampfen im Vakuum. Die Ad-

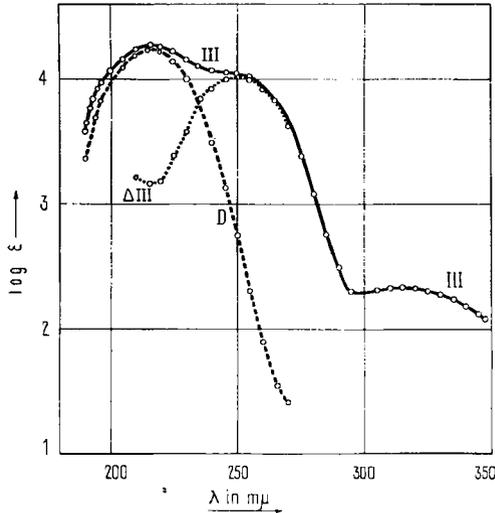


Fig. 6. UV.-Absorptionsspektren in Alkohol<sup>27)</sup>

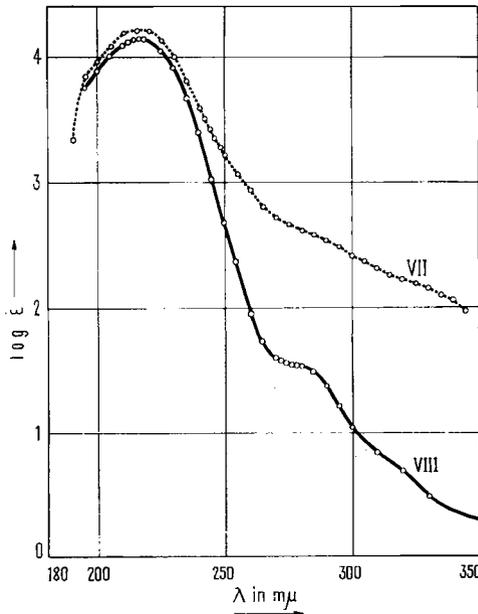
Kurve III: 3,6-Diketo-14-hydroxy-cardadien-(14;20:22)-olid, Smp. 239–243°,  $c = 0,001\text{-m.}$

Maxima bei 216  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,28$ ) und 310–315  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 2,33$ ).

Kurve D: 3-O-Acetyl-digitoxigenin, Smp. 219–222°,  $c = 0,001\text{-m.}$

Maximum bei 217  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,23$ ).

Kurve  $\Delta$ III: Differenzkurve  $\log(\epsilon_{III} - \epsilon_{O\text{-Acetyl-digitoxigenin}})$ . Maxima bei 193  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 3,50$ )<sup>27a)</sup>, 250  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,02$ ) und 310–315  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  ca. 2,33).



Kurve VII: Präp. J. P. 14 (VII), Smp. 255–265°,  $c = 0,001\text{-m.}$

Maximum bei 216  $m\mu$

( $\log \epsilon = 4,20$ )

Kurve VIII: Periplogenon (VIII), Smp. 224–227°,  $c = 0,001\text{-m.}$

Maximum bei 216  $m\mu$

( $\log \epsilon = 4,14$ )

Fig. 7. UV.-Absorptionsspektren in Alkohol<sup>27)</sup>

<sup>27a)</sup> Die unter 195  $m\mu$  (in Alk) gefundenen Maxima sind sehr unsicher, da sie ausserhalb des von uns erreichbaren zuverlässigen Messbereichs liegen.

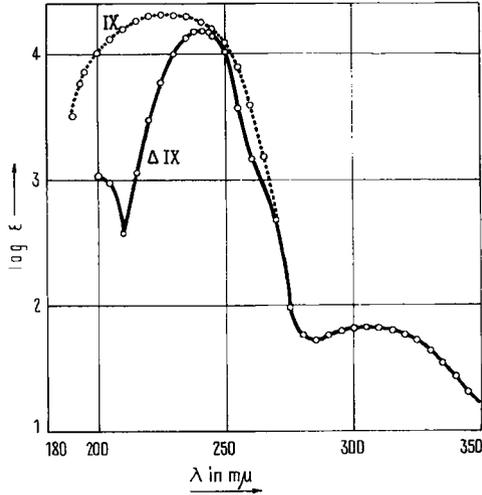


Fig. 8. UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol<sup>27)</sup>

Kurve IX: Anhydro-periplogenon aus Periplogenon, Smp. 237–241°,  $c = 0,0011\text{-m.}$   
Maxima bei 226  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,30$ ) und bei 305–310  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 1,85$ )

Kurve  $\Delta IX$ : Differenzkurve  $\log (\epsilon_{IX} - \epsilon_{O\text{-Acetyl-digitoxigenin}})$ .  
Maxima bei 193  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 3,30$ )<sup>27a)</sup>, 241  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,18$ ) und 305–310  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 1,85$ ).

Schematische Darstellung der Laufstrecken in 2 Systemen

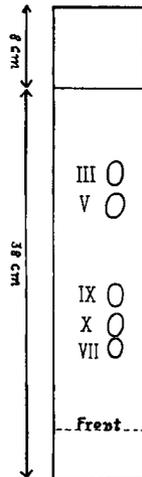


Fig. 9  
Be-Chf-(7:5)/Fmd  
3 Std.

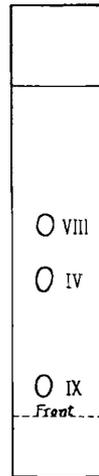


Fig. 10  
Chf/Fmd  
2 $\frac{1}{2}$  Std.

Die römischen Zahlen entsprechen den Formelnummern auf der Formelseite.

sorptionschromatographie wurde nach dem Durchlaufverfahren<sup>28)</sup> an alkalifreiem  $\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>29)</sup> oder Silicagel (Korngrösse 0,15–0,30 mm) durchgeführt. Ausführung der Papierchromatogramme<sup>30)</sup><sup>31)</sup><sup>32)</sup>, der präparativen Papierchromatographie<sup>34)</sup>, der KEDDE-Reaktion<sup>33)</sup> und der Farbreaktionen mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ <sup>34)</sup> nach früheren Angaben.

Für Lösungsmittel wurden folgende Abkürzungen verwendet: AcOH = Eisessig, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, Fmd = Formamid, Me = Methanol, Thf = Tetrahydrofuran, W = Wasser. Ferner bedeuten ML = eingedampfte Mutterlauge, Pchr = Papierchromatogramm. Die Verhältniszahlen beziehen sich auf Volumteile.

*Xysmalogenon (X)*. 100 mg Xysmalogenin (V) vom Smp. 228–248° wurden in 35 ml An gelöst, auf 0° abgekühlt, mit 0,27 ml «KILIANI-Lösung» (266 g  $\text{CrO}_3$  + 230 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  + 400 ml W mischen, mit W auf 1000 ml auffüllen) versetzt und 5 Min. unter Umschwenken bei 0° gehalten. Die anfangs gelbe Lösung wurde grün. Dann wurde mit 35 ml W und etwas festem NaOAc versetzt, das An bei 30° im Vakuum abgedampft und die verbliebene wässrige Lösung, die wenig gelbliche Kristalle enthielt, fünfmal mit je 80 ml Chf ausgeschüttelt. Übliche Aufarbeitung der Chf-Extrakte gab 92 mg schwach gelb gefärbten kristallinen Rückstand. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus An farblose, dünne Blättchen, Smp. 225–229°,  $[\alpha]_D^{26} = +60^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,2 in Chf).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$  (370,5) Ber. C 74,56 H 8,16% Gef. C 74,57 H 8,35%

Xysmalogenon gab im Pchr (System Be-Chf-(7:5)/Fmd) nur einen Fleck, der sich sowohl mit KEDDE-Reagens als auch mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens<sup>35)</sup> (Gelbfärbung) lokalisieren liess. IR.-Absorptionsspektrum in KBr vgl. Fig. 4. Die ML zeigten im Pchr noch schwach den Fleck der Subst. III (vgl. unten).

*3,6-Diketo-14-hydroxy-cardadien-(4,20:22)-olid (III)*. 37 mg Xysmalogenin wurden wie oben, aber während 15 Min., bei 0° oxydiert. Dann wurden 8 ml W zugefügt, und die Lösung im Vakuum vom An befreit. Dabei fiel ein gelblicher, krist. Niederschlag aus. Dieser wurde abfiltriert, mit W gewaschen und getrocknet. Es resultierten 27,6 mg schwach gelbe Kristalle, Smp. 210–216° (Zers.). Sie bestanden nach Pchr aus einem Gemisch von III und X. Die wässrige Mutterlauge und die Waschwässer (ca. 15 ml) wurden dreimal mit je 30 ml Chf ausgeschüttelt. Übliche Aufarbeitung der Chf-Extrakte gab 5,1 mg gelben Rückstand. Aus Me 2,0 mg schwach gelb gefärbte Kristalle, Smp. 235–245° (Zers.), nach Pchr reine Subst. III.

*Trennung des Gemisches der Subst. III und X durch präp. Papierchromatographie*. 25 mg des oben erhaltenen Gemisches wurden in Chf gelöst, auf 5 imprägnierte Papierblätter (WHATMAN Nr. 1, 19 × 46 cm) verteilt und im System Be-Chf-(7:5)/Fmd während 3 Std. entwickelt. Dann wurde 16 Std. im schwachen Luftstrom getrocknet. Die Lokalisierung der beiden Substanzen gelang durch Betrachtung der Papiere im UV.-Licht (Hg-Lampe mit Wood'schem Filter), wobei sie als dunkelviolette Zonen auf grünlichem Grund sichtbar waren. Die Substanzzonen wurden ausgeschnitten und wie üblich<sup>36)</sup> extrahiert.

*Die X-Zonen* (20,8 mg, roh) wurden zunächst durch Chromatographie an 1 g  $\text{SiO}_2$  gereinigt. Kristallisation aus An-Ae gab 9 mg Xysmalogenon (X), Smp. 216–226° (Zers.), das nach Pchr noch wenig III enthielt.

*Die III-Zone* (12,5 mg, roh) gab aus An-Ae 9,0 mg krist. 3,6-Diketo-14-hydroxy-cardien-(4,20:22)-olid (III) in farblosen Blättchen, Smp. 239–243° (Zers.),  $[\alpha]_D^{27} = -12^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,9 in Chf). Trocknung zur Analyse gab 0,8% Gewichtsverlust.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$  (384,5) Ber. C 71,85 H 7,34% Gef. C 71,69 H 7,40%

<sup>28)</sup> T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Disc. Trans. Farad. Soc. **1949**, 305.

<sup>29)</sup> J. v. EUW, A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. **27**, 1292, Fussnote 2 (1944).

<sup>30)</sup> O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. **34**, 108 (1951).

<sup>31)</sup> E. SCHENKER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, Helv. **37**, 680 (1954).

<sup>32)</sup> H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **36**, 357 (1953).

<sup>33)</sup> D. L. KEDDE, Diss. Leyden, 1946; J. E. BUSH & D. A. H. TAYLOR, Biochem. J. **52**, 643 (1952).

<sup>34)</sup> Ausführung nach J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. **31**, 883 (1948).

<sup>35)</sup> Herstellung: 150 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 78 ml W und 22 ml konz. HCl lösen.

<sup>36)</sup> Vgl. z. B. W. SCHMID und Mitarbeiter<sup>6)</sup>, bes. S. 108–109.

Der Stoff war nach Pchr einheitlich; er gab mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens<sup>85</sup>. Orangefärbung (auf Papier); 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> lieferte eine langanhaltende zinnoberrote Farbe). Das UV.-Differenzspektrum log ( $\epsilon_{\text{III}}^{\text{E-O-Acetyl-digitoxigenin}}$ ) gab Maxima bei 193 m $\mu$  (log  $\epsilon = 3,50$ )<sup>27a</sup>, 250 m $\mu$  (log  $\epsilon = 4,02$ ) und 310–315 m $\mu$  (log  $\epsilon$  ca. 2,33) (Fig. 6). Als Vergleich wurde 3,6-Diketo-cholestan gemessen. Wir erhielten Maxima bei 194 m $\mu$  (log  $\epsilon = 3,54$ )<sup>27a</sup> und 250,5 m $\mu$  (log  $\epsilon = 3,94$ ) sowie eine Schulter bei 305–310 m $\mu$  (log  $\epsilon$  ca. 2,10).

*3-O-Acetyl-7-keto-xysmalogenin (I)*. 100 mg 3-O-Acetyl-xysmalogenin (VI), Smp. 256–264°, wurden in 7,5 ml reinem AcOH gelöst, bei 20° mit 3,2 ml einer 2-proz. Lösung von CrO<sub>3</sub> in AcOH versetzt und 15 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO<sub>3</sub> nachweisbar war (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Probe). Die gelbe Lösung wurde mit 1 ml Me versetzt und 4 Std. stehengelassen. Dann wurden 5 ml 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugefügt und die grüne Lösung viermal mit je 25 ml Chf ausgeschüttelt. Übliche Aufarbeitung der Chf-Extrakte gab 98 mg amorphen Rückstand. Er zeigte im Pchr (System Be/Thio-diäthylenglykol) neben Ausgangsmaterial einen starken, wesentlich langsamer laufenden Fleck entspr. I. Durch Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> liessen sich aus dem Gemisch lediglich 25 mg O-Acetyl-xysmalogenin abtrennen. Die Hauptmenge (ca. 60 mg) war jedoch noch ein Gemisch von I und VI. Es wurde durch präp. Pchr im System Thf-Bc-Cy-(1:4:5)/Fmd (6 Blätter WHATMAN Nr. 2, 19×46 cm; Entwicklungszeit 4 Std.) getrennt. Die Lokalisierung der Substanzonen erfolgte durch Besprühen schmalere, von den Papierrändern abgeschnittener Streifen mit KEDDE-Reagens. Nur die I-Zone wurde eluiert. Sie gab nach Reinigung an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 20,1 mg farblosen Schaum. Aus Chf-Petroläther 11,7 mg 3-O-Acetyl-7-keto-xysmalogenin (I), in langen, farblosen Nadeln, Smp. 228–238°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +50,3^{\circ} \pm 4^{\circ}$  (c = 0,52 in Chf).



Das IR.-Absorptionsspektrum in KBr (vgl. Fig. 1) zeigt die für  $\Delta^5$ -7-Keto-Gruppierung in Steroiden charakteristischen Banden<sup>28</sup>). Das UV.-Differenzspektrum log ( $\epsilon_{\text{I}}^{\text{E-O-Acetyl-digitoxigenin}}$ ) zeigt breite Maxima bei 214–219 m $\mu$  (log  $\epsilon$  ca. 3,84), 272–280 m $\mu$  (log  $\epsilon$  ca. 1,89) und 320–330 m $\mu$  (log  $\epsilon = 1,86$ ) (vgl. Fig. 5).

*3-O-Acetyl-dihydro-uzarigenin (II) aus VI*. Eine Lösung von 10,3 mg 3-O-Acetyl-xysmalogenin (aus *Xysmalobium undulatum*), vom Smp. 259–262° in 2 ml AcOH wurde in Gegenwart von 20 mg PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O-Katalysator hydriert. Nach 40 Min. waren 1,86 Mol-Äquivalente H<sub>2</sub> (nach Abzug der vom Katalysator verbrauchten Menge) aufgenommen, und die Gasaufnahme hörte praktisch auf. Filtration und Eindampfen im Vakuum, dann im Hochvakuum, gab 10 mg Rohprodukt. Aus An-Ac 8 mg farblose Platten, die nach Umkristallisieren aus An-Ae bei 202–206° schmolzen. Die Farbreaktionen nach KEDDE und mit Tetranitromethan waren negativ. Misch-Smp. mit authentischem Mono-O-acetyl-dihydro-uzarigenin<sup>11</sup>) (Smp. 204–206°) schmolz bei 202–205°. Die IR.-Spektren beider Präparate waren identisch (Nr. 1243).

*Anhydro-periplogenon (IX) aus Xysmalogenon (X)*. 37 mg Xysmalogenon, Smp. 225–229°, wurden in wenig Chf gelöst, an einer aus 1 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (BROCKMANN) in Chf bereiteten Säule adsorbiert und 12 Std. verschlossen unter Chf im Dunkeln stehengelassen. Dann wurde zuerst mit Chf (30,5 mg), dann mit Chf-Mc-(80:20) (3,5 mg) eluiert. Die mit Chf eluierbaren Anteile (30,5 mg) gaben im Pchr (System von Fig. 9) 2 Flecke, entsprechend den Stoffen VII und IX; von diesen war IX viel stärker. Ausgangsmaterial war nicht mehr nachweisbar. Das Gemisch wurde auf 10 Papieren wie oben beschrieben, aber im System Be/Fmd (8 Std., Front abtropft) präparativ getrennt. Die IX-Zone war im UV.-Licht deutlich sichtbar, während zur Lokalisierung der VII-Zone aus der Papiermitte schmale Streifen geschnitten und mit KEDDE-Reagens besprüht wurden.

Die IX-Zonen (28 mg, roh) gaben nach Reinigung an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (22 mg) aus An-Ae 17 mg farblose Kristalle von Anhydro-periplogenon, Smp. 238–242° (zerrieben 231–236°),  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +87^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1,1 in Chf). Bei üblicher Trocknung zur Analyse 3% Gewichtsverlust.



Die Substanz gab mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens Gelbfärbung. Das UV.-Differenzspektrum in Alk (praktisch identisch mit Kurve  $\Delta$ IX, Fig. 8) gab Maxima bei 193 m $\mu$  (log  $\epsilon = 3,30$ )<sup>27a</sup>, 241 m $\mu$  (log  $\epsilon = 4,21$ ) und 305 m $\mu$  (log  $\epsilon = 1,85$ ). IR.-Spektrum in KBr vgl. Fig. 3. Authentisches Anhydro-periplogenon und die Mischprobe schmolzen genau gleich. Die Farbreaktionen und die Laufstrecken im Pchr (System von Fig. 9) waren identisch, ebenso die IR.-Spektren in KBr (Fig. 3) und die UV.-Spektren in Alk (Nr. 2822).

Die VII-Zonen gaben 8,8 mg rohes Eluat. Aus An 3 mg reine, farblose Subst. VII (J.P. 14), Smp. 255–265°. 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gab lang anhaltende Orangefärbung. UV.-Absorptionsspektrum vgl. Fig. 7.

*Periplogenon (VIII) und Anhydro-periplogenon (IX) aus Periplogenin.* – a) Mit CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Aceton. 49 mg Periplogenin, Smp. 228–232°, wurden in 3 ml An gelöst, auf 0° gekühlt und mit 0,07 ml «KILIANI-Lösung» (vgl. oben) versetzt. Nach 10 Min. Stehen bei 0° wurden 4 ml W zugefügt und das An bei Raumtemp. im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wurde sechsmal mit je 10 ml Chf ausgeschüttelt. Übliche Aufarbeitung der Chf-Extrakte gab 48 mg gelblichen Schaum. Aus An-Ae 43,4 mg farblose Kristalle, die nach Pchr ein Gemisch von Periplogenin und Periplogenon waren. Bei Chromatographie an 1,4 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> wurden mit Chf und Chf-Mc-(99:1)-Gemisch Fraktionen eluiert (41,2 mg), die im Pchr drei Flecke gaben, entsprechend den Substanzen Periplogenin, Periplogenon und Anhydro-periplogenon. Sie wurden durch präp. Pchr getrennt (vgl. unten).

b) Mit CrO<sub>3</sub> in AcOH. 62,7 mg Periplogenin wurden in 0,9 ml reinem AcOH gelöst und im Verlauf von 6 Std. portionsweise mit 1,3 ml einer 2-proz. Lösung von CrO<sub>3</sub> in AcOH versetzt. Die gelbe Lösung blieb noch 3 Std. bei 20° stehen. Dann wurde 1 ml Me zugefügt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Zusatz von etwas W wurde die grüne Lösung achtmal mit je 10 ml Chf ausgeschüttelt. Übliche Aufarbeitung gab 53,3 mg schwach gelbes Rohprodukt, das im Pchr nur den Fleck des Periplogens zeigte. Nach Reinigung an 0,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aus An-Ae 23,5 mg farblose Kristalle, nach Pchr ein Gemisch von Periplogenon (VIII) und Anhydro-periplogenon (IX). 5 mg dieses Gemisches wurden mit 0,5 ml AcOH 6 Min. zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des AcOH im Vakuum war nur noch eine Spur Periplogenon nachweisbar. Die Hauptmenge war Anhydro-periplogenon.

Die restlichen 17,5 mg Kristallgemisch sowie die ML davon (zus. 38,3 mg) wurden zweimal an je 1,2 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Be-Chf-(80:20) eluierbaren Anteile (25 mg) gaben aus An 14,6 mg reines Anhydro-periplogenon in farblosen Nadeln, Smp. 237–241° (zerrieben 230–236°),  $[\alpha]_D^{27} = +93^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,0 in Chf).

c) Mit Pt und O<sub>2</sub>. 101,5 mg Periplogenin wurden in 15 ml An gelöst, mit einer vorhydrierten Suspension von 22 mg PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O in 3 ml bidest. W vermischt und 24 Std. in O<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum von An befreit. Ausschütteln mit Chf (fünfmal) und übliche Aufarbeitung gaben 96 mg neutrales Rohprodukt. Aus An 76 mg farblose Kristalle, nach Pchr Gemisch von Periplogenin und Periplogenon.

Von den oben beschriebenen drei Oxydationsversuchen wurden alle amorphen Anteile (auch die ML) sowie alle Kristalle, die im Pchr mehr als einen Fleck zeigten, vereinigt (142 mg Gemisch von IV, VIII und IX) und auf 30 Papieren im System Be-Chf-(7:5)/Fmd (Entwicklungszeit 15 Std., Anhydro-periplogenon abgetropft) präparativ getrennt. Nur die Periplogenon-Zone (mit KEDDE-Reagens auf schmalen, von beiden Papierseiten abgeschnittenen Streifen lokalisiert) wurde eluiert. Sie gab 46,2 mg rohes Eluat. Nach *schneller* Filtration durch Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aus An-Ae 30,4 mg reines krist. Periplogenon, Smp. 224–227°,  $[\alpha]_D^{27} = +32^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,3 in Chf). Zur Analyse 5 Std. bei 90° getrocknet.

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (388,5) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,24 H 8,30%

Die Substanz gab mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens<sup>86</sup>) Gelbfärbung und zeigte im Pchr (System Chf/Fmd) nur *einen* Fleck. UV.- und IR.-Spektren vgl. Fig. 2 und 7.

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikroanalytischen Laboratorium unseres Institutes ausgeführt.

### Zusammenfassung

Xysmalogenin konnte mit CrO<sub>3</sub> in Aceton-Wasser-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu Xysmalogenon (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>) oxydiert werden, das in reiner Form isoliert wurde. Durch Kontakt an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> liess es sich in ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton umlagern, das mit dem bekannten Anhydro-periplogenon identisch war. Die Doppelbindung im Xysmalogenin liegt daher in 5-Stellung. Periplogenon wurde erstmals in reiner krist. Form isoliert.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel