196. Gomphogenin-Teilsynthese und Struktur des Calotropagenins

Glykoside und Aglykone, 319. Mitteilung[1])

von **A. Lardon, K. Stöckel** und **T. Reichstein**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(28. VIII. 69)

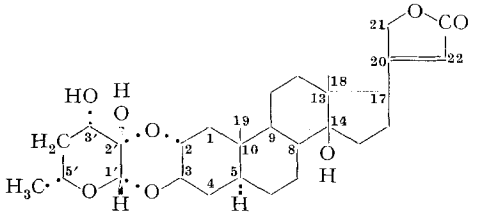
Summary. Gomphogenin = 2α,3β,14β-trihydroxy-5α-card-20:22-enolide (**6**) was synthetised through hydroxylation of uzarigenone (**4**), followed by reduction with $LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$. Treatment of its di-O-acetylderivative (**7**) with $SOCl_2$ in pyridine gave di-O-acetyl-β-anhydro-gomphogenin (**3**). **3** was identical with the product obtained by WATSON and WRIGHT from *Gomphocarpus fruticosus*; this proves that the formulae suggested by COOMBE and WATSON are correct.

From the mixture of about 7 unidentified cardenolides obtained by MITTAL *et al.* after WOLFF-KISHNER reduction of *ene*-dihydrocalactin we could now isolate and identify dihydrogomphogenin (**6**), dihydrocoroglaucigenin (**11**) and dihydro-uzarigenin-19-acidlactone-(19→3) (**13**). These results, together with former evidence and spectra, prove the structure of calotropagenin as 2α,3β,14β-trihydroxy-19-oxo-5α-card-20:22-enolide (**15**) and give support to the formulation of calactin and calotropin as stereoisomers of formula **8**, analogous to the formula of gomphoside established by COOMBE and WATSON.

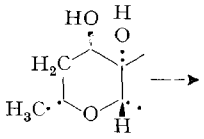
WATSON & WRIGHT [2a, b] isolierten aus *Gomphocarpus fruticosus* R. BR. zwei krist. Glykoside, die sie als Gomphosid ($C_{29}H_{42}O_8$) [2c] und Afrosid ($C_{29}H_{42}O_9$) bezeichneten. Nach COOMBE & WATSON [3] sowie nach CARMAN *et al.* [4] besitzt Gomphosid die Formel **1** oder **1a**. Afrosid soll eine zusätzliche HO-Gruppe im Geninteil enthalten [5]. Gomphogenin, das Genin, von dem sich Gomphosid ableitet, war bisher nicht bekannt. Nach Abbau mit $NaJO_4$ und anschliessender saurer Hydrolyse konnte β-Anhydrogomphogenin isoliert werden, das nach COOMBE & WATSON [3] die Formel **2** besitzt, und das durch ein krist. Di-O-acetylderivat (**3**) charakterisiert wurde.

Für Vergleichszwecke waren wir daran interessiert, das intakte Gomphogenin (**6**) kennenzulernen und haben es aus dem bekannten Uzarigenon (**4**) wie folgt gewonnen. Es wurde zunächst nach DIMROTH & SCHWEIZER [11] mit $Pb(OAc)_4$ acetoxyliert. Nach HENBEST *et al.* [12] wird Cholestan-3-on am besten unter Zusatz von BF_3-Ätherat bereits bei 25° mit ca. 50% Ausbeute in 2α-Acetoxycholestan-3-on übergeführt. In unserem Fall waren diese Bedingungen unbrauchbar, weil BF_3-Ätherat die Abspaltung der 14-ständigen HO-Gruppe bewirkt. Wir arbeiteten in Eisessig-Acetanhydrid bei 70° [13], wobei die Reaktion nach 24 Std. weitgehend beendigt war. Diese Bedingungen hatten sich bei einem Modellversuch mit 3-Keto-5α-ätiansäure-methylester gut bewährt. Das krist. 2α-Acetoxy-uzarigenon (**5**) konnte nach Chromatographie an Al_2O_3 (WOELM, neutral) unter ständigem Zusatz von etwas Äthylacetat in einer Ausbeute von ca. 35–40% erhalten werden. Das Produkt enthielt noch etwas Ausgangsmaterial **4**, das sich nur schwer abtrennen lässt. Die zwei Stoffe **4** und **5** lassen sich weder im Dünnschichtchromatogramm (DC) noch im Papierchromatogramm (PC) eindeutig voneinander unterscheiden. Reduktion von **5** mit $LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$ [14] (7 Std. bei 0°) und anschliessende Verseifung mit $KHCO_3$ in wässerigem Methanol

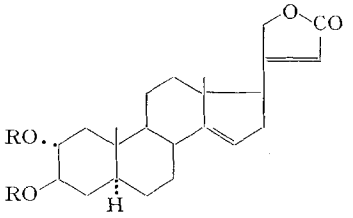
[1]) 318. Mitteilung: [1].



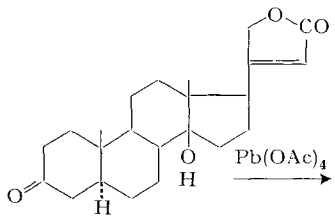
1 Gomphosid $C_{29}H_{42}O_8$
nach COOMBE & WATSON [3][2])



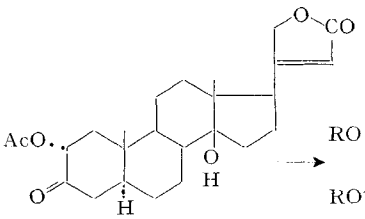
1a



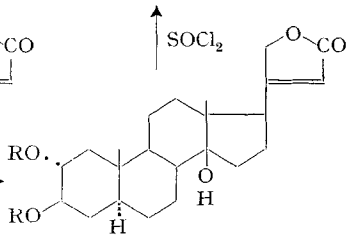
2 (R = H) β-Anhydro-gomphogenin $C_{23}H_{32}O_4$
F. 230–237° [+ 5 Me] [3]
3 (R = Ac) $C_{27}H_{36}O_6$
F. 240–249° (– 67,7 Chf][3])



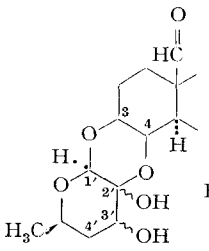
4 Uzarigenon
F. 270° [+ 33 Chf] [6]



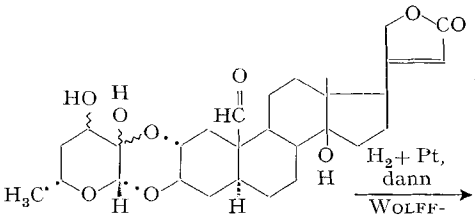
5 2α-Acetoxy-uzarigenon,
nicht ganz rein
F. 255–261° [+ 45,1 Chf][4])



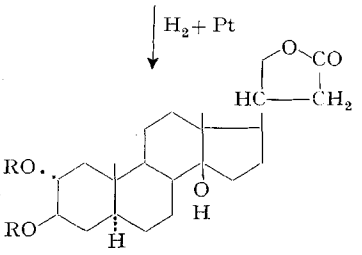
6 (R = H) Gomphogenin
F. 234–236° [+ 13,4 Me][4])
7 (R = Ac) F. 272–278°
[– 28,8 Chf][4])



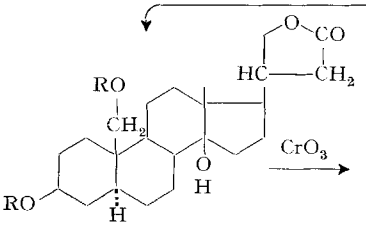
8a



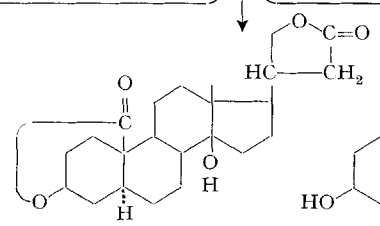
8 Calactin u. Calotropin
nach BRÜSCHWEILER *et al.* [7]



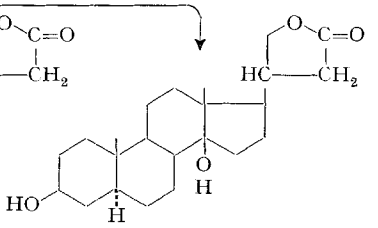
9 (R = H) Dihydrogomphogenin,
F. 242–246° [+ 4,4 Me][4])
10 (R = Ac) F. 259–262° [– 38,2 Chf][4])



11 (R = H) Dihydrocoro-glaucigenin, F. 243–248°
[+ 16,9 Me][4]) = OPM-20 [8]
12 (R = Ac) amorph



13 Dihydro-uzarigenin-19-säure-lacton-(19 → 3)
F. 199° [+ 12 Chf] [9]



14 Dihydro-uzarigenin
F. 243° [+ 14,4 Chf] [10]

Es ist nicht sicher, ob die Dihydro-Verbindungen **9**–**14** an C-20 völlig einheitlich sind. Die Zahlen in langen eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den vermerkten Lösungsmitteln an.

[15] gab Gomphogenin (**6**), das sich durch Chromatographie an SiO_2 leicht reinigen liess und durch sein krist. Di-O-acetylderivat **7** charakterisiert wurde. Letzteres gab nach Behandlung mit $SOCl_2$ in Pyridin-Benzol bei $-10°$ [16] das Δ^{14}-Derivat **3**, das nach Mischprobe, Drehung, IR.-Spektrum und DC mit authentischem Di-O-acetyl-β-anhydro-gomphogenin[5]) identisch war.

Um die Struktur des Calotropagenins zu beweisen (siehe unten), benötigten wir auch noch Dihydrogomphogenin (**9**). Sein Di-O-acetylderivat **10** liess sich leicht durch Hydrierung von Di-O-acetylgomphogenin (**7**) mit Pt in AcOH gewinnen[6]). Durch Verseifung mit KOH in wässerigem Methanol wurde reines **9** erhalten.

Zur Charakterisierung des Gomphogenins geben wir in Tab. 1 die Laufstrecken im DC und PC für zwei gute Systeme im Vergleich zu zwei isomeren Stoffen und zu Calotropin an.

Tabelle 1. *Gemessene Laufstrecke (Mitte des Flecks) in mm*[7])

Stoff	DC	PC
Front	185	305
Digoxigenin	102	96
Syriogenin	92	74
Gomphogenin	76	77
Calotropin	108	83

Alle Stoffe sind entweder gleichzeitig auf derselben Platte bzw. demselben Papier gelaufen, oder ihre Laufstrecke ist mit Digoxigenin verglichen worden. DC im System Eg-iPr-(19:1) an Silicagel H (MERCK); PC im System Thf-Be-(1:1) an WHATMAN-Papier 1, getränkt mit Formamid (34% des Papiergewichtes).

Struktur des Calotropagenins. – Für die zuerst von HESSE *et al.* [17a–d] aus *Calotropis procera* isolierten Glykoside Calactin und Calotropin sind von BRÜSCHWEILER *et al.* [7] die Formeln **8** oder **8a** vorgeschlagen worden, wobei angenommen wurde, dass diese zwei Stoffe sich durch Raumisomerie an 2′ oder 3′ oder an beiden Stellen voneinander unterscheiden. Zwischen **8** und **8a** konnte nicht sicher entschieden werden, doch wurde Formel **8** bevorzugt. Danach wären diese *Calotropis*-Glykoside prinzipiell gleich gebaut wie Gomphosid und würden sich von ihnen vor allem durch die zusätzliche Aldehydgruppe an C-19 unterscheiden. Die Formeln **8** bzw. **8a** stimmen mit den Spektren und Eigenschaften der *Calotropis*-Glykoside viel besser überein, als die früher von HESSE *et al.* [17d–e] sowie von CROUT *et al.* [18] vorgeschlagenen Formeln.

---

[2]) Die Stereochemie an den C-Atomen 1′, 2′, 3′ und 5′ wurde hier gegenüber der Formel von COOMBE & WATSON [3] von uns geändert, damit sie mit dem Text der genannten Autoren übereinstimmt.

[3]) Drehung des von uns teilsynthetisch bereiteten Präparats. COOMBE & WATSON geben für ihr Material eine Drehung von $[\alpha]_D^{17} = -50° \pm 2°$ ($c = 1{,}2$ in Chf) an. Wir konnten das Originalpräparat mit einem PERKIN-ELMER-Polarimeter 141 (mit photoelektrischer Ablesung) nachmessen und fanden $[\alpha]_D^{24} = -66{,}4° \pm 3°$ in Chf.

[4]) Exper. Teil dieser Arbeit.

[5]) Wir danken Herrn Prof. T. R. WATSON, University of Sydney, Australia, auch hier bestens für die Originalpräparate von β-Anhydrogomphogenin (**2**) und seinem 2,3-Di-O-acetylderivat **3**.

[6]) Von einer Hydrierung des freien Gomphogenins (**6**) wurde abgesehen, da hier die Gefahr einer partiellen hydrogenolytischen Entfernung einer der sekundären HO-Gruppen grösser ist.

[7]) Wir danken Herrn Dr. J. VON EUW für die Ausführung der DC. u. PC.

Calotropagenin, das gemeinsame Genin der meisten *Calotropis*-Glykoside, sollte dann Formel **15** oder **15a** besitzen. Wegen Materialmangels war es uns leider unmöglich, neue Abbauversuche durchzuführen. Durch Aufklärung einiger früher von MITTAL *et al.* [8] gewonnenen Abbauprodukte können wir jetzt sagen, dass Formel **15** richtig ist.

MITTAL *et al.* [8] haben Calactin im Lactonring hydriert und das so erhaltene *en*-Dihydrocalactin einer Reduktion nach WOLFF-KISHNER unterworfen. Ausser der Reduktion (und teilweise anderweitiger Umwandlung) der Aldehydgruppe wird dabei der Zuckerrest abgespalten[8]). Aus dem Reaktionsgemisch haben die genannten Autoren 3 krist. Präparate erhalten, die wie folgt (Tab. 2) bezeichnet wurden, und die hier einzeln besprochen werden. Es mag hervorgehoben werden, dass bei der jetzt von uns durchgeführten $NaJO_4$-Benzidin-Reaktion auf SiO_2 [7] nur Präparat d + e + f stark positiv reagierte.

Tabelle 2. *Präparate erhalten von* MITTAL et al. [8] *aus Calactin*

	$NaJO_4$-Benzidin-Reaktion [19]
I = a+b+c, Smp. 190–197° (Ausbeute 46,7 mg)	–
II = d+e+f, Smp. 232–249° (Ausbeute 6,5 mg)	+
III = OPM-20, Smp. 260–265°, $[\alpha]_D^{26} = +14{,}1° \pm 3°$ in Me	–

I = Präp. a + b + c war nach MITTAL *et al.* ein Gemisch von 3 Stoffen. Es gab auch jetzt im DC drei deutliche Flecke, bestand aber, wie sich zeigte, sogar aus mindestens 6 Komponenten. Wir haben dieses Gemisch jetzt durch Chromatographie an SiO_2 nach DUNCAN [20] getrennt. Dabei wurde a in scheinbar einheitlichen Kristallen (Präp. KST-111) erhalten, die im DC nur den a-Fleck zeigten. Nach Massenspektrum lag trotzdem noch ein Gemisch von mindestens zwei Komponenten der folgenden Zusammensetzung vor: *M 1* = vermutlich $C_{23}H_{34}O_5$ (390) und *M 2* = vermutlich $C_{23}H_{34}O_4$ (374). Sie wurden nicht getrennt.

Die bei der DUNCAN-Chromatographie schwerer eluierbaren Anteile zeigten im DC die Flecke b und c, die aber noch von zwei anderen, sehr ähnlich laufenden, begleitet waren. Dass tatsächlich ein Gemisch von 4 Komponenten vorlag, zeigte die Acetylierung. Das acetylierte Gemisch gab 4 sehr deutlich getrennte Flecke, von denen der langsamst laufende Fleck dem früheren Fleck b entsprach. Drei rascher wandernde waren neu entstanden. Von diesen lief der rascheste aber immer noch etwas langsamer als O-Acetyl-dihydro-uzarigenin, so dass die Anwesenheit von **14** recht fraglich ist. Gut gesichert wurde nur die Anwesenheit des Lactons **13** (entspr. Fleck b), denn Laufstrecke und Färbung im DC blieben nach der Acetylierung gleich.

II = Präp. d + e + f. Auch dieses Präparat war von den genannten Autoren als Gemisch bezeichnet worden. Es erwies sich aber als nahezu einheitlich und konnte nach Smp., Drehung und DC (System Äthylacetat-Cyclohexan-Isopropanol-(7:2:1)) mit Dihydrogomphogenin (**9**) identifiziert werden. Zur weiteren Charakterisierung wurde das Präp. d + e + f acetyliert, worauf sich 1 mg reines Acetylderivat (Präp. KST-108)

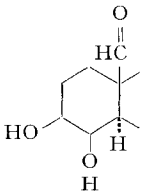
[8]) HESSE & REICHENEDER [17a] haben zuerst gezeigt, dass der Zucker im Calactin und Calotropin in alkalischer Lösung leicht abgespalten wird.

kristallisieren liess. Dieses war nach Smp., Mischprobe, DC (in Äthylacetat-Cyclohexan-(1:1)) sowie IR.-Spektrum identisch mit Di-O-acetyl-dihydrogomphogenin (**10**).

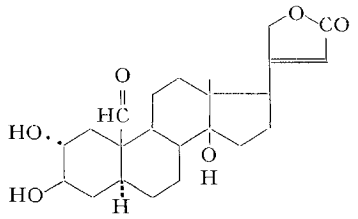
III = Präp. OPM-20. Dieses Präparat ist von MITTAL *et al.* in nahezu reiner Form isoliert und unter Vorbehalt als Desoxy-*en*-dihydrocalotropagenin bezeichnet worden. Die Analyse passte auf die Formel $C_{23}H_{36}O_5$. Es ist noch etwas stärker polar als II (**9**). Der Stoff konnte jetzt als Dihydrocoroglaucigenin (**11**) erkannt werden, das wir zum Vergleich durch Hydrierung von Di-O-acetyl-coroglaucigenin [21] [9] mit Pt in AcOH und anschliessender Verseifung des amorphen Acetylderivates **12** bereitet haben. Die Identifizierung geschah nach Mischprobe, Drehung, Laufstrecke im DC und IR.-Spektrum.

MITTAL *et al.* haben ihr Präp. OPM-20 weiter mit CrO_3 oxydiert, wobei als Hauptprodukt ein krist. Neutralstoff (OPM-27 = «Desoxo-dihydrocalotropagenin») entstand. Wie wir jetzt fanden, handelt es sich um das bekannte Dihydro-uzarigenin-19-säure-lacton-(19 → 3) (**13**). Die Reaktion verläuft also ganz analog wie die von HUNGER & REICHSTEIN [9] beschriebene Bildung des Uzarigenin-19-säure-lactons aus Coroglaucigenin.

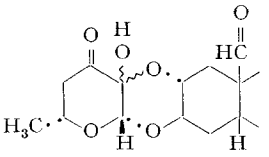
Diskussion. – Durch die Identifizierung der drei von MITTAL *et al.* aus Calactin erhaltenen Stoffe **9**, **11** und **13** ist die Struktur des Calotropagenins (**15**) bewiesen. Ein zweiter Strukturbeweis mit gleichem Resultat konnte gleichzeitig auf anderem Wege erbracht werden [22]. Damit werden auch folgende Formeln weitgehend gesichert: **8**



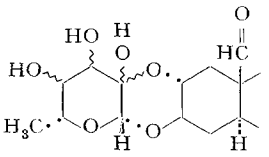
15a



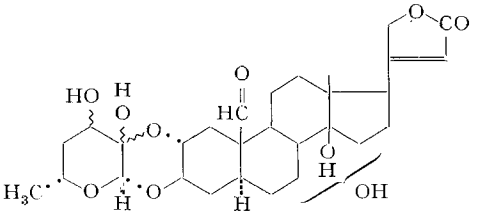
15 Calotropagenin, richtige Formel F. 248–252° [+45,6 Me]



16 Uscharidin, unser Vorschlag [vgl. 7b]



17 Calotoxin, unser Vorschlag [vgl. 7b]

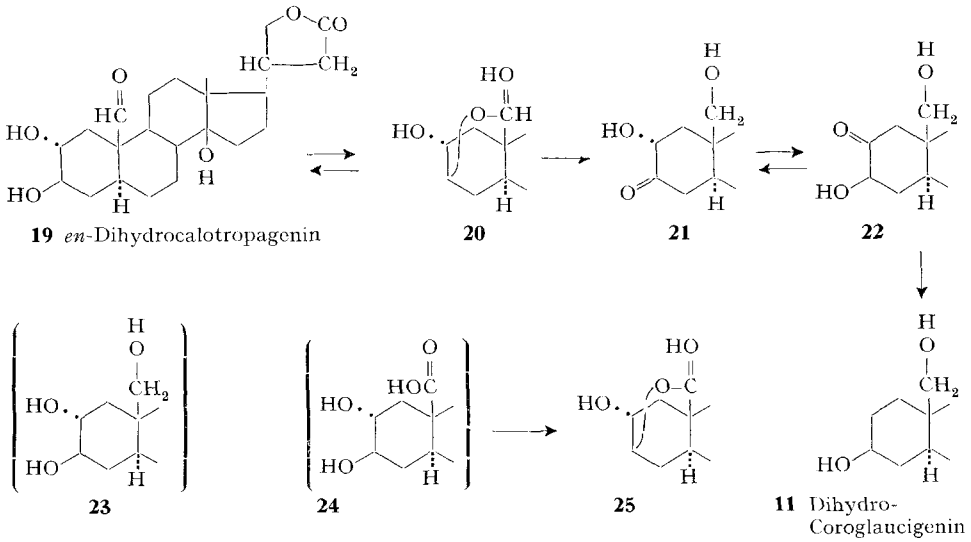


18 Procerosid, unser Vorschlag [vgl. 7b]

für Calactin und Calotropin, **16**, **17** und **18** für Uscharidin, Calotoxin und Procerosid [7], sowie diejenigen von Uscharin [7b] und Voruscharin [7b], die sich von Uscharidin ableiten.

Bemerkenswert ist der sehr uneinheitliche Verlauf der WOLFF-KISHNER-Reduktion von **8**. Wie in anderen Fällen (vgl. z.B. Abbau des Aldosterons [23]) entsteht das

normale Desoxoprodukt **9** hier nur in kleiner Ausbeute. Nach den früheren Erfahrungen wären u.a. die Produkte **23** und **24** bzw. **25** zu erwarten, die einer Disproportionierung nach CANIZZARO entsprechen. Sie wurden nicht gefunden, könnten aber als Zwischenprodukte auftreten, die nach intermolekularen Redoxreaktionen durch WOLFF-KISHNER-Reduktion die 2α-ständige Hydroxylgruppe verlieren und in **11** und **13** übergehen könnten. Durch eine solche Reaktion wäre auch die Bildung von **14** möglich. Bei der Bildung des Dihydrocoroglaucigenins (**11**), das in relativ hoher Ausbeute entstand, könnte ausser einer intermolekularen auch eine intramolekulare Redoxreaktion im Spiele sein, z.B. die Reaktionsfolge **19** → **20** → **21** → **22** → **11**.



Zur Gewinnung des benötigten Uzarigenins diente ein aus *Xysmalobium dilatatum* [24] gewonnenes Gemisch von Uzarigenin und Xysmalogenin. Diese zwei Stoffe sind

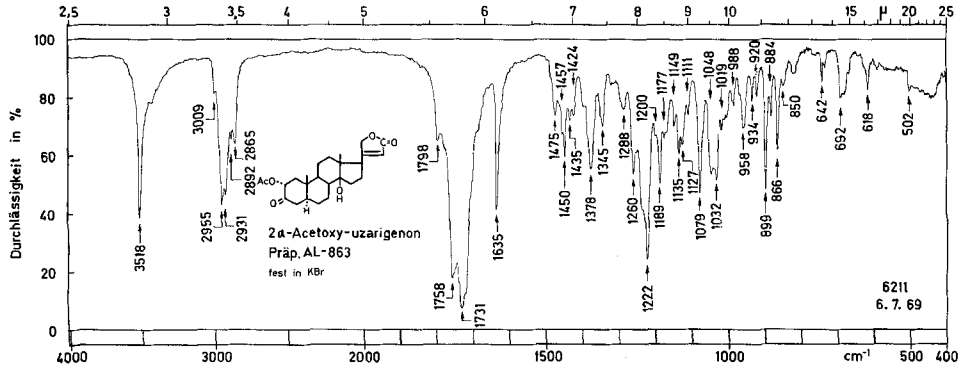


Fig. 1. *IR.-Absorptionsspektrum von 2α-Acetoxy-uzarigenon* (**5**), *Präp. AL-863, Smp. 255–261°* 0,90 mg fest in ca. 300 mg KBr[9])

[9]) Aufgenommen von K. AEGERTER auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Gitter-Spektrophotometer, Modell 125.

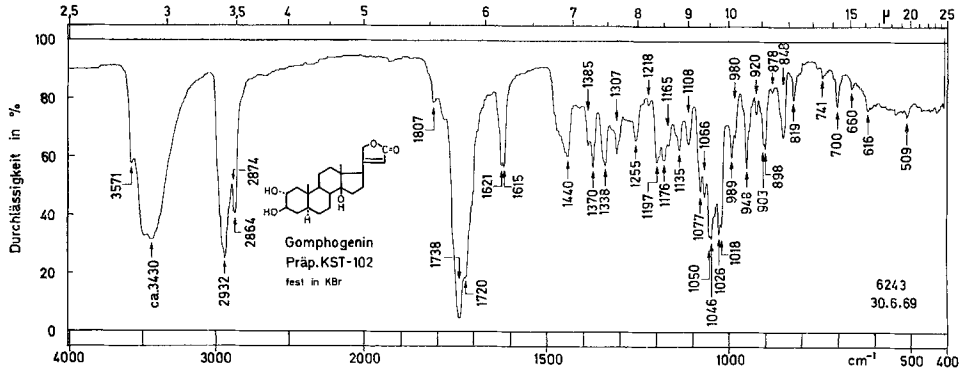


Fig. 2. *IR.-Absorptionsspektrum von Gomphogenin* (**6**), *Präp. KST-102, Smp. 234–236°*
0,88 mg fest in ca. 300 mg KBr[9])

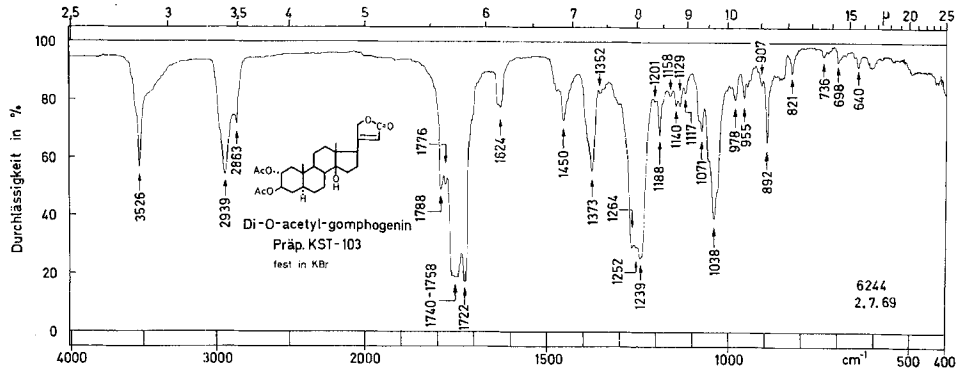


Fig. 3. *IR.-Absorptionsspektrum von 2,3-Di-O-acetyl-gomphogenin* (**7**), *Präp. KST-103, Smp. 272–278°*
0,50 mg fest in ca. 300 mg KBr[9])

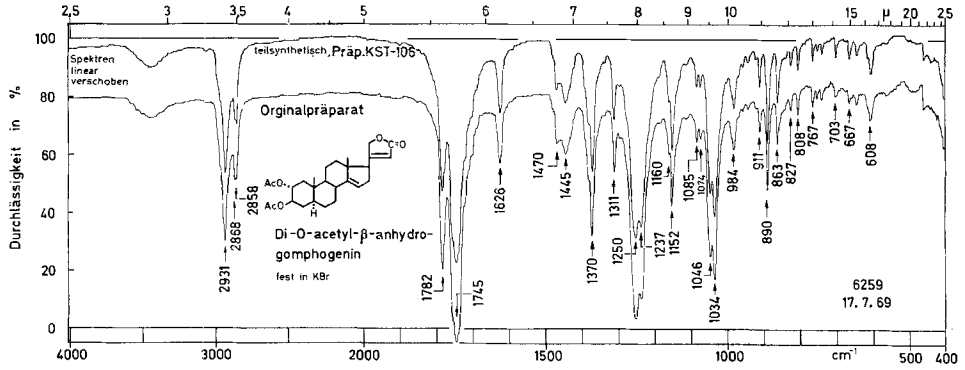


Fig. 4. *IR.-Absorptionsspektrum von 2,3-Di-O-acetyl-β-anhydrogomphogenin* (**3**)
Obere Kurve = unser synthetisches Präparat KST-106, Smp. 242–252°, 0,74 mg fest in ca. 300 mg KBr. Untere Kurve = Originalpräparat von WATSON & WRIGHT[5]), Smp. 240–249°, 0,73 mg fest in ca. 300 mg KBr[9])

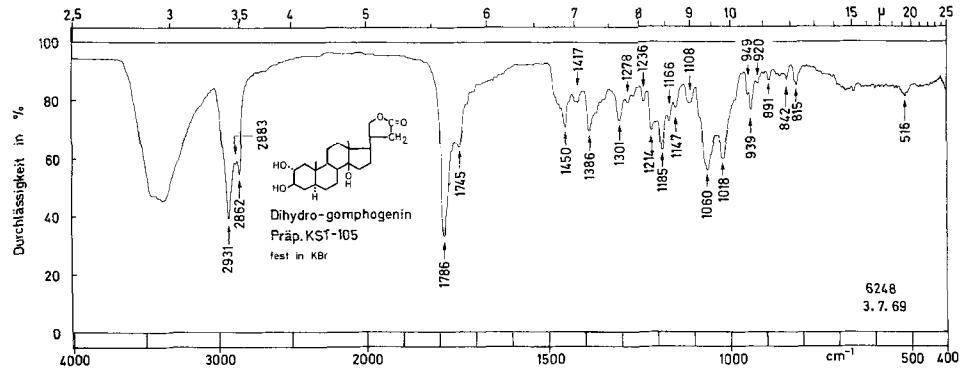


Fig. 5. *IR.-Absorptionsspektrum von Dihydrogomphogenin* (**9**), *Präp. KST-105, Smp. 242–246°*
0,56 mg fest in ca. 300 mg KBr[9])

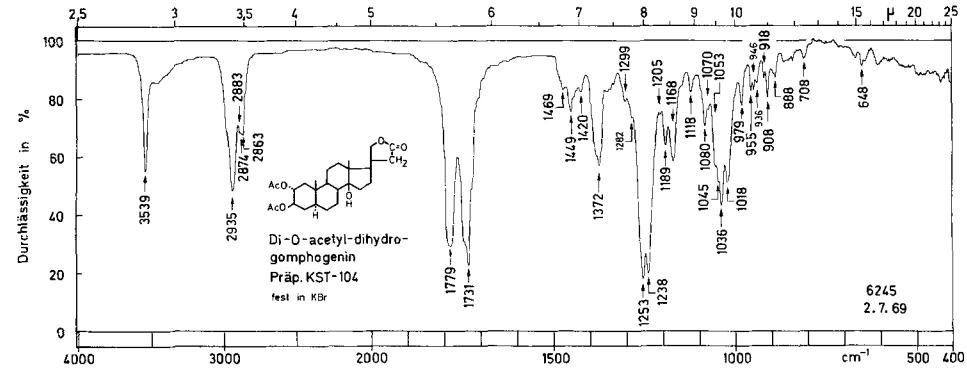


Fig. 6. *IR.-Absorptionsspektrum von 2,3-Di-O-acetyl-dihydrogomphogenin* (**10**), *Präp. KST-104, Smp. 259–262°*
0,50 mg fest in ca. 300 mg KBr[9])

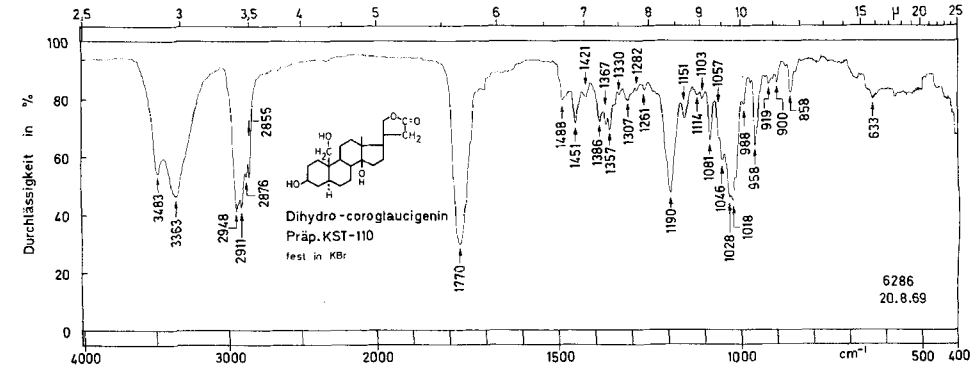


Fig. 7. *IR.-Absorptionsspektrum von Dihydrocoroglaucigenin* (**11**), *Präp. KST-110, Smp. 243–248°*
0,75 mg fest in ca. 300 mg KBr[9])

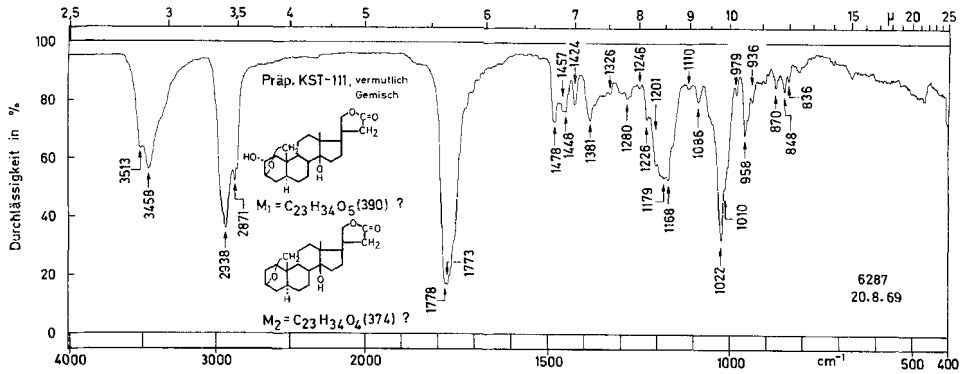


Fig. 8. *IR.-Absorptionsspektrum von Präp. KST-111, Smp. 180–192°, nicht identifiziertes Produkt* 0,70 mg fest in ca. 300 mg KBr[9])

schwer trennbar. Das Gemisch wurde mit Benzopersäure behandelt, worauf sich reines Uzarigenin und 5,6-Epoxyuzarigenin leicht durch Chromatographie trennen liessen. Auf Grund der negativen Drehung hatte sich fast ausschliesslich das α-Epoxid gebildet.

Die Figuren 1–8 geben die IR.-Spektren der Stoffe **5**, **6**, **7**, **3**, **9**, **10**, **11** sowie des nicht identifizierten Stoffes KST-111 wieder, die Figuren 9, 10 und 11, die Massenspektren von **6**, **9** und **11**.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Zur Bestimmung der Drehung diente ein PERKIN-ELMER-Polarimeter Modell 141. Zur Chromatographie wurde Kieselgel MERCK, *0,05–0,20* mm Korngrösse, verwendet. – Es werden die folgenden *Abkürzungen* benützt: AcOH = Eisessig, $(Ac)_2O$ = Acetanhydrid, Ac = Diäthyläther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, DC = Dünnschichtchromatographie und Dünnschichtchromatogramm(e), Di = Dioxan, Eg = Äthylacetat, Fmd = Formamid, Fr = Fraktion(en), Me = Methanol, iPr = Isopropanol, PC = Papierchromatographie und Papierchromatogramm(e), Pn = Pentan, Py = Pyridin, Thf = Tetrahydrofuran, W = Wasser.

Isolierung von Uzarigenin und 5,6α-Epoxy-xysmalogenin aus Uzarigenin-Xysmalogenin-Gemisch. 1,15 g Gemisch von Uzarigenin und Xysmalogenin aus *Xysmalobium dilatatum* [24] wurden in 12 ml abs. $CHCl_3$ gelöst, mit 1,15 g *m*-Chlorperoxybenzoesäure versetzt und 4 Std. bei 20° im Dunkeln gelassen. Dann wurde mit 100 ml $CHCl_3$ verdünnt, mit W, Na_2CO_3-Lösung und W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und direkt auf eine Säule von 30 g Al_2O_3 («WOELM» neutral, Akt. Stufe 1) gegossen. Die mit $CHCl_3$ eluierten Fr gaben total 579 mg Rohprodukt, das im PC (Be-Chf-(7:5)/Fmd) nur einen Fleck, entspr. Uzarigenin, zeigte. Umkristallisieren aus Me-An gab 512 mg krist. Uzarigenin vom Smp. 238–252°.

Die mit $CHCl_3$ unter Zusatz von 1–2% Me eluierten Anteile (450 mg) gaben aus Me-An 265 mg krist. 5,6α-Epoxy-xysmalogenin, Smp. 240–252° (Präp. AL-867), $[\alpha]_D^{25} = -27{,}1°$ ($c = 0{,}43$ in Chf). Die Mischprobe mit Uzarigenin zeigte nur eine undeutliche Depression (Smp. 230–250°). Im PC zeigte der Stoff aber nur ca. $^1/_5$ der Laufstrecke des Uzarigenins. Trocknung zur Analyse 12 Std. 100° bei 0,01 Torr über P_2O_5.

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,70 H 8,22%

Uzarigenon (**4**). 506 mg Uzarigenin wurden nach Vorschrift [6] mit 8,5 ml 2-proz. CrO_3-Eisessig-Lösung oxydiert. Das neutrale Rohprodukt (487 mg) gab aus Chf-Ae 463 mg reine Kristalle, Smp. 278–282° (Präp. AL-862).

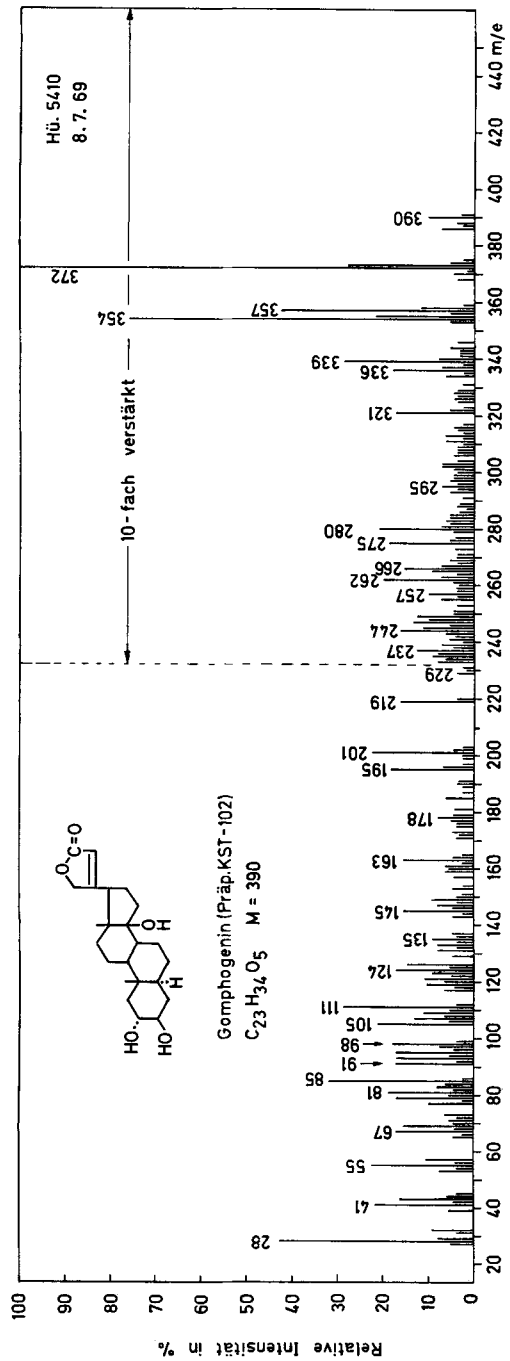
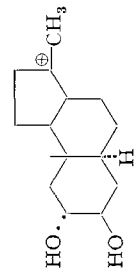


Fig. 9. *Massenspektrum von Gomphogenin* (**6**), *Präp. KST-102, Smp. 234–236°, Temperatur der Probe 180°*

Versuchsweise Zuordnung: 390 = M; 372 = $M - H_2O$; 357 = $M - H_2O - CH_3$; 354 = $M - 2H_2O$; 339 = $M - 2H_2O - CH_3$; 336 = $M - 3H_2O$; 321 = $M - 3H_2O - CH_3$; 280 = $M - 110$ = **26** [25]; 275 = ?; 262 = 280 – H_2O; 244 = 280 – $2H_2O$; 237 = **27** [25]; 229 = 280 – $2H_2O - CH_3$; 219 = **27** – H_2O; 201 = 219 – H_2O (*m** gef.: 184,5; ber.: 184,5)

26 $C_{17}H_{23}O_3$ (280)



27 $C_{15}H_{25}O_2$ (237)

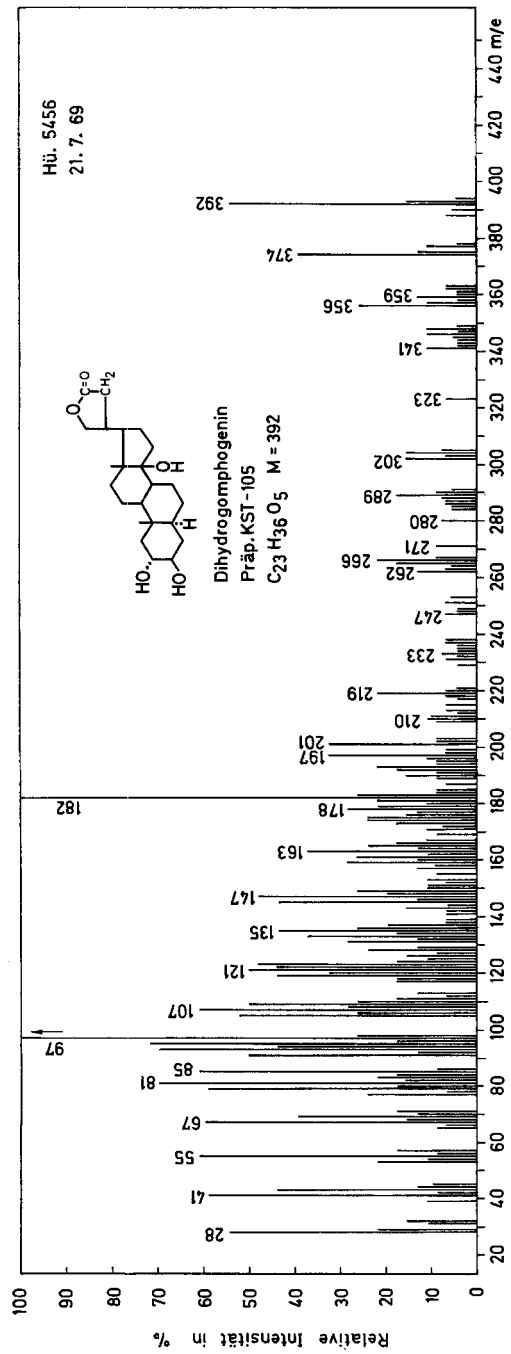


Fig. 10. *Massenspektrum von Dihydrogomphogenin* (**9**), *Präp. KST-105, Smp. 242–246°, Temperatur der Probe 270°*[10])

Versuchsweise Zuordnung: 392 = M; 377 = $M - CH_3$; 374 = $M - H_2O$; 359 = $M - H_2O - CH_3$; 356 = $M - 2H_2O$; 341 = $M - 2H_2O - CH_3$; 338 = $M - 3H_2O$; 323 = $M - 3H_2O - CH_3$; 280 = **26** (vgl. Fig. 9); 262 = 280 – H_2O; 219 = **27** – H_2O (vgl. Fig. 9); 201 = 219 – H_2O

[10]) Wir danken den Herren Dr. H. HÜRZELER und O. HOSANG, Physiklabor der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auch hier bestens für die Aufnahme dieser Spektren und ihre Hilfe bei der Interpretation. Dazu diente ein ATLAS-Massenspektrometer CH7 mit direktem Einlassystem, Elektronenenergie 70 eV, Elektronenstrom 300 μAmp., m^* = metastabile Ionen.

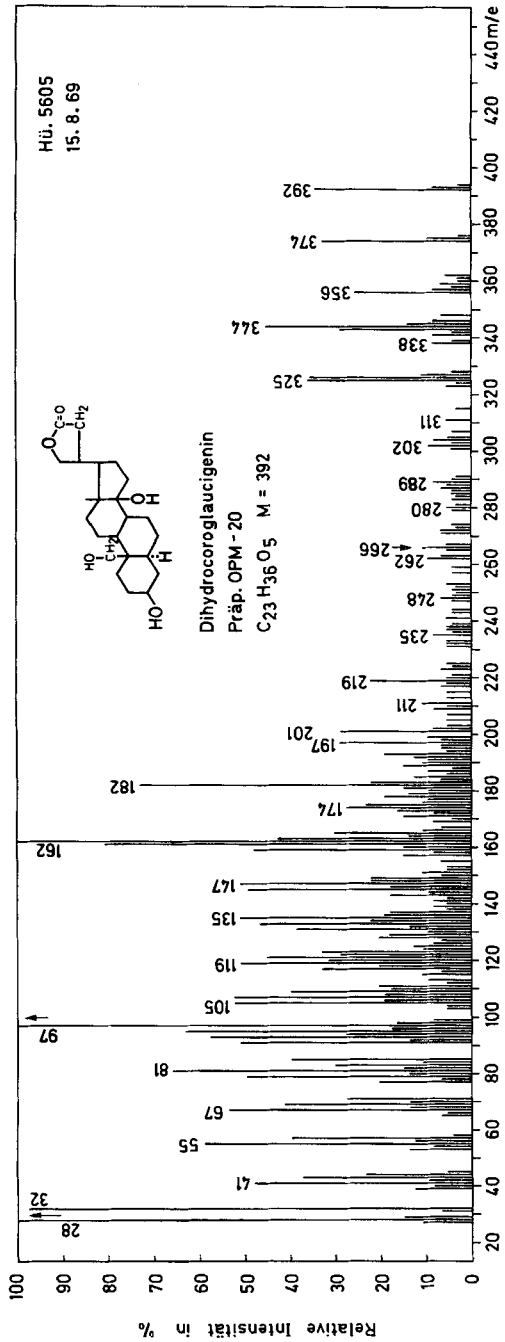


Fig. 11. *Massenspektrum von Dihydrocoroglaucigenin* (**11**), *Präp. OPM-20, isoliert aus dem Gemisch nach der* WOLFF-KISHNER-*Reduktion von* en-*Dihydrocalactin* [8]. *Temperatur der Probe 185°*[10])

Versuchsweise Zuordnung: 392 = M; 374 = $M - H_2O$ (m^* gef.: 357; ber.: 356,8); 356 = $M - 2H_2O$; 344 = $374 - CH_2O$; 343 = $374 - {}^{\cdot}CH_2OH$; 326 = $344 - H_2O$; 325 = $343 - H_2O$ (m^* gef.: 308; ber.: 308,4)

2α-Acetoxyuzarigenon (**5**). 240 mg Uzarigenon (**4**) vom Smp. 274–282° und 500 mg $Pb(OAc)_4$ wurden mit 3 ml reinstem AcOH und 0,5 ml $(Ac)_2O$ in einem Reagenzglas im Vakuum eingeschmolzen und 24 Std. auf 70° erhitzt (siedendes Methanol). Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chf und W aufgenommen. Die Chf-Lösung wurde bei 0° mit 2N HCl, 2N Sodalösung und W gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Eindampfen im Vakuum gab 276 mg rohes Neutralprodukt, das an 12 g Al_2O_3 («WOELM» neutral, Akt. Stufe 1) chromatographiert wurde. Die Säule wurde mit Be-Eg-(9:1) bereitet. Die ersten mit Be-Eg-(9:1) eluierten Fr gaben noch 15 mg rohes Ausgangsmaterial **4** vom Smp. 265–280°. Die weiteren mit Be-Eg bis zu 20% Eg-Gehalt eluierten Anteile (131 mg) gaben aus An-Ae 97 mg 2α-Acetoxyuzarigenon (**5**) vom Smp. 240–260°. Zweimaliges Umkristallisieren gab farblose Nadeln, Smp. 255–261° (Präp. AL-863). $[\alpha]_D^{25} = +45{,}1°$ ($c = 0{,}59$ Chf). IR.-Spektrum vgl. Fig. 1. Auch dieses reinste Produkt enthielt noch etwas Ausgangsmaterial.

$C_{25}H_{34}O_6$ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,03 H 8,06%

2α-Acetoxy-3-keto-5α-ätiansäure-methylester (Modellversuch). 200 mg 3-Keto-5α-ätiansäuremethylester vom Smp. 178–180° [26] und 400 mg $Pb(OAc)_4$ wurden mit 2 ml reinstem AcOH und 0,4 ml $(Ac)_2O$ im Vakuum eingeschmolzen und 24 Std. auf 70° erhitzt. Dann wurde mit W versetzt und mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Lösung wurde mit 2N HCl, 2N-Sodalösung und W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (214 mg) wurde an 8 g SiO_2 chromatographiert. Die mit Be-Eg-(95:5) eluierten Anteile (137 mg) gaben aus Ae-Pn 112 mg Kristalle, Smp. 184–194°. Nach zweimaligem Umkristallisieren farblose Nadeln, Smp. 190–197° (Präp. AL-864), $[\alpha]_D^{22} = +88{,}5°$ ($c = 0{,}435$ in $CHCl_3$). Misch-Smp. mit dem Ausgangsmaterial: 150–160°.

$C_{23}H_{34}O_5$ (390,49) Ber. C 70,73 H 8,77% Gef. C 70,53 H 8,93%[11])

2α-Acetoxyuzarigenin. 200 mg $LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$ wurden in 5 ml abs. Thf gelöst, dann wurde bei 0° unter H_2O-Ausschluss und Rühren die Lösung von 100 mg 2-Acetoxyuzarigenon (Präp. AL-863) in 3 ml Thf zugetropft und anschliessend 7 Std. bei 0° stehengelassen. Hierauf wurde mit 20 ml 5-proz. AcOH versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Die mit W, 10-proz. $KHCO_3$-Lösung und W gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 100 mg farblosen Schaum, der im DC (Eg-Cy-iPr-(70:20:5)) zwei nahe beieinander laufende Flecke zeigte und direkt verseift wurde.

Gomphogenin (**6**). 100 mg rohes 2α-Acetoxyuzarigenin wurden in 15 ml Me gelöst, mit der Lösung von 250 mg $KHCO_3$ in 7 ml W versetzt und 17 Std. bei 23° stehengelassen; die Verseifung war hierauf praktisch beendet. Es wurde mit 5 ml W versetzt; das Me im Vakuum entfernt und die wässerige Phase mit Chf ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 88 mg Rohprodukt, das in wenig Chf gelöst, auf 1 g SiO_2 aufgezogen und nach DUNCAN [20] an 50 g SiO_2 mit Eg-Cy-iPr-(7:2:1) chromatographiert wurde. Die ersten 20 Fraktionen (je 15 ml/Fr/20 Min.) enthielten 50 mg amorphes Material, das im DC mehrere Flecke zeigte. Die Fr. 22–26 lieferten 34 mg Rohprodukt, das nach DC einheitlich war. Aus Me-Ae 25 mg Gomphogenin (Präp. KST-102) in farblosen Blättchen, Smp. 234–236°, $[\alpha]_D^{25} = +13{,}4° \pm 3°$ ($c = 0{,}329$ in Me). IR.-Spektrum vgl. Fig. 2, Massenspektrum vgl. Fig. 9. Die $NaJO_4$-Benzidin-Probe [19] auf SiO_2 war positiv.

Di-O-acetyl-gomphogenin (**7**). 24 mg Gomphogenin (Präp. KST-102) wurden in 1,5 ml abs. Py und 1,2 ml $(Ac)_2O$ 13 Std. bei 23° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 25 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 17 mg Präp. KST-103 in wolligen Nadeln, Smp. 272–278°, $[\alpha]_D^{25} = -28{,}8° \pm 3°$ ($c = 0{,}361$ in Chf). IR.-Spektrum vgl. Fig. 3.

Di-O-acetyl-β-anhydrogomphogenin (**3**) *aus* **7**. 16 mg Di-O-acetyl-gomphogenin (Präp. KST-103) wurden in 0,3 ml abs. Be und 0,5 ml abs. Py gelöst, auf −10° abgekühlt, unter H_2O-Ausschluss mit 0,4 ml gekühltem Gemisch von Be-Py-$SOCl_2$-(15:5:1) versetzt und 20 Min. bei −10° stehengelassen. Dann wurde in der Kälte tropfenweise mit 0,5 ml W versetzt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Nach Zusatz von Ae wurde bei 0° mit 2N HCl, 10-proz. $KHCO_3$ und W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Me 11 mg Präp. KST-106 in wolligen Nadeln vom Smp. 242–252° (Zers. unter Gelbfärbung), $[\alpha]_D^{24} = -67{,}7° \pm 3°$ ($c = 0{,}443$ in Chf). Authentisches Material aus *Gomphocarpus fruticosus* zeigte unter gleichen Bedingungen denselben Smp. und $[\alpha]_D^{24} = -66{,}4° \pm 3°$ ($c = 0{,}366$ in Chf). Die Mischprobe schmolz gleich. Die Präparate zeigten

[11]) Wir danken Herrn Dr. W. PADOWETZ, Mikroanalytisches Labor der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auch hier bestens für die Ausführung dieser Analyse.

auch im DC, genau gleiche Laufstrecken und Färbungen, die IR.-Spektren (vgl. Fig. 4) waren gleich.

Di-O-acetyl-dihydrogomphogenin (**10**). 15 mg Di-O-acetyl-gomphogenin (Präp. KST.103) wurden in 5 ml AcOH mit 10 mg PtO_2, H_2O bei 740 Torr hydriert. Die Aufnahme war nach 15 Min. beendet. Filtrieren und Eindampfen im Vakuum gab 15 mg Rohprodukt. Aus An-Ac 10 mg Präp. KST-104 in wolligen Nadeln, Smp. 259–262°, $[\alpha]_D^{23} = -38{,}2° \pm 3°$ ($c = 0{,}361$ in Chf). IR.-Spektrum vgl. Fig. 6.

Dihydrogomphogenin (**9**). 10 mg Di-O-acetyl-dihydrogomphogenin (Präp. KST-104) wurden in 0,8 ml Me gelöst, mit der Lösung von 8 mg KOH in 0,8 ml Me versetzt und 20 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von W wurde das Me im Vakuum entfernt, die verbleibende wässerige Phase bei 0° tropfenweise mit HCl bis zur ebenen kongosauren Reaktion versetzt, 1 Std. bei 0° zur Relactonisierung stehengelassen und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die mit wenig W gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 6 mg Rückstand. Aus Me-Ae 4 mg Präp. KST-105 in farblosen, zu Drusen vereinigten Nadeln, Smp. 242–246°, $[\alpha]_D^{24} = +4{,}4° \pm 3°$ ($c = 0{,}451$ in Me). IR.-Spektrum vgl. Fig. 5, Massenspektrum Fig. 10. Der $NaJO_4$-Benzidin-Test [19] auf SiO_2 war stark positiv.

Di-O-acetyl-dihydrocoroglaucigenin (**12**). 22 mg Di-O-acetyl-coroglaucigenin [21] wurden wie oben in 5 ml AcOH mit 15 mg PtO_2 hydriert und lieferten 22 mg neutrales Rohprodukt als farbloses Glas, das im DC (Eg-Cy-(1:1)) aber zwei Flecke zeigte. Es diente direkt zur Verseifung.

Dihydrocoroglaucigenin (**11**). 22 mg rohes Di-O-acetyl-dihydrocoroglaucigenin wurden mit 3 ml 5-proz. KOH in Me $^1/_2$ Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei **9** gab 16 mg analoges Rohprodukt. Es wurde in wenig Chf-Me-(1:1) gelöst, auf 1 g SiO_2 aufgezogen und an 6 g SiO_2 mit Eg-Cy-iPr-(7:2:1) chromatographiert. Man erhielt 4 mg leichter eluierbares Material (nicht untersucht). Die Hauptfraktionen lieferten 11 mg Rohprodukt, das im DC nur *einen* Fleck zeigte. Aus An-Ae 8 mg Präp. KST-110 in farblosen, zu Drusen vereinigten Nadeln, Smp. 243–248°, $[\alpha]_D^{24} = +16{,}9° \pm 3°$ ($c = 0{,}349$ in Me). IR.-Spektrum vgl. Fig. 7, Massenspektrum vgl. bei OPM-20 (Fig. 11).

Untersuchung der drei Präparate von MITTAL et al. [8]. – *Trennung von 30 mg krist. Gemisch I = a + b + c, vom Smp. 190–197°.* Das Material wurde an 15 g SiO_2 mit Eg-Cy-(3:2) chromatographiert (6 ml/Fr).

Die Fr 10–11 lieferten 12 mg Eluat, das im DC nur den a-Fleck zeigte; aus Me-Ae 9 mg Präp. KST-111 in farblosen Prismen, Smp. 180–192°, $[\alpha]^{24} = +31{,}1° \pm 3°$ ($c = 0{,}392$ in Me). Nach UV.-Spektrum enthielt es keine C=C-Doppelbindung. IR.-Spektrum vgl. Fig. 8. Nach Massenspektrum (Nr. 5604)[10]) ein Gemisch von 2 oder 3 Stoffen. Versuchsweise Zuordnung: 390 (9,4%) = *M* **1** ($C_{23}H_{34}O_5$); 374 (14,0%) = *M* 2 ($C_{23}H_{34}O_4$); 372 (4,7%) = 390 – H_2O; 358 (32,7%) = *M* 3 ($C_{23}H_{34}O_3$) oder 390 – CH_3OH(?); 356 (17,8%) = 374 – H_2O; 346 (19,6%) = 374 – C_2H_4 oder CO(?); 345 (19,6%) = 374 – $^{\cdot}C_2H_5$ oder ($^{\cdot}$CHO(?); 343 (23,0%) = 358 – $^{\cdot}CH_3$; 340 (21,5%) = 358 – H_2O, 327 (78,5%) = 358 – $^{\cdot}CH_2OH$ (*m** gef.: 299; ber.: 298,8), sowie 345 – H_2O (*m** gef.: 310; ber.: 309,9). Weitere deutliche Spitzen: 313 (5,6%); 302 (4,7%); 287 (12,1%), 274 (12,0%); 255 (5,6%); 248 (7,5%); 241 (6,5%); 235 (21,5%); 209 (10,3%); 203 (22,4%); 201 (11,2%); 197 (17,7%); 189 (17,7%); 182 (46,7%); 174 (15,9%); 165 (16,8%); 163 (63,5%); 162 (47,6%); 161 (52,4%); 159 (26,1%); 147 (58,0%); 145 (38,3%); 135 (84,0%); 133 (54,2%); 131 (40,0%); 123 (31,8%); 121 (75,7%); 119 (54,1%); 117 (34,6%); 109 (51,4%); 107 (81,3%); 105 (73,8%); 97 (100%); 95 (100%); 93 (100%); 91 (100%) usw.

Die weiteren Fr 12–19 lieferten total 15 mg Eluat, das im DC die Flecke b und c zeigte, begleitet von zwei nicht aufgelösten, fast gleich laufenden Flecken b′ und c′. Die Laufstrecken im System Eg-Cy-iPr-(7:2:1) betrugen: Front 185 mm; b = 109 mm; c = 100 mm; Lacton **13** = 111 mm; Dihydrouzarigenin (**14**) = 102 mm; KST-111 = 119 mm und O-Acetyl-dihydrouzarigenin = 140 mm. Das ganze Gemisch wurde acetyliert. Das erhaltene Gemisch zeigte jetzt 4 Flecke. Die Laufstrecken im System Eg-Cy-(1:1) betrugen: 42, 34, 19 und 13 mm (Front 170 mm). Der langsamste Fleck entsprach dem b-Fleck, er zeigte zudem genau gleiche Farbe und Laufstrecke wie das Lacton **13**.

Untersuchung von 6,4 mg krist. Gemisch II = d + e + f, vom Smp. 232–249°. Umkristallisieren aus Me-Ae lieferte 3 mg Präp. KST-107 in farblosen Nadeln, die im DC nur *einen* Fleck zeigten, Smp. 235–247°, $[\alpha]_D^{24} = +8{,}9 \pm 4°$ ($c = 0{,}270$ in Me). Nach Misch-Smp., DC, Farbreaktion mit H_2SO_4 und IR.-Spektrum identisch mit Dihydrogomphogenin (**9**).

Isolierung von Di-O-acetyl-dihydrogomphogenin (**10**). 4,5 mg Präp. MITTAL d+e+f (inkl. Mutterlaugen des Präparates KST-107) wurden mit 0,5 ml abs. Py und 0,4 ml $(Ac)_2O$ 12 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 4,5 mg neutrales Rohprodukt, $[\alpha]_D^{23} = -23{,}8° \pm 4°$ (c = 0,478 in Chf). Aus An-Ae 1,5 mg Präp. KST-108 in farblosen wolligen Nadeln, Smp. 262–270°. Nach Misch-Smp., DC (Eg-Cy-(1:1)) und IR.-Spektrum identisch mit synthetischem **10** (Präp. KST-104).

Untersuchung von Präp. OPM-20. MITTAL *et al.* haben für dieses Präparat einen Smp. von 260 bis 265°, $[\alpha]_D^{26} = +14{,}1° \pm 3°$ (c = 0,83 in Me) angegeben. Wir fanden jetzt als Smp. 251–256°, die Mischprobe mit Dihydrocoroglaucigenin (Präp. KST-110) zeigte keine Depression, die Laufstrecken im DC und die Farbreaktionen waren gleich, ebenso die IR.-Spektren. Das Massenspektrum von Präp. OPM-20 zeigte die erwarteten Spitzen (vgl. Fig. 11).

Die Analysen wurden, wo nichts anderes vermerkt, von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor unseres Instituts ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] K. STÖCKEL, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, Helv. *52*, 1429 (1969).
[2] T. R. WATSON & S. E. WRIGHT, a) Chemistry & Ind. *1954*, 1178; b) Austral. J. Chemistry *9*, 497 (1956); c) *ibid. 10*, 79 (1957).
[3] R. G. COOMBE & T. R. WATSON, Austral. J. Chemistry *17*, 92 (1964).
[4] R. M. CARMAN, R. G. COOMBE & T. R. WATSON, Austral. J. Chemistry *17*, 573 (1964).
[5] T. R. WATSON, Privatmitteilung in litt. 18. I. 1966; vgl. auch H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, «Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry», Vol. II, 106, Holden-Day, Inc., San Francisco, London, Amsterdam 1964.
[6] S. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, Helv. *32*, 939 (1949).
[7] a) F. BRÜSCHWEILER, W. STÖCKLIN, K. STÖCKEL & T. REICHSTEIN, Helv., in Vorbereitung; b) F. BRÜSCHWEILER, K. STÖCKEL & T. REICHSTEIN, Helv., in Vorbereitung.
[8] O. P. MITTAL, CH. TAMM, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, Helv. *45*, 924 (1962).
[9] A. HUNGER & T. REICHSTEIN, Helv. *35*, 1073 (1952).
[10] O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. *35*, 730 (1952).
[11] O. DIMROTH & R. SCHWEIZER, Ber. deutsch. chem. Ges. *56*, 1375 (1923).
[12] H. B. HENBEST, D. N. JONES & G. P. SLATER, J. chem. Soc. *1961*, 4472.
[13] a) T. REICHSTEIN & C. MONTIGEL, Helv. *22*, 1212 (1939); b) E. SEEBECK & T. REICHSTEIN, Helv. *27*, 948 (1944), und frühere Literatur daselbst.
[14] H. C. BROWN & R. F. MCFARLIN, J. Amer. chem. Soc. *78*, 252 (1956); *80*, 5372 (1958); vgl. CH. TAMM, Helv. *43*, 338 (1960), und weitere Literatur daselbst.
[15] T. REICHSTEIN & J. v. EUW, Helv. *21*, 1181 (1938).
[16] O. SCHINDLER, Helv. *39*, 375 (1956); vgl. auch L. SAWLEWICZ, H. H. A. LINDE & K. MEYER, Helv. *51*, 1353 (1968).
[17] a) G. HESSE & F. REICHENEDER, Liebigs Ann. Chem. *526*, 252 (1936); b) G. HESSE, F. REICHENEDER & H. EYSENBACH, *ibid. 537*, 67 (1939); c) G. HESSE, L. J. HEUSER, E. HÜTZ & F. REICHENEDER, *ibid. 566*, 130 (1950); d) G. HESSE & G. LETTENBAUER, *ibid. 623*, 142 (1959); e) G. HESSE, H. FASOLD & W. GEIGER, *ibid. 625*, 157 (1959).
[18] D. H. G. CROUT, R. F. CURTIS, C. H. HASSALL & T. L. JONES, Tetrahedron Letters Nr. *2*, 63 (1963); D. H. G. CROUT, C. H. HASSALL & T. L. JONES, J. chem. Soc. *1964*, 2187.
[19] J. A. CIFONELLI & F. SMITH, Analyt. Chemistry *26*, 1132 (1954); H. T. GORDON, W. THORNBERG & L. N. WERUM, *ibid. 28*, 849 (1956); D. F. MOWERY, *ibid. 29*, 1560 (1957).
[20] G. R. DUNCAN, J. Chromatogr. *8*, 37 (1962).
[21] A. STOLL, A. PEREIRA & J. RENZ, Helv. *32*, 293 (1949).
[22] A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv., in Vorbereitung.
[23] S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. *37*, 1200 (1954).
[24] L. MEISTER, H. KAUFMANN, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, Helv., in Vorbereitung.
[25] G. SPITELLER, Z. analyt. Chem. *197*, 1 (1963).
[26] M. STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. *20*, 1040 (1937); C. DJERASSI & C. R. SCHOLZ, J. Amer. chem. Soc. *69*, 2404 (1947).