

63. *allo*-Periplocymarin und *allo*-Periplogenin sowie Beitrag zur Konstitution von Emicymarin und *allo*-Emicymarin.

Glykoside und Aglykone.

10. Mitteilung¹⁾.

von A. Katz und T. Reichstein.

(20. III. 45.)

Aus Samen von *Strophanthus kombé*, die in Wasser geweicht waren, isolierten wir vor kurzem²⁾ ein neues Glykosid-acetat, das dieselbe Bruttoformel und sehr ähnliche Eigenschaften besass wie das Acetat des Periplocymarins (II), sich aber auf Grund des etwas unterschiedlichen Verhaltens bei der Chromatographie, geringer Unterschiede in Schmelzpunkt und Drehung, sowie merklicher Abweichungen in der Krystallform davon unterscheiden liess. Wir sprachen die Vermutung aus, dass es sich um das Acetat des *allo*-Periplocymarins (VI) handelt, was inzwischen bewiesen werden konnte.

Die Isomerisierung von herzwirksamen Glykosiden zu den biologisch unwirksamen *allo*-Verbindungen ist bisher nur auf enzymatischem Wege durchgeführt worden³⁾⁴⁾. *Tschesche* und *Bohle*⁵⁾⁶⁾ nehmen an, dass dabei Umkehrung am Asymmetriezentrum C₁₇ stattfindet, während *Bloch* und *Elderfield*⁷⁾ Gründe angeben, wonach sie eine solche an C₁₄ für wahrscheinlich ansehen. Bisber fehlt jedoch ein sicherer Beweis. Wir bevorzugen vorläufig die erstere Annahme, obwohl Einiges gegen ihre Richtigkeit spricht, und formulieren die hier genannten Glykoside wie folgt⁸⁾:

¹⁾ Die ersten 9 Mitteilungen dieser Reihe sind: *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938)*; *T. Reichstein, H. Rosenmund, Pharm. acta Helv. 15, 150 (1940)*; *C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 23, 975 (1940)*; *C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 25, 1612 (1942)*; *H. Rosenmund, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 17, 176 (1943)*; *T. Reichstein, A. Katz, Pharm. acta Helv. 18, 521 (1943)*; *A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 19, 231 (1944)*; *C. W. Shoppee, Helv. 27, 246 (1944)*; *C. W. Shoppee, Helv. 27, 426 (1944)*.

²⁾ *A. Katz, T. Reichstein Pharm. acta Helv. 19, 231 (1944)*.

³⁾ *W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. 88, 519 (1930)*.

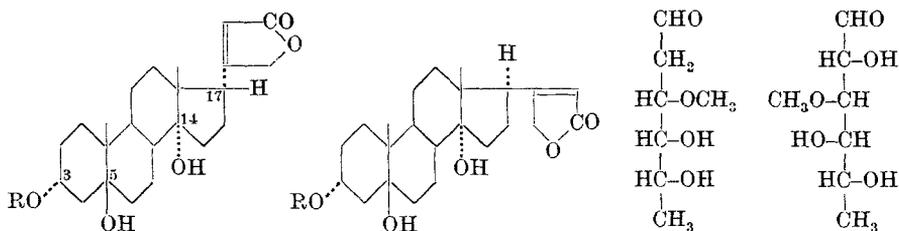
⁴⁾ *I. D. Lamb, S. Smith, Soc. 1936, 442*.

⁵⁾ *R. Tschesche, K. Bohle, B. 71, 654 (1938)*.

⁶⁾ *R. Tschesche, K. Bohle, W. Neumann, B. 71, 1927 (1938)*.

⁷⁾ *E. Bloch, R. C. Elderfield, J. Org. Chem. 4, 289 (1939)*.

⁸⁾ Wegen Zuordnung der Raumformeln im obigen Sinne vgl. *C. W. Shoppee, Ann. Review Biochem. XI, 103 (1942) (bes. p. 123)*. Der Lactonring in den normalen Glykosiden ist nach *W. D. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle, R. C. Elderfield, J. Org. Chem. 6, 273 (1941)* als α, β -ungesättigt formuliert. Auch *allo*-Periplocymarin und *allo*-Periplogenin enthalten den U.-V.-Absorptionsspektren nach ²⁾ einen α, β -ungesättigten Lactonring; die Isomerie ist also nicht durch verschiedene Lage der Doppelbindung bedingt. Die Formulierung der Konfiguration in 3- und 5-Stellung ist willkürlich.



- | | | | |
|--|---|------------------|-----------------|
| I (R = H) Periplogenin | V (R = H) <i>allo</i> -Periplogenin | IX ¹⁾ | X ²⁾ |
| II (R = Cymarose-Rest) Periplocyamarin | VI (R = Cymarose-Rest) <i>allo</i> -Periplocyamarin | Cymarose | Digitalose |
| III (R = Digitalose-Rest) Emicyamarin | VII (R = Digitalose-Rest) <i>allo</i> -Emicyamarin | | |
| IV (R = CH ₃ CO-) Periplogenin-acetat | VIII (R = CH ₃ CO-) <i>allo</i> -Periplogenin-acetat | | |

Da uns weder genügend Periplocyamarin (II) noch geeignete frische Strophanthussamen zur Gewinnung des nötigen Ferments zur Verfügung standen, um die Umlagerung von (II) in (VI) durchzuführen, wurde die Konstitution des letzteren auf indirektem Wege bewiesen. Zunächst haben wir eine etwas grössere Menge reines *allo*-Periplocyamarin-acetat bereitet und es mit KHCO_3 in wässrigem Methanol³⁾ bei Zimmertemperatur verseift. Das so erstmals in reiner Form erhaltene freie *allo*-Periplocyamarin (VI) besitzt, wie sich aus der Tabelle ergibt, äusserst ähnliche Eigenschaften wie das bekannte Periplocyamarin (II), so dass es sich von diesem auch bei direktem Vergleich kaum unterscheiden lässt, insbesondere weil auch die Mischprobe beider Stoffe keine Schmelzpunktserniedrigung zeigt. Bei vorsichtiger saurer Hydrolyse lieferte das neue Glykosid (VI) neben *d*-Cymarose (IX) das bisher noch unbekannte freie *allo*-Periplogenin (V), das wiederum sehr ähnliche Eigenschaften besass wie das bekannte Periplogenin (I). Acetylierung von (V) gab *allo*-Periplogenin-acetat (VIII), das sich von Periplogenin-acetat (IV) deutlich unterscheidet, so dass die Überführung in dieses Derivat die bisher sicherste Möglichkeit bietet, um (II) und (VI) bzw. ihre Acetate zu differenzieren. Das so erhaltene (VIII) erwies sich als identisch mit einem Präparat, das bereits früher⁵⁾ aus einem Glykosidgemisch isoliert und als vermutliches *allo*-Periplogenin-acetat (VIII) angesprochen worden war. Dass diese Annahme richtig war, geht aus den folgenden Ausführungen hervor.

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

²⁾ Digitalose formuliert nach O. Th. Schmidt, W. Mayer, A. Distelmaier, A. **555**, 27 (1943).

³⁾ T. Reichstein, J. von Euw, Helv. **21**, 1181 (1938).

⁴⁾ H. Rosenmund, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **17**, 176 (1942).

⁵⁾ A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **19**, 231 (1944).

Substanz	Smp. ¹⁾ Kofler-Block	Mischprobe	$[\alpha]_D$	Färbung mit konz. H ₂ SO ₄
Periplocyamarin (II)	136—140°/ 210—213° ²⁾	130—138°	+ 27,6° (M) ³⁾	orange-braun → rot- braun → sepia → grün → blau
allo-Periplo- cyamarin (VI)	128—131° ⁴⁾		+ 48,3° (M) ⁴⁾	braun → schmutzig- braun → sepia → grün → blau
Acetat von II	128—136°/ 212—220° ⁵⁾	122—136°	+ 41,7°(Chl) ⁵⁾	braun-grün → grün, Rand blau → grau, Rand violett → blau
Acetat von VI	121—123° ⁴⁾		+ 52,3°(Chl) ⁴⁾	grün-braun → oliv, Rand blau → grau, Rand blau → blau
Periplogenin (I)	135—140°/ 233—235° ⁴⁾	135—140°/ 235—240°	+ 29,8° (M) ³⁾	rot-orange → orange → gelb → gelb, Rand blau → blau
allo-Periploge- nin (V)	220—250° ⁴⁾		+ 40,6° (M) ⁴⁾	gelb-orange → braun- orange → orange, Rand violett → gelb, Rand blau → blau
Periplogenin- acetat (IV)	230—242° ⁴⁾	180—195°	+ 46,7°(Chl) ⁵⁾	orange → rosa-orange → rosa-violett → blau
allo-Periploge- nin-acetat (VIII)	194—197°/ 212—220° ⁴⁾		+ 56,2°(Chl) ⁴⁾	gelb → orange, Rand violett → blau

M = Methanol, Chl. = Chloroform.

Lamb und Smith⁶⁾ isolierten aus *Strophanthus Eminii* die beiden isomeren Glykoside Emicyamarin (III) und allo-Emicyamarin (VII). Letzteres wurde schon früher von Jacobs und Bigelow⁷⁾ aus derselben

¹⁾ Die Schmelzpunkte fast aller hier angeführten Substanzen sind sehr stark von dem zum Umkrystallisieren benützten Lösungsmittel, von der sonstigen Vorbehandlung sowie der Erhitzungsart und -geschwindigkeit abhängig. Bezüglich früherer Schmelzpunktangaben vgl. die bei der spez. Drehung angegebene Originalliteratur und weitere Angaben daselbst.

²⁾ Diese Werte wurden nach Umkrystallisieren aus Methanol-Äther gefunden. Eine Probe Periplocyamarin aus *Periploca graeca*, die wir Herrn Dr. A. Wettstein, Basel, verdanken, schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol ursprünglich bei 130—135°, erstarrte wieder und schmolz dann bei 190—200°. Nach zweijährigem Lagern zeigte sie einen Schmelzpunkt von 212—215°. Nach Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser sinterte sie bei 135°, schmolz teilweise bei 180—185° und endgültig bei 212—215°. Nach Umkrystallisieren aus Methanol lag der Schmelzpunkt wieder bei 130—135°/200°.

³⁾ A. Stoll, J. Renz, Helv. **22**, 1193 (1939).

⁴⁾ Vgl. Exp. Teil dieser Arbeit.

⁵⁾ A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **19**, 231 (1944).

⁶⁾ I. D. Lamb, S. Smith, Soc. **1936**, 442.

⁷⁾ W. A. Jacobs, N. M. Bigelow, J. Biol. Chem. **99**, 521 (1933).

Droge erhalten. Beide wurden kürzlich von uns auch aus *Strophanthus kombé* gewonnen¹⁾. Das biologisch unwirksame *allo*-Emicymarin (VII) stellt bestimmt die *allo*-Verbindung des stark herzwirksamen Emicymarins (III) dar, denn es liess sich auch aus reinem Emicymarin durch Einwirkung eines aus *Strophanthus Eminii* bereiteten rohen Fermentpräparates erhalten²⁾. Für die saure Hydrolyse dieser Glykoside, die als Zuckerkomponente Digitalose (X)²⁾ enthalten, sind so energische Bedingungen erforderlich, dass es bisher nicht gelang, die Aglykone daraus in unversehrttem Zustand zu gewinnen. Emicymarin (III) lieferte dabei neben der erwähnten Digitalose (X) ein Anhydro-periplogenin²⁾ und ein Tri-anhydro-periplogenin²⁾, die beide auch aus Periplogenin (I) erhältlich sind²⁾³⁾. Die Möglichkeit, dass dem Emicymarin als Aglykon das Periplogenin zugrundeliegt, ist damit sehr wahrscheinlich gemacht, aber nicht bewiesen worden, denn es könnte sich auch um ein isomeres Aglykon handeln, das bei der Wasserabspaltung dieselben Anhydroderivate liefert wie (I). *allo*-Emicymarin (VII) gab bei energischer saurer Hydrolyse neben Digitalose (X) zwei Anhydro-genine²⁾⁴⁾, die mit den obigen isomer, aber nicht identisch waren und voraussichtlich als Mono- und Tri-anhydro-*allo*-periplogenin anzusprechen sind.

Um zunächst Sicherheit darüber zu erhalten, dass Emicymarin wirklich ein Derivat des Periplogenins (I) ist, dass ihm somit Formel (III) zukommt, wurde dieses Glykosid nach einer kürzlich von *Mannich* und *Siewert*⁵⁾ aufgefundenen Methode (Einwirkung von HCl in Aceton bei Zimmertemperatur) gespalten, mit deren Hilfe sie aus Ouabain (*g*-*Strophanthin*) erstmals das intakte Ouabaigenin (*g*-*Strophanthidin*) gewinnen konnten und die es auch in manchen anderen Fällen gestattet, aus schwer spaltbaren Glykosiden das Aglykon weitgehend unversehrt abzutrennen⁶⁾. Auf diese Weise gelang es in der Tat, aus Emicymarin neben Digitalose (X) reines Periplogenin (I) zu gewinnen, das als Acetat (IV) charakterisiert und durch Vergleich mit authentischem Material⁷⁾ aus *Periploca graeca* als solches identifiziert wurde. Damit ist der gesuchte Beweis erbracht, und aus den obigen Ausführungen folgt weiter, dass *allo*-Emicymarin (VII) als Aglykon das *allo*-Periplogenin (V) enthalten muss. Zur Gewinnung von authentischem *allo*-Periplogenin (V) wurde daher eine Probe reines *allo*-Emicymarin ebenfalls der Spaltung nach der Methode von

¹⁾ A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 19, 231 (1944).

²⁾ I. D. Lamb, S. Smith, Soc. 1936, 442.

³⁾ W. A. Jacobs, N. M. Bigelow, J. Biol. Chem. 101, 697 (1933).

⁴⁾ W. A. Jacobs, N. M. Bigelow, J. Biol. Chem. 99, 521 (1933).

⁵⁾ C. Mannich, G. Siewert, B. 75, 737 (1942).

⁶⁾ So konnte aus *Convallatoxin* neben *l*-Rhamnose erstmals intaktes *Strophanthidin* erhalten werden, T. Reichstein, A. Katz, Pharm. acta Helv. 18, 521 (1943).

⁷⁾ Wir danken Herrn Professor A. Stoll, Basel, für dieses Material.

Mannich unterworfen, wobei es auch hier gelang, das Aglykon in intakter Form zu fassen. Es wurde wieder als Acetat (VIII) charakterisiert, das nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Drehung mit dem aus *allo*-Periplocymarin (VI) gewonnenen Präparat völlig identisch war. Damit ist auch die Konstitution der neben Periplocymarin (II) aus *Strophanthus kombé* isolierten und als *allo*-Periplocymarin (VI) formulierten Verbindung vom Smp. 128—133° und $[\alpha]_D = +48,3^0$ bewiesen.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^0$.)

Periplogenin (I) aus Emicymarin (III).

0,2 g Emicymarin (III) wurden in 10 cm³ Aceton gelöst, mit 0,1 cm³ konz. Salzsäure versetzt und 13 Tage bei 18° stehen gelassen. Die schwach gelbe Lösung wurde mit 5 cm³ Wasser versetzt, im Vakuum bei 20° vom Aceton befreit (schmieriger Niederschlag fällt aus) und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Der wässrige Rückstand diente zur Gewinnung der Digitalose. Die mit wenig Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 145 mg Rückstand. Umkrystallisieren aus Methanol-Äther gab 65 mg krystallisiertes Periplogenin (I) vom Smp. 135°. Die Mutterlauge (80 mg) wurde in 1,5 cm³ Methanol gelöst, mit 1,5 cm³ 0,1-n. Salzsäure versetzt und 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit Ag₂CO₃ wurde durch ein mit Ag₂CO₃ gedichtetes Filter genutscht, mit Methanol-Wasser gewaschen und das Filtrat mit H₂S von Ag-Ionen befreit, durch ein mit wenig Kohle gedichtetes Filter genutscht, im Vakuum eingeeengt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung diente ebenfalls zur Gewinnung von Digitalose. Aus der wie oben behandelten Chloroformlösung liessen sich noch 30 mg krystallisiertes Periplogenin gewinnen. Totalausbeute 95 mg = 67%. Nach zweimaligem Umkrystallisieren schmolz das farblose Präparat bei 135—140°¹⁾ 2). Es wurde 2 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet und zeigte die spez. Drehung $[\alpha]_D^{13} = +28,9^0 \pm 2^0$ (c = 1,039 in Methanol)¹⁾ 2).

10,383 mg Subst. zu 0,9994 cm³; *l* = 1 dm; $\gamma_D^{13} = +0,30^0 \pm 0,02^0$

Eine Probe authentisches Periplogenin aus *Periploca graeca*, aus Methanol-Äther umkrystallisiert, schmolz bei 136—140°, die Mischprobe ebenso. Beide Präparate lösten sich in konz. H₂SO₄ zunächst rot-orange, die Farbe schlug allmählich (ca. 10 Minuten) nach gelb um, und schliesslich färbte sich die Lösung vom Rand her allmählich vollständig (nach 120 Minuten) blau.

Acetat (IV). 31 mg Periplogenin (I) aus (III) (Mutterlauge von Umkrystallisieren der Rohkrystalle) wurden mit 0,3 cm³ Acetanhydrid und 0,3 cm³ absolutem Pyridin wie früher beschrieben³⁾ acetyliert. Zweimaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 20 mg analysenreines Acetat vom Smp. 235—242° (Sintern bei 225°). Zur Bestimmung

¹⁾ W. A. Jacobs, A. Hoffmann, J. Biol. Chem. **79**, 519 (1928), fanden für Periplogenin nach Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol Smp. 135—140°, manchmal auch 168—169°, nach Umkrystallisieren aus Methanol Smp. 235° (Sintern bei 140°) und $[\alpha]_D^{27} = +31,5^0$ (c = 1,04 in Alkohol).

²⁾ A. Stoll, J. Renz, Helv. **22**, 1193 (1939), fanden für Periplogenin, aus Methanol krystallisiert und im Hochvakuum getrocknet, Smp. 232° und $[\alpha]_D^{20} = +29,8^0$ (c = 0,9224 in Methanol).

³⁾ A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **19**, 231 (1944).

der Drehung wurde $1\frac{1}{4}$ Stunden im Hochvakuum bei 60° , für die Analyse 2 Stunden bei 100° getrocknet. $[\alpha]_D^{13} = +49,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,073$ in Chloroform).

10,274 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{13} = +0,53^\circ \pm 0,02^\circ$
 3,688 mg Subst. gaben $9,317 \text{ mg CO}_2$ und $2,722 \text{ mg H}_2\text{O}$
 $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (432,53) Ber. C 69,42 H 8,39%
 Gef. „ 68,94 „ 8,26%

Schmelzpunkt und Drehung stehen in guter Übereinstimmung mit den früher¹⁾ für authentisches Periplogenin-acetat (IV) aus *Periploca graeca* gefundenen Werten, und die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Acetat gab mit konz. H_2SO_4 eine orange Lösung, die sich beim Stehen blau färbte. Dieselbe Farbreaktion zeigte das authentische Acetat.

allo-Periplogenin (V) aus *allo*-Emicymarin (VII).

200 mg *allo*-Emicymarin wurden in 10 cm^3 Aceton gelöst, mit $0,1 \text{ cm}^3$ konz. Salzsäure versetzt und 13 Tage bei 18° stehen gelassen. Die gelbliche Lösung wurde hierauf im Vakuum auf $2,5 \text{ cm}^3$ eingengt und mit 5 cm^3 Wasser versetzt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der bei weiterem Einengen im Vakuum krystallin wurde. Abnutschen, Nachwaschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum gab 118 mg (= 83%) Rohkrystalle. Die Mutterlauge wurde, wie bei der Spaltung des Emicymarins beschrieben nachhydrolysiert und aufgearbeitet, und gab noch wenige mg analoger Krystalle. Umkrystallisieren aus Methanol-Äther lieferte 90 mg farblose 4- bis 6-kantige Prismen, die rasch erhitzt bei etwa $250^\circ \pm 10^\circ$ (Zersetzungspunkt) schmolzen. Der Schmelzpunkt ist stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit und vom Grad des vorherigen Verreibens abhängig. Nach zweistündigem Trocknen im Hochvakuum bei 80° betrug die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{15} = +41,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,270$ in Methanol).

$12,690 \text{ mg}$ Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{15} = +0,52^\circ \pm 0,02^\circ$

Acetat (VIII). 28 mg *allo*-Periplogenin (V) aus (VII) (Mutterlaugen vom Umkrystallisieren der obigen Rohkrystalle) wurden wie früher¹⁾ beschrieben acetyliert und gaben 26 mg rohes Acetat. Aus Aceton-Äther wurde zunächst eine Gallerte erhalten, die nach Zusatz von wenig Aceton und vorsichtigem Wärmen in Lösung ging, worauf sich farblose Nadeln abschieden. Nach zweimaligem Umkrystallisieren schmolz das Präparat bei $189\text{—}192^\circ$; ein Wiedererstarren¹⁾ wurde bei diesem Präparat nicht beobachtet. Nach $1\frac{1}{4}$ stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 60° betrug die spez. Drehung $[\alpha]_D^{13} = +57,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0264$ in Chloroform).

$10,260 \text{ mg}$ Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{13} = +0,59^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

$3,730 \text{ mg}$ Subst. gaben $9,473 \text{ mg CO}_2$ und $2,800 \text{ mg H}_2\text{O}$
 $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (432,53) Ber. C 69,42 H 8,39%
 Gef. „ 69,31 „ 8,40%

Das Präparat gab mit konz. H_2SO_4 dieselbe Farbreaktion (orange \rightarrow blau) wie Periplogenin-acetat. Die Mischprobe mit dem früher aus einem Glykosidgemisch bereiteten und als *allo*-Periplogenin-acetat angesprochenen Präparat¹⁾ vom gleichen Schmelzpunkt gab keine Erniedrigung.

allo-Periplocymarin-acetat¹⁾.

550 mg reines, aus feuchtem Äther²⁾ umkrystallisiertes *allo*-Periplocymarin-acetat¹⁾ (farblose, zu Drusen angeordnete, glänzende Blättchen vom Smp. $121\text{—}125^\circ$)³⁾ wurden

¹⁾ A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 19, 231 (1944).

²⁾ Umkrystallisieren aus trockenem Äther gibt leicht Gallerten.

³⁾ Dieses Material wurde von Herrn W. Blome aus *Strophanthus kombé* gewonnen. Die früher beschriebene Methode ¹⁾ wurde etwas verbessert, worüber später berichtet wird.

zur Sicherheit nochmals über 17 g alkalifreiem Al_2O_3 ¹⁾ chromatographiert. Die Hauptmenge des Materials befand sich in 12 Fraktionen, die mit je 55 cm³ Benzol-Chloroform (1:1 und 1:3) eluiert waren. Jede dieser Fraktionen schmolz bei 119—123° und krystallisierte in Blättchen. Sie wurden daher vereinigt und zusammen aus feuchtem Äther umkrystallisiert. Es resultierten 445 mg farblose Blättchen vom Smp. 121—123°. Nach 1 ½-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 80° betrug die spez. Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{14} = +52,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,357$ in Chloroform²⁾).

13,560 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{14} = +0,71^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

allo-Periplocymarin (VI).

445 mg *allo*-Periplocymarin-acetat vom Smp. 121—123° wurden in 65 cm³ Methanol gelöst, mit der kalt bereiteten Lösung von 445 mg KHCO_3 in 22 cm³ Wasser versetzt und 9 Tage bei 18° stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 20° auf ca. 10 cm³ eingengt, wobei reichlich farblose Krystallblättchen ausfielen, deren Abscheidung durch zweistündiges Stehen bei 0° möglichst vervollständigt wurde. Sie wurden abgenutscht, mit Eiswasser gewaschen, im Vakuum getrocknet, wogen 400 mg und schmolzen bei 130—134°. Umkrystallisieren aus Methanol-Äther gab 367 mg farblose Krystalle vom Smp. 128—131°. Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol-Wasser durch Einengen im Vakuum umkrystallisiert, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator über CaCl_2 ohne Vakuum bis zur Gewichtskonstanz (2 Tage) getrocknet. Smp. 130—134°. Nach der Analyse liegt ein Dihydrat vor.

3,723 mg Subst. gaben 8,665 mg CO_2 und 3,015 mg H_2O

3,806 mg Subst. gaben 0,210 mg Gewichtsverlust (6 Std. im Hochvakuum bei 100°)

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_8 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (570,69)	Ber. C 63,13	H 8,83	H_2O 6,32%
	Gef. „ 63,52	„ 9,06	„ 5,84%

Die spez. Drehung einer 4 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrockneten Probe betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +48,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,928$ in Methanol).

48,575 mg Subst. zu 2,5197 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{16} = +0,97^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Eine Substanzprobe wurde unmittelbar vor der Verbrennung 6 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,596 mg Subst. gaben 8,928 mg CO_2 und 2,825 mg H_2O

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_8$ (534,67)	Ber. C 67,39	H 8,67%
	Gef. „ 67,49	„ 8,84%

Das Glykosid gibt eine blaue *Keller-Kiliani*-Reaktion³⁾ und liefert genau wie Periplocymarin mit konz. H_2SO_4 eine braune Lösung, die sich beim Stehen über *Sepia* (nach ca. 5 Minuten) und Grün (60 Minuten) blau färbt (nach ca. 120 Minuten).

allo-Periplogenin (V) und Cymarose (IX) aus (VI).

97 mg *allo*-Periplocymarin (Mutterlauge des Analysenpräparats) wurden mit 5 cm³ Methanol und 5 cm³ 0,1-n. H_2SO_4 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Bei langsamem Einengen im Vakuum (bei 18°) und gelegentlichem Reiben begann die Krystallisation, die nach völligem Entfernen des Methanols durch mehrstündiges Stehen bei 0° möglichst vervollständigt wurde. Es wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wog 66 mg und schmolz bei 210—230°. Ausschütteln der wässrigen Anteile mit Chloroform gab noch wenige mg. Die verbleibende wässrige Lösung

¹⁾ Al_2O_3 „*Merck*“, standardisiert nach *Brockmann*, wurde wiederholt mit Wasser, dann mit Methanol ausgekocht, im Vakuum getrocknet und durch Erhitzen im Vakuum auf 180—190° reaktiviert.

²⁾ Früher⁴⁾ wurde $[\alpha]_{\text{D}}^{11} = +53,9^{\circ} \pm 3^{\circ}$ gefunden.

³⁾ *H. Kiliani*, Arch. Pharm. **234**, 273 (1896).

⁴⁾ *A. Katz*, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **19**, 231 (1944).

diente zur Isolierung der Cymarose. Die Rohkrystalle gaben aus Methanol-Äther farblose Prismen, die je nach Erhitzungsgeschwindigkeit bei 220—250° (Zersetzungspunkt) schmolzen, bei raschem Erhitzen gelegentlich sogar bis 260°. Die spez. Drehung einer 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrockneten Probe betrug $[\alpha]_D^{16} = +40,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,961$ in Methanol).

9,605 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,39^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,820 mg Subst. gaben 9,956 mg CO₂ und 3,051 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₅ (390,59)	Ber. C 70,74	H 8,77%
	Gef. ,, 71,13	„ 8,94%

Die Substanz löst sich in konz. H₂SO₄ mit gelb-oranger Farbe, die nach ca. 10 Minuten in Gelb und vom Rand her allmählich vollständig (nach weiteren ca. 60 Minuten) in Blau übergeht. Periplogenin verhält sich fast gleich.

allo-Periplogenin-acetat (VIII) aus (VI).

41 mg *allo*-Periplogenin (V) aus (VI) (Mutterlauge des Analysenpräparates) wurden wie üblich acetyliert. Das Rohprodukt (48 mg) gab aus wenig Aceton mit Äther wie früher beobachtet¹⁾ eine Gallerte, die nach Zusatz von etwas mehr Aceton und leichtem Wärmen in Lösung ging, worauf sich 26 mg flache, gerade abgeschnittene Nadeln vom Smp. 190—195° abschieden. Nochmaliges Umkrystallisieren lieferte ein Präparat, das bei 194—197° schmolz, worauf die Schmelze gelegentlich wieder erstarrte, um bei 212—220° erneut zu schmelzen. Die spez. Drehung einer 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrockneten Probe betrug $[\alpha]_D^{15} = +56,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,200$ in Chloroform).

11,995 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,675^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,890 mg Subst. gaben 9,922 mg CO₂ und 2,887 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₆ O ₆ (432,53)	Ber. C 69,42	H 8,39%
	Gef. ,, 69,61	„ 8,30%

Die Mischprobe mit dem authentischen, aus *allo*-Emicymarin bereiteten Vergleichspräparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Cymarose. Die Isolierung der Cymarose aus den wasserlöslichen Anteilen geschah wie früher²⁾ beschrieben. Das im Hochvakuum bei 80° und 0,01 mm (Molekularkolben) destillierte Rohprodukt (6 mg) krystallisierte aus wenig Äther beim Animpfen. Die mit Äther-Petroläther gewaschenen farblosen Nadeln schmolzen bei 80—84° nach vorherigem Sintern. Authentische Cymarose aus Cymarin schmolz unter denselben Bedingungen genau gleich, ebenso die Mischprobe.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ A. Katz, *T. Reichstein*, *Pharm. acta Helv.* **19**, 231 (1944).

²⁾ C. W. Shoppee, *T. Reichstein*, *Helv.* **23**, 475 (1940).