

l(-)-Methoxy-bernsteinsäure (XIII) aus (XII).

600 mg 2-Desoxy-*d*-allose-3-methyläther (XII) wurden nach *Shoppee* und *Reichstein*¹⁾ mit 2,45 g KMnO_4 (6,9 Mol) in 50 cm³ Wasser oxydiert. Die Aufarbeitung geschah unter genauer Einhaltung der von den erwähnten Autoren beschriebenen Bedingungen. Es wurden nur die nichtflüchtigen Säuren isoliert und mit Diazomethan in die Methyl ester übergeführt. Das so erhaltene Estergemisch (200 mg) wurde bei 12 mm Druck im Molekularkolben fraktioniert: I. 83 mg Sdp._{12 mm} 30—70°; II. 38 mg Sdp._{12 mm} 70—90°; Rückstand 75 mg. Jede Fraktion wurde mit der 10fachen Menge bei 0° mit Ammoniak gesättigten Methanols versetzt und 48 Stunden gut verschlossen bei Raumtemperatur stehengelassen. Nur aus der Fraktion I konnte das gesuchte Diamid erhalten werden: 65 mg Rohprodukt. Dieses wurde im Molekularkolben bei 0,001 mm Druck und 125—150° Badtemperatur destilliert; das halb feste Destillat wurde aus Methanol-Äther umkrystallisiert und lieferte 35 mg *l*(-)-Methoxy-bernsteinsäure-diamid vom Smp. 184°. Mischschmelzpunkt mit aus Cymarose bereitetem Diamid¹⁾ ebenso. Mischschmelzpunkt mit *d*(+)-Methoxy-bernsteinsäure-diamid 176—178°²⁾. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{21} = -55,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,986$ in Methanol).

10,002 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0,55^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde die Substanz 2 Tage über P_2O_5 getrocknet.

3,162; 3,890 mg Subst. verloren 0,037; 0,046 mg, entsprechend 11,7; 11,8%. Ber. für 1 H_2O : 10,9%. Die lufttrockene Substanz ist somit ein Monohydrat.

3,844 mg Subst. gaben 5,797 mg CO_2 und 2,307 mg H_2O

2,367 mg Subst. gaben 0,404 cm³ N_2 (23°; 726 mm)

3,125 mg Subst. verbr. 6,396 cm³ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (*Zeisel-Vieböck*)

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ (146,15) Ber. C 41,09 H 6,90 N 19,17 — OCH_3 21,23%

Gef. „ 41,16 „ 6,72 „ 18,81 „ 21,17%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung: *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität, Basel.

55. Synthese von *d*-Cymarose

Desoxyzucker 10. Mitteilung³⁾

von D. A. Prins.

(8. II. 46.)

Für die in verschiedenen herzwirksamen Glykosiden vorkommende Cymarose ist von *Windaus* und *Hermanns*⁴⁾ die Struktur eines Digitoxose-methyläthers vorgeschlagen und von *Elderfield*⁵⁾ an Hand von Abbauprodukten im Sinne der Formel (VIII) bewiesen worden. Ein Versuch, diesen Zucker aus dem kürzlich beschriebenen

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

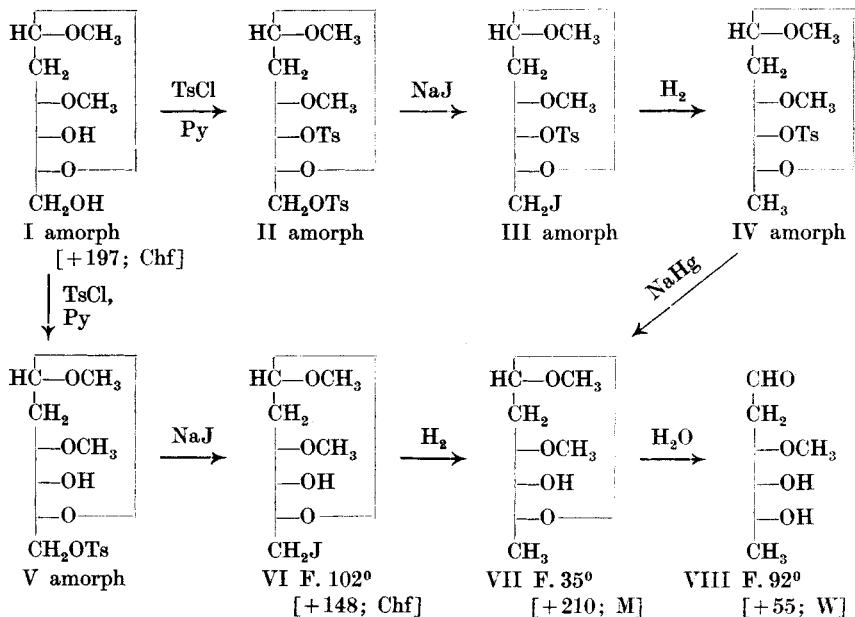
²⁾ *T. Purdie, W. Marshall, Soc. 59, 470 (1891)* fanden für das *d, l*-Diamid Smp. 175° (unkorr.).

³⁾ 9. Mitt. vgl. *R. Jeanloz, D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. 29, 371 (1946).*

⁴⁾ *A. Windaus, L. Hermanns, B. 48, 979 (1915).*

⁵⁾ *R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. 111, 527 (1935).*

d-Altrose-3-methyläther nach der bekannten Glykalmethode zu gewinnen, misslang¹⁾). Die Synthese glückte jetzt, ausgehend vom relativ bequem zugänglichen 2-Desoxy- α -methyl-*d*-allosid- $\langle 1,5 \rangle$ -3-methyläther (I)²⁾, in folgender Weise.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben $[\alpha]_D$ für Chf = Chloroform; M = Methanol; W = Wasser.

(I) wurde mit Tosylehlorid in Pyridin umgesetzt und gab ein amorphes Gemisch von 4,6-Ditosylat (II) und 6-Monotosylat (V). Beim Erwärmen dieses Gemisches mit NaJ in Aceton entstanden die zwei Jodhydrine (III) und (VI), von denen (III) amorph war, während (VI) krystallisierte. Katalytische Entjodung des kryst. Jodhydrins (VI) lieferte kryst. α -Methyl-*d*-cymarosid- $\langle 1,5 \rangle$ (VII), das in reiner Form bisher noch nicht bekannt war. Analoge Entjodung des amorphen Jodhydrins (III) gab das ebenfalls amorphe Tosylat (IV), das bisher nicht krystallisierte. Aus (IV) liess sich durch reduktive Entfernung der Tosylgruppe mit NaHg³⁾ ebenfalls glatt kryst. (VII) gewinnen. Halbstündiges Erwärmen von (VII) mit 0,1-n. H₂SO₄ auf 65° gab freie *d*-Cymarose (VIII), die nach Smp., Drehung, Analyse und Mischprobe mit aus Cymarin gewonnenem Vergleichsmaterial identisch war. Auch das aus dem synthetischen Produkt gewonnene

¹⁾ C. A. Grob, D. A. Prins, *Helv.* **28**, 840 (1945).

²⁾ R. Jeanloz, D. A. Prins, T. Reichstein, *Exper.* **1**, 336 (1945); *Helv.* **29**, 371 (1946).

³⁾ K. Freudenberg, F. Brauns, *B.* **55**, 3238 (1922); P. A. Levene, J. Compton, *Am. Soc.* **57**, 2306 (1935); u. a.

Cymaronsäure-phenylhydrazid war mit einem aus natürlicher Cymarose bereiteten Vergleichspräparat nach analogen Kriterien identisch. Für die präparative Gewinnung von (VII) brauchen die Zwischenprodukte (III) und (VI) nicht getrennt zu werden, sondern das ganze Gemisch wird der Behandlung unterworfen, die für den über (II), (III) und (IV) verlaufenden Weg nötig ist. Die Totalausbeute an (VIII), bezogen auf (I), betrug 50—60 %.

Der Verfasser dankt der CIBA AG., Basel, für ein Studienstipendium und Herrn Prof. Dr. T. Reichstein für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse.

Experimenteller Teil.

(Alle Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert.
Fehlergrenze $\pm 2^\circ$).

2-Desoxy- α -methyl-*d*-allosid-(1,5)-3-methyläther (I).

Das Ausgangsmaterial wurde nach der kürzlich beschriebenen Methode¹⁾ aus 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-allosid-(1,5)²⁾ hergestellt. Der Methyläther (I) lässt sich bei 0,2 mm Druck und ca. 130° Badtemperatur auch in grösseren Mengen unzersetzt destillieren und kann so bequem gereinigt werden.

Monotosylat (V) und Ditosylat (II) aus (I).

980 mg destillierter Methyläther (I) vom Sdp. 0,2 mm 128—132° wurden in 6 cm³ absolutem Pyridin gelöst und dann 2,5 g reinstes Tosylchlorid auf einmal zugegeben. Das Gemisch wurde unter leichtem Erwärmen (40°) homogenisiert und dann sich selbst überlassen. Als bald setzte eine reichliche Abscheidung von Pyridiniumhydrochlorid ein. Nach 24 Stunden wurden 5 Tropfen Wasser zugesetzt, umgeschwenkt und 2 Stunden stehen gelassen. Sodann wurde im Vakuum bei 40—50° Badtemperatur auf ca. $\frac{1}{6}$ des Volumens eingedampft, etwas Wasser zugesetzt und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der sirupöse Rückstand wurde über Nacht im mässigen Vakuum über P₂O₅ nachgetrocknet, und wog dann 1,86 g. Ausbeute 105% resp. 73% auf (V) resp. (II) berechnet.

Eine Probe (60 mg) wurde über Al₂O₃ chromatographiert, doch konnten keine Krystalle erhalten werden.

Die Jodhydrine (III) und (VI) aus (II) und (V).

1,86 g amorphes Tosylatgemisch, (II) und (V), wurden in 25 cm³ absolutem Aceton gelöst, nach Zugabe von 1,65 g NaJ eingeschmolzen und 3 Stunden auf 80° erwärmt (Äthanoldampf-Bad). Als bald schied sich NaOTs in den charakteristischen Plättchen ab. Diese wurden abfiltriert, mit Aceton und Äther gewaschen und wogen nach Trocknen 700 mg. Das Filtrat wurde eingedampft, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Thiosulfatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei ein 1,55 g wiegender Sirup hinterblieb, der beim Anreiben mit wenig Äther teilweise krystallisierte. Die Krystallisation wurde durch Zugabe von Pentan so weit wie möglich vervollständigt, darauf filtriert, und der Rückstand mit Äther-Pentan (2:1), (1:1) und schliesslich mit Pentan gewaschen. Die rohen Krystalle schmolzen bei 98—102° und wurden aus Äther-Pentan umkrystallisiert. So wurden 170 mg (VI) in Form derber Nadeln vom Smp. 102—103° erhalten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +147,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,24$ in CHCl₃).

12,50 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +1,83^\circ \pm 0,02^\circ$

¹⁾ R. Jeanloz, D. A. Prins, T. Reichstein, Exper. I, 336 (1945); Helv. 29, 371 (1946).

²⁾ G. J. Robertson, C. F. Griffith, Soc. 1935, 1193; N. K. Richtmyer, C. S. Hudson, Am. Soc. 63, 1729 (1941).

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 50° getrocknet und eingeschmolzen.

3,722 mg Subst. gaben 4,341 mg CO₂ und 1,650 mg H₂O

5,988 mg Subst. gaben 4,650 mg AgJ

C₈H₁₅O₄J (302,12) Ber. C 31,80 H 5,03 J 42,01%

Gef. „ 31,83 „ 4,96 „ 41,98%

Das Gemisch hatte aus ca. 1 Teil (VI) und 8 Teilen (III) bestanden. Auf dieser Basis berechnet war die Ausbeute 93%. Die hauptsächlich aus (III) bestehenden, vereinigten Mutterlaugen wurden eingedampft und wogen 1,38 g; sie wurden direkt entjodet (vgl. weiter unten).

α -Methyl-*d*-cymarosid-⟨1,5⟩ (VII) aus (VI).

245 mg (VI) vom Smp. 102° wurden in 5 cm³ reinstem Methanol gelöst und unter Verwendung eines *Raney*-Nickel-Katalysators (aus 250 mg Legierung) hydriert, wobei methanolische Natronlauge (8 mg NaOH/cm³) portionsweise zugegeben wurde¹⁾. Nach Zugabe von 5 cm³ Lauge betrug die Wasserstoffaufnahme 20 cm³ und stand praktisch still. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit CO₂ neutralisiert, filtriert und eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde mit warmem Aceton ausgezogen, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde nach Trocknen im Exsikkator über CaCl₂ (über Nacht) in wenig Aceton aufgenommen und mit dem gleichen Volumen Äther versetzt, wobei sich noch wenige Flocken abschieden. Hierauf wurde filtriert und eingedampft. Der verbleibende Sirup wog 152 mg und war klar ätherlöslich. Er wurde bei 0,3 mm Druck und 50–70° Badtemperatur im Molekularkolben destilliert, wobei ein farbloser, ziemlich dünnflüssiger Sirup erhalten wurde, der nach kurzer Zeit spontan kristallisierte. Ausbeute 126 mg oder 88%. Die Krystalle wurden auf einem Tonscherben abgepresst und schmolzen bei 34–36°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = +210^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,263$ in Methanol).

12,742 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +2,65^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum frisch destilliert.

3,764 mg Subst. gaben 7,507 mg CO₂ und 3,088 mg H₂O

1,973 mg Subst. verbr. 6,685 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*)

C₈H₁₆O₄ (176,21) Ber. C 54,53 H 9,15 —OCH₃ 35,22%

Gef. „ 54,43 „ 9,18 „ 35,04%

Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war positiv.

α -Methyl-*d*-cymarosid-⟨1,5⟩ (VII) aus (III) über (IV).

1,38 g amorphes Tosylat (III) wurden wie oben beschrieben katalytisch entjodet. Die Wasserstoffaufnahme betrug 75 cm³, die zugesetzte Menge Natronlauge 10 cm³ (200 mg NaOH). Die Aufarbeitung gab 920 mg (92%) eines Sirups (IV), der nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war positiv.

0,75 g dieses Sirups wurden in 20 cm³ 90-proz. Methanol gelöst und mit 10 g 4-proz. NaHg während 8 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde abdekantiert, 3 cm³ Wasser zugegeben und mit CO₂ neutralisiert. Nach Filtrieren wurde eingedampft, der Rückstand mit Aceton ausgezogen, filtriert und eingedampft. Der verbliebene bewegliche Sirup wurde in 5 cm³ Aceton aufgenommen und mit dem gleichen Volumen Äther versetzt, wobei sich noch etwas anorganisches Material ausschied. Es wurde filtriert und eingedampft. Der verbliebene Sirup (350 mg; 88%) wurde im Molekularkolben destilliert und lieferte 320 mg (80%) amorphes, farbloses (VII), das nach 48 Stunden völlig durchkrystallisiert war, Smp. 32–35°.

¹⁾ Das Verfahren von *F. C. Young* und *R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* **7**, 247 (1942) wurde in der Weise modifiziert, dass die benötigte Menge NaOH nicht auf einmal am Anfang, sondern portionsweise während der Hydrierung zugegeben wurde. Dazu war die Schüttelbirne mit einer Bürette mit Druckausgleich versehen worden. Besonders bei grösseren Ansätzen scheint diese Modifikation etwas schonender zu sein.

d-Cymarose (VIII) aus (VII).

162 mg kryst. (VII) wurden in 4 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ gelöst und auf 65° erwärmt. Nach 15 Minuten betrug die spez. Drehung ca. +52°, nach weiteren 10 Minuten ca. +50°. Es wurde abgekühlt, mit frisch gefälltem BaCO₃ neutralisiert, über eine Spur gewaschene Tierkohle filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, filtriert, und lieferte nach Eindampfen 135 mg (90%) Cymarose (VIII) als farblosen Sirup. Dieser wurde im Molekularkolben bei 0,001 mm Druck und 50–70° Badtemperatur destilliert. Ausbeute 135 mg farbloses Öl, das beim Impfen mit natürlicher Cymarose durchkrystallisierte. Der Krystallkuchen wurde mit wenig Äther verrieben, Pentan bis zur Trübung zugegeben und filtriert. So resultierten 60 mg reines (VIII) in Form kleiner Prismen vom Smp. 92–94°, Mischprobe mit natürlicher Cymarose (aus Cymarin) vom gleichen Smp. ebenso. Die Mutterlaugen (70 mg) krystallisierten nach Eindampfen, Smp. 85–95°. Die Krystalle reduzierten *Fehlingsche* Lösung und gaben eine positive *Keller-Kiliani*-Reaktion. Bei längerem Stehen wird die kornblumblaue Farbe der oberen Schicht grünstichig, nach ca. 4 Stunden ist diese ganz grün. Digitoxose verhielt sich ganz ähnlich.

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = +54,9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,583$ in Wasser).

5,878 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,32^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Tage über P₂O₅ getrocknet und eingeschmolzen.

3,645 mg Subst. gaben 6,903 mg CO₂ und 2,854 mg H₂O

1,968 mg Subst. verbr. 3,722 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*)

C₇H₁₄O₄ (162,18) Ber. C 51,82 H 8,70 —OCH₃ 19,14%

Gef. „ 51,68 „ 8,76 „ 19,56%

d-Cymaronsäure-phenylhydrazid aus (VIII)¹⁾2).

65 mg (VIII) vom Smp. 85–95° wurden in 1,5 cm³ Wasser gelöst und mit 30 mm³ Br₂ versetzt. Das Gemisch wurde unter gelegentlichem Umschwenken 24 Stunden im Dunkeln stehen gelassen, dann das überschüssige Brom im Vakuum abgesogen und die Lösung mit frisch gefälltem Silbercarbonat auf Kongo neutralisiert. Es wurde filtriert, das Filtrat mit H₂S behandelt, über etwas gewaschene Tierkohle filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde unter 0,01 mm Druck und bis zu 90° Badtemperatur destilliert. Ausbeute 45 mg öliges Cymaronsäure-lacton. Dieses wurde in 1 cm³ absolutem Äther gelöst, dann 30 mm³ Phenylhydrazin zugegeben, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand ³/₄ Stunden auf 90° erwärmt. Hierauf wurde mit etwas Methanol und etwas Äther verrieben, wobei Krystallisation eintrat. Die Krystalle wurden aus Methanol-Äther umkrystallisiert und lieferten 23 mg farblose Nadeln vom Smp. 155–156°; aus den Mutterlaugen noch 10 mg derselben Reinheit. Die Mischprobe mit einem aus natürlicher Cymarose bereiteten Vergleichspräparat vom Smp. 155° zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +1,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,700$ in Methanol).

7,010 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,01^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum 1 Stunde bei 70° getrocknet.

3,636 mg Subst. gaben 7,734 mg CO₂ und 2,472 mg H₂O

3,320 mg Subst. gaben 0,297 cm³ N₂ (15°; 730 mm)

C₁₃H₂₀O₄N₂ (268,31) Ber. C 58,19 H 7,51 N 10,44%

Gef. „ 58,05 „ 7,61 „ 10,19%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung: W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität, Basel.

¹⁾ R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. **111**, 527 (1935).

²⁾ Zur Methodik vgl. C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. **23**, 990 (1940).