

Durch eine einfache Transformation erhält man auch hier wieder den gesuchten Zusammenhang zwischen Reaktionsenthalpie und innerer Reaktionsenergie.

2. Zu erwähnen ist noch, dass auch die für den Reaktionsablauf charakteristischen Grössen in die Funktionalmatrizen eingesetzt werden dürfen. Man erhält auf diese Weise Ausdrücke, die Ableitungen nach einer solchen Grösse darstellen, oder in denen sie konstant gehalten wird.

So lässt sich zum Beispiel die Abhängigkeit der Reaktionslaufzahl von der Temperatur für einen isenthalpischen Prozess, der unter Erhaltung des chemischen Gleichgewichtes stattfindet, leicht auf diese Weise berechnen. Man erhält dabei:

$$\frac{d\lambda}{dT_{(\mathfrak{G}, H)}} = - \frac{-T^2 \frac{\partial}{\partial T} \left[\frac{V}{T} \right] \left[\frac{\mathfrak{S}}{\mathfrak{B}} \right] + C_P}{T^2 \frac{\partial}{\partial T} \left[\frac{V}{T} \right] \left[\frac{\partial \mathfrak{G}}{\partial \lambda} / \mathfrak{B} \right] + \mathfrak{G}}$$

VII. Zusammenfassung.

Es wurden: a) den von *Schottky*, *Ulich* und *Wagner* angegebenen Stammbäumen der freien Energie und der freien Enthalpie diejenigen der inneren Energie und der Enthalpie zugefügt,

b) zwei allgemeine Methoden zur Berechnung beliebiger Ableitungen der Zustandsfunktionen der chemischen Thermodynamik angegeben, und

c) diese Methoden durch Beispiele illustriert.

Der eine von uns (*H. G.*) dankt der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

118. Konstitution von Odorosid A und Odorosid B. Die Glykoside von *Nerium odorum* Sol., 2. Mitteilung¹⁾²⁾³⁾.

Glykoside und Aglykone, 45. Mitteilung⁴⁾

von **S. Rangaswami** und **T. Reichstein**.

(4. II. 1949.)

Kürzlich beschrieben wir die Isolierung von 7 kristallisierten herzwirksamen Glykosiden aus der Stamm- und Zweigrinde des wohlriechenden Oleanders *Nerium odorum* Sol., die als Odoroside A—G

¹⁾ 1. Mitt. siehe *S. Rangaswami*, *T. Reichstein*, *Pharm. acta Helv.* (im Druck).

²⁾ Auszug aus der Diss. *S. Rangaswami*, Basel 1948.

³⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 943.

⁴⁾ 44. Mitt. siehe *S. Rangaswami* und *T. Reichstein*, *Pharm. acta Helv.* (im Druck).

bezeichnet wurden¹⁾. Hier wird über die Konstitutionsaufklärung der Odoroside A und B berichtet.

Für Odorosid A (I) und sein Acetat (II) wurden auf Grund der Analysenwerte die Formeln $C_{30}H_{46}O_7$ und $C_{32}H_{48}O_8$ mit einer Methoxygruppe abgeleitet; das Ultraviolettspektrum entsprach einem einfach α, β -ungesättigten Lacton. Das Glykosid gab eine positive blaue *Keller-Kiliani*-Reaktion²⁾, so dass angenommen werden konnte, dass es sich um ein leicht hydrolysierbares Derivat eines 2-Desoxyzuckers handelt. Diese Vermutung hat sich bestätigt. Kochen mit 0,05-n. H_2SO_4 in 50-proz. Methanol veranlasste glatte Spaltung. Da unter diesen Bedingungen ein Teil des Zuckers in das Methylglykosid übergeht, werden im experimentellen Teil einfache Bedingungen angegeben, wie diese Anteile zur besseren Isolierung des Zuckers schonend nachhydrolysiert werden können³⁾. Das dabei erhaltene Aglykon konnte eindeutig als Digitoxigenin (IV) identifiziert werden. Es wurde als Acetat V charakterisiert und mit authentischem Material verglichen. Zur Sicherheit wurde das Acetat V in bekannter Weise⁴⁾ noch mit Ozon etc. in den 3β -Acetoxy-14-oxy-14-iso-ätio-cholansäuremethylester (X)⁵⁾ übergeführt, der sich ebenfalls mit authentischem Material aus Digitoxigenin als identisch erwies. Auch der bei der obigen Hydrolyse erhaltene Zucker konnte nach Destillation im Molekularkolben kristallisiert werden. Er zeigte: Smp. ca. 80° und $[\alpha]_D^{19} = +63,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,299$ in Wasser). Die Analysen stimmten auf die erwartete Formel $C_7H_{14}O_4$ mit einer Methoxygruppe. Der Zucker wurde weiter mit Brom oxydiert und die erhaltene Säure ins kristallisierte S-Benzyl-thiuroniumsalz übergeführt. Dieses zeigte: Smp. $136-137^\circ$ und $[\alpha]_D^{19} = -12,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9889$ in Methanol). Es sind bisher 4 verschiedene Zucker der obigen Formel aus Glykosiden isoliert worden, deren Eigenschaften aus folgender Tabelle ersichtlich sind. Da zur Zeit als diese Untersuchung durchgeführt wurde, noch keine Sicherheit über die Eigenschaften natürlicher, reiner Oleandrose bestand⁴⁾, wurde eine Probe davon aus Oleandrin⁵⁾ bereitet. Sie konnte kristallisiert erhalten werden und zeigte die in der Tabelle genannten Eigenschaften, die mit dem inzwischen synthetisch bereiteten Zucker⁶⁾ übereinstimmten. Aus der Tabelle geht hervor, dass von den bisher bekannten 4 Zuckern nur Diginose mit dem Zucker aus Odorosid A identisch sein kann. Die Identität konnte dann auch durch die

¹⁾ 1. Mitt. siehe *S. Rangaswami, T. Reichstein, Pharm. acta Helv.* (im Druck).

²⁾ Ausführungsform nach *J. von Euw und T. Reichstein, Helv.* **31**, 883 (1948).

³⁾ Dieses Verfahren hat sich auch zur erheblichen Verbesserung der Ausbeute an anderen empfindlichen Desoxyzuckern bei der Hydrolyse von Glykosiden bestens bewährt.

⁴⁾ *W. Neumann, B.* **70**, 1547 (1937), beschrieb ein kryst. Präparat, das aber viel Anhydrid enthielt, Smp. 68° ; $[\alpha]_D^{18} = -98^\circ$.

⁵⁾ Wir danken Herrn Prof. *W. Schoeller* auch hier bestens für die Überlassung dieses Materials.

⁶⁾ Synthet. Oleandrose: *F. Blindenbacher und T. Reichstein, Helv.* **31**, 2061 (1948).

	Freier Zucker		S-Benzylthiuroniumsalz der entsprechenden Säure	
	Smp.	$[\alpha]_D$ in Wasser	Smp.	$[\alpha]_D$ in Methanol
Cymarose ¹⁾²⁾ . .	ca. 92°	+52°	130°	0° ⁷⁾
Sarmentose ³⁾ . .	ca. 78°	+16°	146°	+6,5° ⁷⁾
Oleandrose ⁴⁾⁵⁾ . .	ca. 62°	+12°	130°	+5,8° ⁷⁾
Diginose ⁶⁾ . . .	ca. 90°	+55°	137–138° ⁷⁾	-9,2 ± 2° ⁷⁾

Impf- und Mischprobe⁸⁾ der freien Zucker sowie durch die Mischprobe der Benzylthiuroniumsalze bestätigt werden. Die Nichtidentität des Zuckers aus Odorosid A mit Oleandrose und Cymarose wurde weiter durch die Impfprobe bestätigt. Damit ist Formel I für Odorosid A, bis auf die Verknüpfungsart zwischen Zucker und Aglykon, bewiesen.

In den Formeln ist die Verknüpfungsart des Zuckers mit dem Aglykon nicht bewiesen. Es ist also unsicher, ob es sich um eine α - oder β -glykosidische Bindung handelt und ob der Zucker als furoides oder pyroides Derivat vorliegt. Die wahrscheinlichere pyroide Formulierung wurde also willkürlich gewählt.

Odorosid B (VI) und sein Acetat (VII) waren auf Grund der Analysenwerte mit I bzw. II isomer und enthielten ebenfalls eine Methoxylgruppe. Auch das Spektrum war dasselbe und die *Keller-Kiliani*-Reaktion war ebenfalls positiv. Zur Sicherheit wurde noch festgestellt, dass Odorosid B beim Stehen mit KHCO_3 in wässrigem Methanol nicht verändert wird und dass sein Acetat gegen CrO_3 in Eisessig mehrere Stunden beständig ist. Die wie bei I durchgeführte Hydrolyse von Odorosid B verlief glatt. Der erhaltene Zucker war nach Impf- und Mischprobe ebenfalls mit Diginose identisch. Das gut kristallisierte, aber immer unscharf schmelzende Aglykon VIII zeigte äusserst ähnliche Eigenschaften wie Digitoxigenin (IV) und gab bei der Mischprobe keine eindeutige Schmelzpunktserniedrigung. Hingegen schmolz das daraus bereitete Acetat IX etwa 40° höher als Digitoxigenin-acetat (V) und zeigte eine merklich niedrigere Drehung. Auch das aus dem Aglykon VIII mit CrO_3 bereitete Keton XV

¹⁾ *W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **88**, 519 (1930); *W. A. Jacobs* und *R. C. Elderfield*, *J. Biol. Chem.* **91**, 625 (1931).

²⁾ Synthetische Cymarose vgl. *D. A. Prins*, *Helv.* **29**, 378 (1946).

³⁾ *W. A. Jacobs* und *N. M. Bigelow*, *J. Biol. Chem.* **96**, 355 (1932).

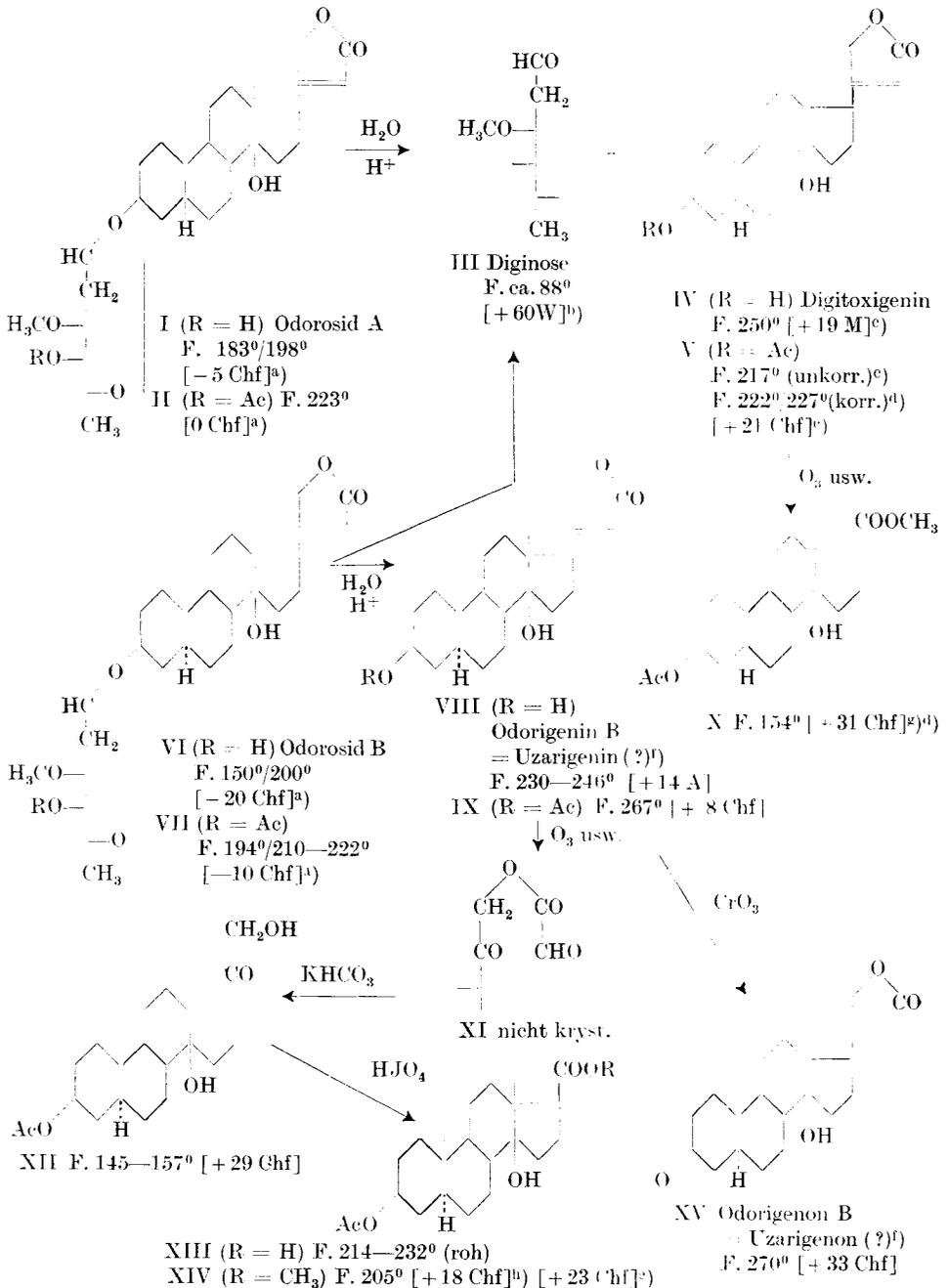
⁴⁾ *W. Neumann*, *B.* **70**, 1547 (1937), beschrieb ein kryst. Präparat, das aber viel Anhydrid enthielt, Smp. 68°; $[\alpha]_D^{18} = -98^\circ$.

⁵⁾ Synthet. Oleandrose: *F. Blindenbacher* und *T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 2061 (1948).

⁶⁾ Synthetische amorphe Diginose, *Ch. Tamm* und *T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 1630 (1948).

⁷⁾ *C. W. Shoppee* und *T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 1611 (1942).

⁸⁾ Wegen der hygroskopischen Natur dieser Zucker ist die Mischprobe mit einer relativ grossen Unsicherheit behaftet.



Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: A = Äthanol; Chf = Chloroform; M = Methanol; W = Wasser.

schmolz etwa 60° höher als Digitoxigenon, so dass die Verschiedenheit der Aglykone IV und VIII feststand. Zur Konstitutionsbestimmung wurde das Genin-acetat IX nach der Ozonmethode¹⁾ abgebaut. Der als Zwischenprodukt erhaltene Glyoxylsäureester XI krystallisierte nicht, gab aber bei der partiellen Verseifung ein krystallisiertes Ketol XII, das in rohem Zustand mit HJO₄ oxydiert wurde. Die erhaltene Säure XIII wurde mit Diazomethan methyliert und der rohe Ester noch nachacetyliert, worauf sich ein gut krystallisierter Methylester erhalten liess, der mit dem von *Plattner*, *Ruzicka* und Mitarbeitern²⁾ teilsynthetisch bereiteten 3 β -Acetoxy-14-oxy-14-iso- α -tioallocholan-säure-methylester (XIV) identisch war²⁾. Odorosid B besitzt somit Formel VI und leitet sich von einem 5-Allo-digitoxigenin (VIII) ab. Eine Formel dieses Typs wurde von *Tschesche* und *Bohle*³⁾ für Uzaringenin, das Aglykon des Uzarins vorgeschlagen. Uzarin benötigt aber für die Hydrolyse so energische Bedingungen, dass das darin enthaltene Aglykon gleichzeitig anhydriert wird und bisher nicht in intakter Form isoliert werden konnte, so dass ein direkter Vergleich nicht möglich war. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass die Annahme von *Tschesche* und *Bohle*³⁾ zu Recht besteht⁴⁾. Dafür sprechen auch Resultate von *Shah*⁵⁾. Darin konnte gezeigt werden, dass zwei Glykoside aus Goldlacksamen, nämlich Cheirosid A und Cheirosid H, dasselbe Aglykon enthalten müssen wie Odorosid B. Bei energischer Hydrolyse wurden aus Cheirosid A zwei Anhydrogenine erhalten und als Acetate charakterisiert. Diese zwei Anhydrogenin-acetate erwiesen sich als identisch mit dem α - und dem β -Anhydro-uzaringenin-acetat von *Tschesche*,

¹⁾ *S. Rangaswami* und *T. Reichstein*, Pharm. acta Helv. (im Druck).

²⁾ *C. W. Shoppee* und *T. Reichstein*, Helv. **23**, 975, bes. 990 (1940).

³⁾ *A. Windaus* und *G. Stein*, B. **61**, 2436 (1928).

⁴⁾ *K. Meyer* und *T. Reichstein*, Helv. **30**, 1508 (1947).

⁵⁾ Vgl. exp. Teil dieser Arbeit.

¹⁾ Das Fragezeichen soll bedeuten, dass beim Uzaringenin ein Beweis für die Konfiguration am C-14 noch fehlt.

²⁾ *F. Hunziker* und *T. Reichstein*, Helv. **28**, 1472 (1945).

³⁾ *Pl. A. Plattner*, *L. Ruzicka*, *H. Heusser*, *J. Pataki* und *Kd. Meier*, Helv. **29**, 942 (1946).

⁴⁾ *K. Meyer* und *T. Reichstein*, Helv. **30**, 1508 (1947).

⁵⁾ Wir danken Herrn Prof. *Plattner* auch hier für die Überlassung des Vergleichsmaterials. Die genannten Verfasser²⁾ fanden für den Ester Smp. 204,5–205,5°; $[\alpha]_D = +17,6^\circ$ (c = 1,173 in Chloroform), also eine etwas tiefere Drehung als wir. An der Identität ist trotzdem nicht zu zweifeln. Auch in anderen Fällen wurden für identische Präparate mit unserem Polarimeter etwas höhere Werte gefunden als in Zürich. Wahrscheinlich ist die Differenz durch einen Fehler eines der verwendeten Polarimeter bedingt, doch war es bisher nicht möglich, festzustellen, wo er liegt.

³⁾ *R. Tschesche* und *K. Bohle*, B. **68**, 2252 (1935); vgl. auch *R. Tschesche*, Z. physiol. Chem. **229**, 219 (1934); B. **68**, 7 (1935).

⁴⁾ Vgl. weiter *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner*, *A. Fürst* und *H. Heusser*, Helv. **30**, 694 (1947).

⁵⁾ *N. M. Shah*, Diss. Basel 1948, sowie *N. M. Shah*, *K. Meyer* und *T. Reichstein*, Pharm. acta Helv. (im Druck).

wie durch direkten Vergleich und Mischprobe festgestellt werden konnte¹⁾. Das aus Odorosid B erhaltene Geninacetat IX gab bei der Wasserabspaltung mit POCl_3 in Pyridin ebenfalls α -Anhydro-uzarigeninacetat (Mischprobe). Uzarigenin muss somit auch Formel VIII besitzen oder sich davon lediglich durch Raumisomerie an C-14 unterscheiden, was sehr unwahrscheinlich ist. Wir glauben daher berechtigt zu sein, das aus Odorosid B erhaltene Aglykon als Uzarigenin zu bezeichnen; das Fragezeichen bei den entsprechenden Formeln soll angeben, dass ein eindeutiger Beweis bezüglich der Konfiguration des Uzarigenins an C-14 noch fehlt. *Tschesche* und *Bohle* haben bereits angenommen, dass die sehr geringe Herzwirksamkeit des Uzarins zur Hauptsache durch die 5-Allo-Konfiguration des Aglykons bedingt ist. Auch diese Annahme dürfte weitgehend zu Recht bestehen²⁾. Aus den von *K. K. Chen* erhaltenen und bereits früher³⁾ publizierten Resultaten geht hervor, dass Odorosid B an der Katze etwa 8-10-mal schwächer wirksam ist als Odorosid A. In der folgenden Tabelle sind die letalen Dosen dieser Glykoside und zum Vergleich auch diejenigen von Digitoxin und Uzarin nochmals zusammengestellt.

	Geometrisches Mittel der letalen Dosis für die Katze in mg/kg
Odorosid A (I) . . .	0,1859 (10 Tiere)
Odorosid B (VI) . .	2,016 und 1,301 (2 Tiere)
Digitoxin	0,3253 \pm 0,0115 ³⁾
Uzarin	4,586 \pm 0,737 ³⁾

Da I und VI sich nur durch Raumisomerie an C-5 unterscheiden, so ist die grosse Differenz in der biologischen Wirksamkeit durch diese Isomerie bedingt.

Der eine von uns (*S. R.*) dankt der Andhra Universität, Waltair, Südindien, für ein Stipendium, das ihm die Ausführung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze bei Temperaturen bis 200° ca. \pm 2°, darüber ca. \pm 3°. Substanzproben zur Drehungsbestimmung wurden, wo nichts anderes erwähnt, 1 Stunde im Hochvakuum bei 60° getrocknet, zur Analyse 3 Std. im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100°. „Schweinchen“ bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung getrocknete Substanz im Schweinchen

¹⁾ Herr Dr. *R. Tschesche* übersandte uns freundlicherweise authentisches Material, wofür auch hier bestens gedankt sei.

²⁾ Cheirosid A und Cheirosid H, die dasselbe Aglykon VIII enthalten und ebenfalls Diglykoside darstellen, sind für die Katze allerdings erheblich giftiger. *Chen* fand als geometrisches Mittel der letalen Dosis 0,6833 \pm 0,0525 und 0,7866 \pm 0,0773 mg/kg.

³⁾ *K. K. Chen*, *A. L. Chen* und *R. C. Anderson*, *J. Am. Pharm. Assoc.* **25**, 579 (1936); *K. K. Chen*, *Ann. Rev. Physiol.* **7**, 677 (1945).

eingewogen wurde. „Übliche Aufarbeitung“ bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther (oder Chloroform), Waschen mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.

Hydrolyse von Odorosid A (I).

0,4 g Odorosid A (I) vom Smp. 198—204° wurden in 20 cm³ Methanol gelöst, mit 20 cm³ 0,1-n. H_2SO_4 versetzt und 25 Minuten unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt, die dabei ausfallenden Krystalle nach halbstündigem Stehen bei 0° abgenutscht, mehrmals mit kleinen Portionen Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet (0,2 g rohes Genin). Das Filtrat und die Waschwässer wurden zur Spaltung von Methylglykosiden 1 Stunde auf 60° erwärmt. Dann wurde mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser und Sodalösung gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen weitere 0,09 g rohes Aglykon.

Die saure, wässrige Phase und das erste Waschwasser wurden im Vakuum von Chloroformresten befreit, mit reinem, frisch aus $\text{Ba}(\text{OH})_2$ mit CO_2 gefälltem und mit heissem Wasser gewaschenen BaCO_3 neutralisiert und durch ein mit BaCO_3 gedichtetes Filter filtriert. Das leicht trübe Filtrat wurde mit ca. 10 mg BaCO_3 versetzt und im Vakuum vollständig eingedampft. Der trockene Rückstand wurde in 0,5 cm³ Aceton aufgenommen, mit 4 cm³ abs. Äther versetzt, filtriert und gut mit Aceton-Äther (1:10) nachgewaschen. Das klare Filtrat wurde mit ca. 1 mg reinem BaCO_3 versetzt, eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben bei 0,01 mm und bis 100° Badtemperatur destilliert. Erhalten wurden 90 mg farbloser Zuckersirup.

Identifizierung des Aglykons aus Odorosid A mit Digitoxigenin (IV).

Die 0,29 g rohes Aglykon (Smp. 212—237°) wurden in 2 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das rohe Acetat V (0,33 g) direkt an 10 g Al_2O_3 chromatographiert. Alle Fraktionen zeigten nach einmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther-Petroläther denselben Smp. Die vereinigten Krystalle wurden nochmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert und gaben 250 mg (= 78%) farblose, hexagonale oder rechteckige Plättchen, meist mit Doppelschmelzpunkt 222/227°, wobei die Umwandlung nicht immer sichtbar war. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +19,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0406$ in Chloroform).

10,436 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{17} = +0,20^\circ \pm 0,02^\circ$

3,447 mg Subst. gaben 9,114 mg CO_2 und 2,740 mg H_2O (OAB)

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 72,15 H 8,89%

Authentisches Digitoxigenin-acetat (V) sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Auch die Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 war dieselbe. Authentisches Digitoxigenin-acetat zeigte $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +21,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,026$ in Chloroform).

10,285 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{17} = +0,22^\circ \pm 0,02^\circ$

Abbau zu 3- β -Acetoxy-14-oxy-14-iso-ätiocolansäure-methylester (X).

150 mg aus Odorosid A gewonnenes Digitoxigenin-acetat (V) wurden nach Meyer und Reichstein^d) abgebaut; ohne Reinigung der Zwischenprodukte wurden 116 mg rohe 3- β -Acetoxy-14-oxy-14-iso-ätiocolansäure vom Smp. 212—239° erhalten. Methylierung mit Diazomethan und Nachacetylierung gab 130 mg rohen Methylester X. Nach chromatographischer Reinigung und Umkrystallisieren aus Aceton-Äther-Petroläther 80 mg farblose, lange Nadeln, Smp. 154—155,5°, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +32,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,320$ in Chloroform).

13,239 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{22} = +0,43^\circ \pm 0,02^\circ$

3,816 mg Subst. gaben 9,830 mg CO_2 und 3,100 mg H_2O (OAB)

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,24% Gef. C 70,29 H 9,09%

Authentisches Vergleichsmaterial und die Mischprobe schmolzen gleich. Für authentischen Ester wurde bisher gefunden: $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = +30,7^\circ \pm 2^{0*})$ und $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +29,8^\circ \pm 2^{0d})$.

Identifizierung des Zuckers aus Odorosid A und B mit Diginose (III).

Der Zuckersirup (90 mg) wurde mit 2 Tropfen absolutem Äther verflüssigt und sowohl mit kristallisierter Cymarose wie mit kristallisierter Oleandrose (siehe weiter unten) angeimpft, doch trat in keinem Falle Krystallisation ein. Inzwischen hatte aber ein analog aus Odorosid B erhaltener Zuckersirup im Exsikkator spontan krystallisiert und Animpfen mit diesem Material bewirkte sofortige Krystallisation. Später zeigte es sich, dass auch Animpfen mit Diginose aus Diginin sofort zur Krystallisation führte. — Die Krystalle waren in absolutem Äther merklich schwerer löslich als Cymarose und Oleandrose. Sie wurden mit wenig abs. Äther, dann mit Äther-Pentan und mit reinem Pentan gewaschen und über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute ca. 70 mg, Smp. ca. $74-80^{(1)}$. Zur Reinigung wurde im Kochgläschen vorsichtig bei 80° geschmolzen, die Schmelze in wenig abs. Äther gelöst, mit Pentan nicht ganz bis zur Trübung versetzt und angeimpft. Es schieden sich sofort farblose, zu Drusen vereinigte Nadeln ab. Nach zweistündigem Stehen wurde abgenutscht, mehrmals rasch mit wasserfreiem Äther-Pentan, dann mit Pentan gewaschen und 2 Tage im Exsikkator ohne Vakuum über $CaCl_2$ getrocknet. Smp.¹⁾ im Vakuumröhrchen $78-84^{\circ}$; $[\alpha]_D^{19} = +63,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,299$ in Wasser), die nach 18 Std. auf $+66,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ anstieg²⁾.

13,111 mg Subst. zu $1,0094 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{19} = +0,825^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$;

resp. $\alpha_D^{21} = +0,868^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ (nach 18 Std.)

Zur Analyse wurde 2 Tage über P_2O_5 ohne Vakuum bei 20° getrocknet. Schweinchen.

3,296 mg Subst. gaben 6,271 mg CO_2 und 2,534 mg H_2O (OAB)

4,944 mg Subst. verbr. $9,175 \text{ cm}^3$ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

$C_7H_{14}O_4$	Ber. C 51,84	H 8,70	— $OC(H_3)$ 19,14%
(162,18)	Gef. „ 51,92	„ 8,60	„ 19,20%

Der Zucker gab eine intensiv blaue *Keller-Kiliani*-Reaktion. Authentische Diginose aus Diginin zeigte unter denselben ungünstigen atmosphärischen Verhältnissen im Vakuumröhrchen Sintern ab 77° , Smp. $82-84^{\circ}$. Die Mischprobe schmolz bei $78-84^{\circ}$ (Vakuumröhrchen). Cymarose schmolz auf dem *Kofler*-Block bei $72-84^{\circ}$ (Sintern bei 65°), die Mischprobe bei $60-70^{\circ}$ (Sintern bei 58°).

S-Benzylthiuroniumsalz³⁾. 100 mg Zucker aus Odorosid B (Mutterlauge der Krystalle) wurden in $1,7 \text{ cm}^3$ Wasser mit 50 mm^3 Brom oxydiert. Das rohe Lacton destillierte im Molekularkolben bei $0,02 \text{ mm}$ und $80-90^{\circ}$ Badtemperatur und wog 47 mg. Es wurde durch Erwärmen mit 3 cm^3 1,37-n. $Ba(OH)_2$ -Lösung ins Bariumsalz übergeführt. Das trockene, rohe Bariumsalz wurde in $0,5 \text{ cm}^3$ Methanol gelöst und mit 2 cm^3 Aceton, dann mit 2 cm^3 abs. Äther versetzt. Das ausfallende Pulver wurde abgenutscht, mehrmals mit Aceton, dann mit Äther gewaschen. Das so gereinigte Bariumsalz (59 mg) wurde in 4 cm^3 Methanol gelöst und mit 52 mg S-Benzylthiuronium-sulfat umgesetzt. Die filtrierte Methanollösung krystallisierte bei Eindampfen spontan. Der im Vakuum getrocknete Rückstand (79 mg) gab nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton farblose, zu Drusen vereinigte Blättchen, Smp. $136-137^{\circ}$; $[\alpha]_D^{19} = -12,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,9889$ in Methanol). (Trocknung 2 Std. Hochvakuum 35° .)

9,981 mg Subst. zu $1,0094 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{19} = -0,12^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 24 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 20° getrocknet (Schweinchen), kein Gewichtsverlust.

3,755 mg Subst. gaben 7,178 mg CO_2 und 2,323 mg H_2O (ETH.)

$C_{15}H_{24}O_5N_2S$ (344,42) Ber. C 52,30 H 7,02%, Gef. C 52,17 H 6,92%

¹⁾ Wegen der damals herrschenden Luftfeuchtigkeit ist dieser Wert sehr ungenau.

²⁾ Es ist unsicher, ob diese geringe Mutarotation reell ist. *Shoppes* und *Reichstein*^{b)} (Seite 990) fanden $+64,5^{\circ} \rightarrow +59,8^{\circ}$, später (Helv. **25**, 1615 (1942)) nur noch $+55^{\circ}$ (Endwert).

³⁾ C. W. *Shoppes* und T. *Reichstein*, Helv. **25**, 1611 (1942).

Die Mischprobe mit authentischem Vergleichsmaterial¹⁾ gab keine Schmelzpunkts-erniedrigung. *Shoppee* und *Reichstein*¹⁾ fanden für das authentische Material aus Diginin $[\alpha]_D^{12} = -9,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (Methanol), *Tamm* und *Reichstein*²⁾ fanden für synthetisches Material $[\alpha]_D^{19} = -10,8^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (Methanol).

Verseifungsversuch von Odorosid B mit KHCO_3 .

50 mg Odorosid B (VI) vom Doppel-Smp. 150^o/200—201^o wurden in 8 cm³ Methanol gelöst, mit der kalt bereiteten Lösung von 50 mg KHCO_3 in 1,3 cm³ Wasser versetzt und 12 Tage bei 20^o stehen gelassen. Nach Zugabe von 2 cm³ Wasser wurde im Vakuum auf 2 cm³ eingeeengt. Die ausfallenden, mit Wasser gewaschenen Krystalle (47 mg) schmolzen bei ca. 160^o/198—200^o. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 37 mg zu Büscheln vereinigte dicke Nadeln, Umwandlung bei ca. 160—170^o, Smp. 200—201^o, Mischprobe mit Ausgangsmaterial ebenso.

Einwirkung von CrO_3 auf Odorosid-B-acetat.

28 mg Odorosid-B-acetat (VII) vom Smp. 210—222^o in 2 cm³ reinstem Eisessig gelöst, wurden mit 0,34 cm³ 1-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung versetzt und 4 Stunden bei 20^o stehen gelassen, worauf noch CrO_3 nachweisbar war. Nach Zugabe von 0,2 cm³ Methanol wurde noch 16 Stunden bei 18^o stehen gelassen³⁾. Übliche Aufarbeitung gab praktisch nur neutrale Anteile. Sie krystallisierten aus Chloroform-Äther in derben Nadeln vom Smp. 210—222^o und erwiesen sich nach Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial.

Hydrolyse von Odorosid B.

0,6 g Odorosid B (VI) vom Smp. 160^o/200—201^o wurden in 18 cm³ Methanol gelöst, mit 18 cm³ 0,1-n. H_2SO_4 versetzt und 25 Minuten unter Rückfluss gekocht. Die weitere Verarbeitung geschah genau wie bei Odorosid A und gab 0,45 g rohes Aglykon sowie 130 mg destillierten Zuckersirup. Der Zucker erwies sich nach Impf- und Mischprobe als identisch mit dem Zucker aus Odorosid A, also mit Diginose (III).

Odorigenin B (VIII) (= Uzarigenin?)¹⁾.

Umkrystallisieren aus Methanol-Chloroform-Äther und Methanol-Äther gab rechteckige oder rhombische begrenzte Prismen. Smp. 230—246^o; $[\alpha]_D^{20} = +14,0^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,6442 in Alkohol).

6,460 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,09^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,780 mg Subst. (Schweinechen) gaben 10,263 mg CO_2 und 2,953 mg H_2O (ETH.)

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 74,09 H 8,74%

Eine Mischprobe mit Digitoxigenin (IV) vom Smp. 235—253^o schmolz bei 216—252^o, wobei sich die Hauptmenge jedoch bereits bei 216—220^o verflüssigte. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : farblos (0 Minuten); blassgelb (3 Minuten); tiefer gelb (10 Minuten); gelb mit grünem Stich (30 Minuten); grau (1 Stunde); grünlich (2—4 Stunden); grau (24 Stunden). Das gleichzeitig geprüfte Digitoxigenin gab praktisch dieselbe Färbung.

Odorigenin-B-acetat (IX) (= Uzarigenin-acetat?)¹⁾.

120 mg Odorigenin B (VIII) (Krystalle und Mutterlaugen) wurden wie für V beschrieben acetyliert. Das Rohprodukt (140 mg) gab nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther und Methanol-Äther farblose, hexagonale und rhombische Blättchen; Smp. 267—268^o; $[\alpha]_D^{18} = +8,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,7307 in Chloroform).

7,328 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,06^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,458 mg Subst. (Schweinechen) gaben 9,134 mg CO_2 und 2,695 mg H_2O (ETH.)

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 72,04 H 8,66%

Das Acetat gab mit Tetranitromethan keine Färbung.

¹⁾ *C. W. Shoppee* und *T. Reichstein*, Helv. **25**, 1611 (1942).

²⁾ *Ch. Tamm* und *T. Reichstein*, Helv. **31**, 1630 (1948).

³⁾ Zur Zerstörung der relativ stabilen Chromsäure-ester an der tert. HO-Gruppe an C-14.

Odorigenon B (XV) (= Uzarigenon?)¹⁾.

30 mg kristallisiertes Odorigenin B (VIII) vom Smp. 230–255° wurden in 2,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,7 cm³ 1-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= ca. 1 Mol.) versetzt und bei 18° stehen gelassen. Nach 1 Stunde war das CrO₃ verbraucht, worauf nochmals 0,4 cm³ derselben Lösung zugegeben wurden. Nach weiteren 4 Stunden war noch CrO₃ nachweisbar. Es wurden 0,5 cm³ Methanol zugegeben und 16 Stunden stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 32 mg neutrales Rohprodukt und Spuren saurer Anteile. Der Neutralteil gab aus Aceton, Methanol-Äther und Methanol umkristallisiert farblose, flache Nadeln, bzw. langgestreckte Plättchen, Smp. 270–274°. $[\alpha]_D^{13} = +33,4^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,6223$ in Chloroform).

6,241 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0,208^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,572 mg Subst. (Schweinchen) gaben 9,708 mg CO₂ und 2,766 mg H₂O (ETH.)

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,17 H 8,67%

Abbau von Odorigenin-B-acetat (IX) zu 3 β -Acetoxy-14-oxy-14-iso-ätiolallo-cholansäure-methylester (XIV).

75 mg Odorigenin-B-acetat (IX) vom Smp. 265–268° wurden in 10 cm³ neutralem Essigester gelöst und in die auf –80° gekühlte Lösung während 4 Minuten trockener Ozonhaltiger Sauerstoff (ca. 4,5% O₃; ca. 100 cm³ pro Minute) eingeleitet. Die violette Lösung wurde 20 Minuten bei –80° stehengelassen, wobei keine vollständige Entfärbung eintrat. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 4 cm³ reinem Eisessig gelöst und nach Zusatz von Zinkstaub (in kleinen Portionen) 20 Minuten bei 18° geschüttelt, worauf feuchtes Kaliumjodid-stärkepapier nicht mehr gebläut wurde. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Chloroform aufgenommen, die filtrierte Lösung mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 90 mg roher Glyoxylsäure-ester XI als farbloser Schaum.

Dieses Material wurde in 12 cm³ Methanol gelöst, mit der kalt bereiteten Lösung von 175 mg KHCO₃ in 4 cm³ Wasser versetzt und 14 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Abdestillieren des Methanols im Vakuum bei 20° wurde 4mal mit je 20 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 79 mg rohes Ketol XII. Aus Aceton-Äther-Petroläther farblose Nadeln, Smp. 145–157°, $[\alpha]_D^{15} = +29,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,7015$ in Chloroform).

7,035 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,205^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Die Substanz reduzierte in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung bei 20° rasch und stark.

Das gesamte rohe Ketol XII (79 mg) wurde in 1,5 cm³ reinem Dioxan gelöst, mit der Lösung von 120 mg HJO₄ in 0,4 cm³ Wasser versetzt und 5 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit 5 cm³ Wasser versetzt und 4mal mit je 25 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden bei 0° 5mal mit je 1 cm³ n. Sodalösung + Eis ausgezogen, mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Sie hinterliessen 12 mg Neutralsubstanz (verworfen). Die Sodaauszüge und Waschwässer wurden sofort bei 0° mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und 5mal mit je 20 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 67 mg rohe Ätiensäure XIII. Aus Methanol-Äther dicke Nadeln, Smp. 214–232°.

Die rohe Säure XIII (67 mg) wurde in 2 cm³ Methanol gelöst, bei 0° mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 20 Minuten bei 0° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 67 mg neutrales Rohprodukt, das leicht kristallisierte. Es wurde zur Sicherheit in üblicher Weise nachacetyliert (2 Tage bei 20°) und das erhaltene Rohprodukt (70 mg) an 2 g Al₂O₃ chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol und Benzol-Äther eluierbaren Anteile gaben aus Aceton-Äther 50 mg farblose, dicke Nadeln, Smp. 204–205°; $[\alpha]_D^{15} = +23,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,9903$ in Chloroform).

9,932 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,23^0 \pm 0,02^0$

3,421 mg Subst. (Schweinchen) gaben 8,84 mg CO₂ und 2,80 mg H₂O (*S. W.*)

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,24% Gef. C 70,52 H 9,16%

Die Mischprobe mit 3 β -Acetoxy-14-oxy-14-iso- α -tiocholansäure-methylester¹⁾) vom Smp. 202–204^o schmolz bereits bei ca. 173–184^o. Hingegen gab die Mischprobe mit 3 β -Acetoxy-14-oxy-14-iso- α -tioallocholansäure-methylester (XIV)^{h)} vom Smp. 204,5 bis 205,5^o keine Depression.

Krystallisierte Oleandrose aus Oleandrin.

1 g krystallisiertes Oleandrin³⁾4) vom Smp. 242–250^o wurde genau wie bei Odorosid A und B hydrolysiert. Erhalten wurden 0,75 g rohes Gitoxigenin-16-monoacetat, sowie 100 mg rohe Oleandrose, die sich im Gegensatz zu den Literaturangaben¹⁾ unter den bei der Isolierung von Diginose aus Odorosid A und B beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen im Molekularkolben völlig unzersetzt destillieren liess (0,01 mm, Badtemperatur bis 100^o). Der mit einer Spur Äther verflüssigte farblose Sirup krystallisierte beim Animpfen mit einer Spur Diginose aus Odorosid nicht. Hingegen trat nach 2-tägigem Stehen des Sirups im Exsikkator über CaCl₂ ohne Vakuum spontane Krystallisation ein. Nach Entnahme einer Spur zum Impfen wurde die Hauptmenge in ca. 0,5 cm³ absolutem Äther gelöst, bei 0^o mit Pentan nicht ganz bis zur Trübung versetzt und geimpft, worauf die Krystallisation sofort einsetzte. Es wurde 24 Stunden gut verschlossen im CaCl₂-Exsikkator bei 0^o stehen gelassen. Die hygroskopischen, zu Drusen vereinigten Nadeln wurden bei 18^o rasch abgenutscht, mit Äther-Pentan, dann mit Pentan gewaschen und über CaCl₂ ohne Vakuum bei 20^o getrocknet. Smp. im Vakuumröhrchen 62–63^o, $[\alpha]_D^{20} = +11,9^0 \pm 2,5^0$ ($c = 0,917$ in Wasser⁵⁾).

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die Konstitution von Odorosid A und Odorosid B, zwei aus *Nerium odorum* Sol. isolierten, herzwirksamen Glykosiden wurde bis auf die Verknüpfungsart zwischen Zucker und Aglykon aufgeklärt.

Odorosid A besteht aus Digitoxigenin und Diginose. Odorosid B enthält denselben Zucker, aber als Aglykon das bisher noch unbekannte 5-Allo-digitoxigenin, das entsprechend den Befunden von *Tschesche* und Mitarbeiter sehr wahrscheinlich mit Uzarigenin identisch ist.

Die Mikroanalysen wurden in den folgenden Laboratorien ausgeführt: Organ.-chem. Anstalt Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB.), Eidg. Techn. Hochschule Zürich (Leitung *W. Manser*) (ETH.), Frau Dr. *M. Sobotka* und Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (*S. W.*).

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ *K. Meyer*, *Helv.* **30**, 1976 (1947).

²⁾ Dieser Ester zeigt aber eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -20,1^0 \pm 2^0$ (in Chloroform). Er hätte entstehen müssen, wenn es sich beim Odorosid B um ein Allo-glykosid gehandelt hätte, das sich vom Odorosid A in gleicher Weise unterschieden hätte wie Alloxymarin vom Cymarin bzw. Allo-emicymarin von Emicymarin. Auch der 3 β -Acetoxy-14-oxy-14-iso-17-iso- α -tio-allocholansäure-methylester ist bekannt^{h)}, schmilzt aber bereits bei 148,5–150^o und zeigt $[\alpha]_D^{22} = -27,6^0$ (in Chloroform).

³⁾ *W. Neumann*, *B.* **70**, 1547 (1937); frühere Literatur daselbst. — *R. Tschesche*, *K. Bohle* und *W. Neumann*, *B.* **71**, 1927 (1938).

⁴⁾ Wir danken Herrn Prof. *W. Schoeller* bestens für dieses Präparat.

⁵⁾ *F. Blindenbacher* und *T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 2061 (1948).