

## 97. Über die Glykoside von *Bowiea volubilis* Harvey.

10. Mitteilung<sup>1)</sup>.

Glykoside und Aglykone, 177. Mitteilung<sup>2)</sup>

von A. Katz<sup>3)</sup>.

(14. III. 57.)

Kürzlich haben wir die Überführung von Hellebrigenin (VI) in Scilliglaucosidin-19-ol (X) und 3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol (IX) in vorläufiger Form mitgeteilt<sup>4)</sup>. Wir benötigten diese Verbindungen zum Vergleich mit dem durch  $\text{NaBH}_4$ -Einwirkung erhaltenen Reduktionsprodukt eines früher aus Zwiebeln von *Bowiea volubilis* isolierten, damals mit „Nabogenin“ bezeichneten Genins<sup>5)</sup>. Durch die Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , IR.-Spektrum und Verhalten im Papierchromatogramm erwies sich dieses Reduktionsprodukt als identisch mit Scilliglaucosidin-19-ol (X), während es sich durch Rf-Wert und IR.-Spektrum deutlich von 3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol (IX) unterscheidet. Die als Nabogenin bezeichnete Substanz war demnach Scilliglaucosidin (XIV), dem eine Verunreinigung so stark anhaftete, dass sie sich erst nach Reduktion der Aldehydgruppe zur Oxymethylgruppe entfernen liess.

Aldehydhaltige Herzgiftglykoside und -aglykone scheinen sich besonders schwer rein darstellen zu lassen. Wir beschrieben früher einen Fall, wo sich Bovosid A erst nach Reduktion der Aldehydgruppe von einer Verunreinigung abtrennen liess<sup>6)</sup>.

Das als „Nabogenin“ bezeichnete Präparat wurde aus einer Variante von *Bowiea volubilis* Harvey neben Bovosid D und Monoacetyl-bovosid-D isoliert. Es zeigte grosse Ähnlichkeit mit dem von A. Stoll *et al.*<sup>7)</sup> aus den Zwiebeln von *Scilla maritima* gewonnenen Scilliglaucosidin (XIV); insbesondere hatte es dieselbe Summenformel  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$  und zeigte als Acetylderivat ein IR.-Spektrum, das mit demjenigen von Acetyl-scilliglaucosidin<sup>6)</sup> praktisch identisch war<sup>5)</sup>. In der Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und in der optischen Drehung unterschieden sich jedoch sowohl die freien Genine als auch die Acetylderivate etwas voneinander. Gegen die nächstliegende Auffassung, dass unreines Scilliglaucosidin vorlag, sprach die Tatsache, dass „Nabogenin“ chromatographisch gereinigt war und im Papierchromatogramm nur einen Flecken zeigte. Als Alternative zogen wir das Vorliegen von 3-Epi-scilliglaucosidin (IX) in Betracht. Wie oben erwähnt, konnte in der Folge diese Möglichkeit ausgeschlossen werden.

<sup>1)</sup> 9. Mitt., A. Katz, Helv. **40**, 487 (1957).

<sup>2)</sup> 176. Mitt., R. Repič & Ch. Tamm, Helv. **40**, 639 (1957).

<sup>3)</sup> Herr W. Zürcher war bei der Ausführung der Experimente in gewissenhafter und geschickter Weise behilflich.

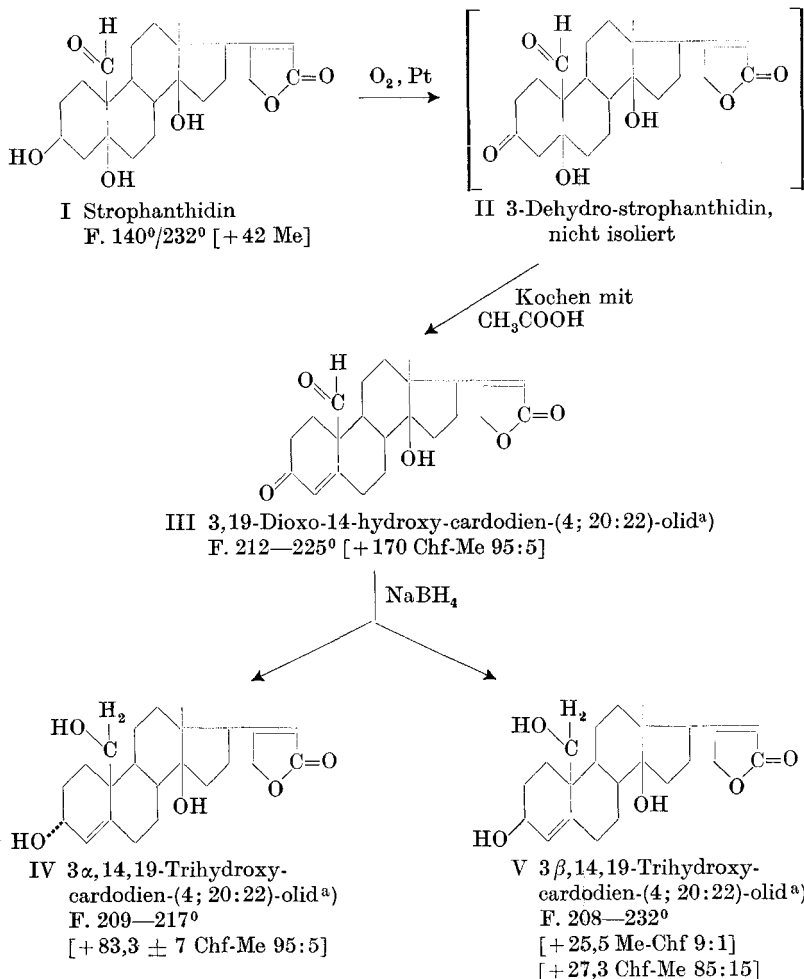
<sup>4)</sup> A. Katz, Experientia **12**, 285 (1956).

<sup>5)</sup> A. Katz, Helv. **38**, 1565 (1955).

<sup>6)</sup> A. Katz, Pharmac. Acta Helv. **29**, 369 (1954).

<sup>7)</sup> Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten stehen auf der Formelseite 832.

Die Brauchbarkeit der zur Überführung von Hellebrigenin (VI)<sup>b)</sup> in IX und X vorgesehenen Methode prüften wir zuerst in analoger Reaktionsfolge ausgehend vom weniger kostbaren Strophanthidin (I).



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen für Na-Licht an. An = Aceton; Chf = Chloroform; Me = Methanol. Fehlergrenze, falls nichts anderes bemerkt,  $\pm 2^\circ$ .

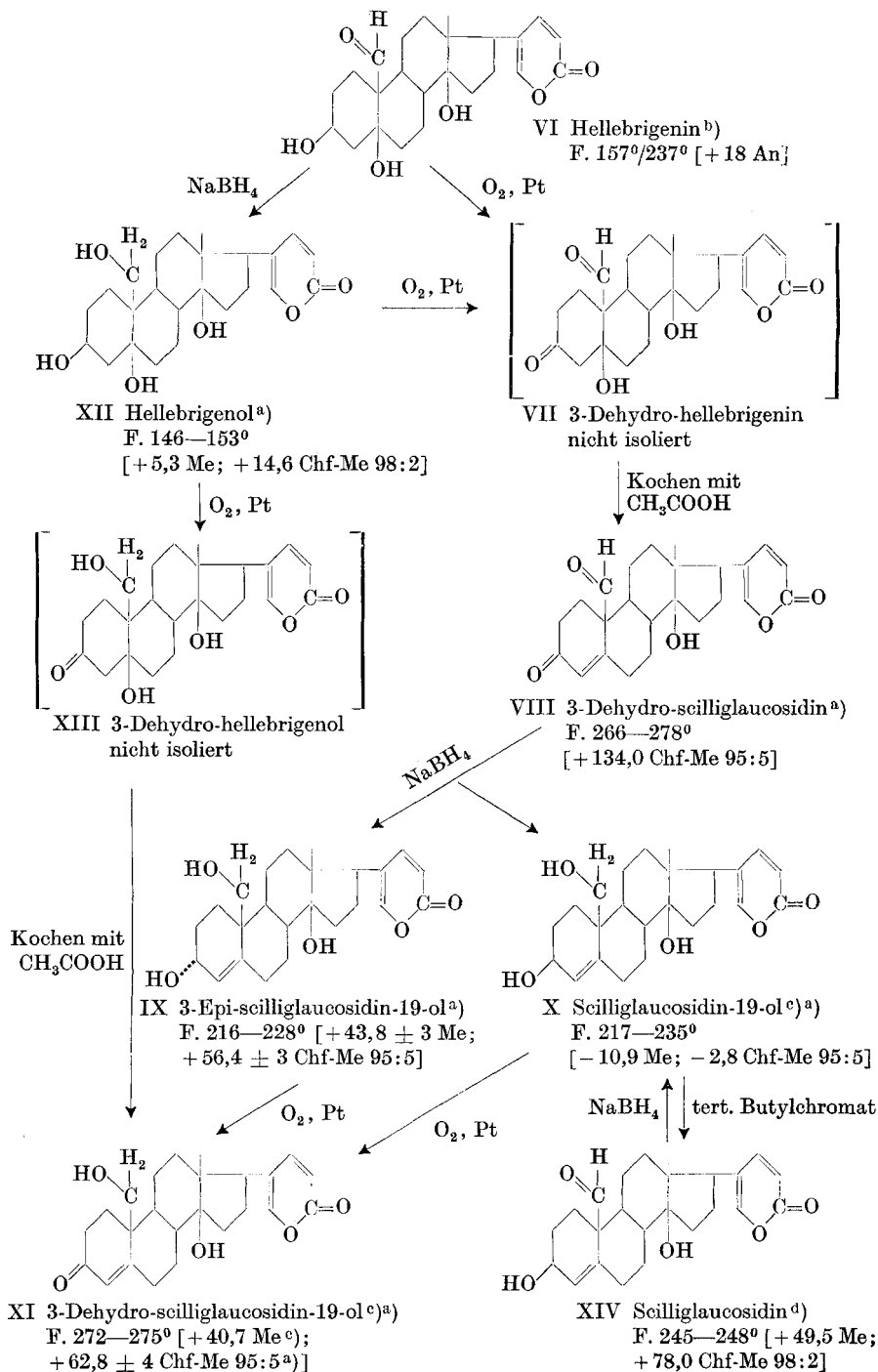
<sup>a)</sup> Exper. Teil dieser Arbeit.

<sup>b)</sup> J. Schmutz Helv. **32**, 1442 (1949).

<sup>c)</sup> A. Stoll, A. von Warburg & J. Renz, Helv. **36**, 1531 (1953).

<sup>d)</sup> A. Stoll, W. Kreis & A. von Warburg, Helv. **35**, 2495 (1952).

<sup>s)</sup> Der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, sei auch hier für die Überlassung von Hellebrin zur Darstellung von Hellebrigenin aufs beste gedankt.



Selektive Abspaltung der Hydroxylgruppe C-5 aus der unveränderten Molekel war nicht möglich, da nach den bis heute gemachten Erfahrungen die Einwirkung von wasserabspaltenden Mitteln wie verd. Mineralsäure oder  $\text{POCl}_3$  stets die Hydroxylgruppe an C-14 vor derjenigen an C-5 entfernt. Spielend leicht lässt sich jedoch das C-5-Hydroxyl abspalten, wenn C-3 als Ketogruppe vorliegt. Die Dehydrierung der sekundären Hydroxylgruppe C-3 unter Intaktklassung der Aldehydgruppe führten wir mit  $\text{O}_2$  und Pt-Katalysator aus. Wie R. P. A. Sneeden & R. B. Turner<sup>9)</sup> kürzlich zeigten, eignet sich dieses Verfahren zur Dehydrierung von Steroiden an C-3 sehr gut.

Nach diesen Autoren tritt im Falle des Dihydro-ouabagenins Dehydrierung ausschliesslich an der Hydroxylgruppe C-3 ein<sup>9a)</sup>. Berücksichtigt man ihre Versuche mit anderen Steroiden<sup>9b)</sup>, so folgt, dass die 1 $\beta$ -, 6 $\alpha$ -, 7 $\alpha$ -, 11 $\alpha$ -, 12 $\alpha$ - und 19-Hydroxygruppen intakt bleiben. Letztgenannte, primäre Hydroxylgruppe lässt sich jedoch nach den Angaben von C. Mannich & G. Siewert<sup>10)</sup> in gleicher Weise dehydrieren. Sie erhielten bei der Dehydrierung von Ouabain, allerdings in einer Ausbeute von nur je ca. 10%, zwei kristallisierte, isomere Produkte. Beide enthielten die L-Rhamnose, welche das C-3-Hydroxyl verschliesst, unversehrt. Mannich & Siewert nehmen an, dass die Hydroxymethylgruppe C-19 zum Aldehyd dehydriert wurde, wobei die beiden an C-19 isomeren Lactole-(19  $\rightarrow$  11) entstanden. Diese Auffassung ist keineswegs bewiesen. Eine Stütze erhält sie dadurch, dass wir bei der Dehydrierung von Hellebrigenol und Scilliglaucosidin-19-ol neben den vorwiegend entstehenden 3-Dehydro-Verbindungen bis zu 20% der 3,19-Bisdehydro-Verbindung fanden (s. weiter unten).

Die bei der katalytischen Dehydrierung entstandenen 3-Dehydro-Derivate II und VII wurden nicht isoliert, sondern zur Abspaltung des Hydroxyls an C-5 mit Essigsäure verkocht<sup>11)</sup>. Die gebildeten  $\Delta^{4-3,19}$ -Dioxo-14-hydroxy-Verbindungen III und VIII wurden durch Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  von Nebenprodukten und unverändertem Ausgangsmaterial getrennt. Sie wurden in einer Ausbeute von 20 bis 30% bezogen auf eingesetztes Ausgangsmaterial erhalten, wobei jeweils ca. 50% des letztgenannten wieder unversehrt regeneriert werden konnte, so dass die tatsächliche Ausbeute 40–60% betrug. Das UV-Spektrum der aus Strophanthidin erhaltenen Verbindung III zeigte das Maximum des Butenolidringes bei 217  $\text{m}\mu$  und  $\log \epsilon = 4,37$ ; ferner eine Inflexion bei 240–250  $\text{m}\mu$  und  $\log \epsilon = \text{ca. } 4,15$ , welche der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketogruppe zuzuschreiben ist, sowie das Maximum der Aldehydgruppe bei 311  $\text{m}\mu$  und  $\log \epsilon = 2,59$ <sup>12)</sup>. Das in Chloroformlösung aufgenommene IR.-Spektrum zeigt Banden bei 2,93  $\mu$  (Hydroxylgruppe), 5,6 und 5,73  $\mu$  ( $>\text{C}=\text{O}$  des Butenolidringes), 5,8  $\mu$  (Aldehydgruppe), 5,98  $\mu$  ( $\alpha, \beta$ -ungesättigtes Keton) und 6,16  $\mu$  ( $>\text{C}=\text{C}$  < des Butenolidringes)<sup>12)</sup> (Fig. 1 u. 3). Diese spektroskopische

<sup>9)</sup> R. P. A. Sneeden & R. B. Turner, a) J. Amer. chem. Soc. **77**, 130 (1955); b) *ibid.* **77**, 190 (1955).

<sup>10)</sup> C. Mannich & G. Siewert, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 737 (1942).

<sup>11)</sup> P. Speiser & T. Reichstein, Helv. **30**, 2143 (1947).

<sup>12)</sup> Hrn. Dr. P. Zoller danke ich für die Aufnahme und Diskussion der UV.- u. IR.-Spektren bestens. Die UV.-Spektren wurden auf einem „Unicam-SP-500-Spectrophotometer“, die IR.-Spektren auf einem „Perkin-Elmer-Spectrophotometer, Modell 21“ aufgenommen.

sehen Befunde bieten in Verbindung mit der Sauerstoffbestimmung und unter Berücksichtigung der Reaktionsfolge einen genügenden Beweis für die Formel III.

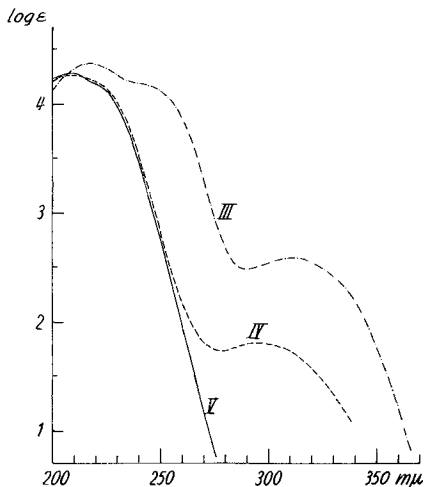


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol<sup>12</sup>).

III = 3,19-Dioxo-14-hydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid

IV = 3 $\alpha$ ,14,19-Trihydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid

(Betr. Maximum bei 295 m $\mu$  vgl. Text)

V = 3 $\beta$ ,14,19-Trihydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid

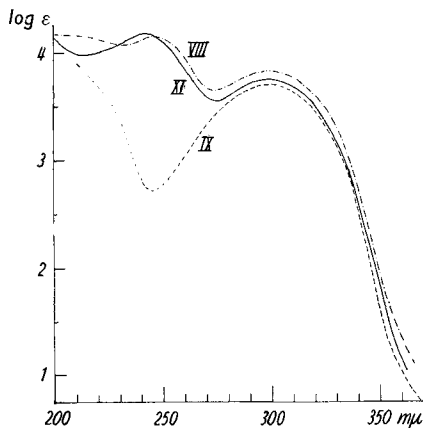


Fig. 2.

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol.

VIII = 3-Dehydro-scilliglaucosidin

IX = 3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol

XI = 3-Dehydro-scilliglaucosidin-19-ol

Die analoge Verbindung VIII aus Hellebrigenin zeigte im UV.-Spektrum Maxima bei  $300\text{ m}\mu$ ,  $\log \varepsilon = 3,83$  (Cumalinring) sowie bei  $247\text{ m}\mu$ ,  $\log \varepsilon = 4,15$  ( $\alpha, \beta$ -ungesättigtes Keton). Das Maximum der Aldehydgruppe fällt mit dem des Cumalinrings zusammen. Das IR.-Spektrum zeigt Maxima bei  $5,75\text{ }\mu$  ( $>\text{C}=\text{O}$  des Cumalinrings),

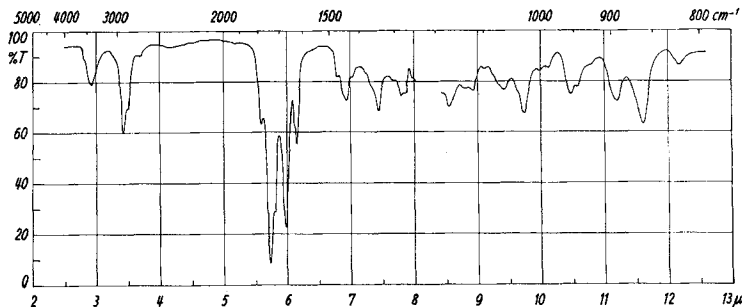


Fig. 3.

IR.-Absorptionsspektrum in  $\text{CHCl}_3$ <sup>13</sup>).

3,19-Dioxo-14-hydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid (III).  $c = 5,35 \cdot 10^{-2}$ ;  $d = 0,206\text{ mm}$ .

$5,8\text{ }\mu$  (Aldehyd),  $5,96\text{ }\mu$  ( $\alpha, \beta$ -ungesättigtes Keton),  $6,1$  und  $6,49\text{ }\mu$  ( $>\text{C}=\text{C}<$  des Cumalinrings) (Fig. 3 u. 5). Die Differenz der molekularen Drehungen von III und VIII (cf. Tab.) beträgt  $-123^\circ \pm 16^\circ$  und entspricht somit annähernd der von *W. Klyne*<sup>13</sup>) angegebenen Drehungsdifferenz zwischen analog gebauten Cardenoliden und Bufadienoliden von  $-103^\circ$  (in  $\text{CHCl}_3$ ). Die Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ist bei beiden Verbindungen eigelb und nicht voneinander zu unterscheiden. Die für die Papierchromatogramme verwendete Farbreaktion mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd und  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in ätherischer

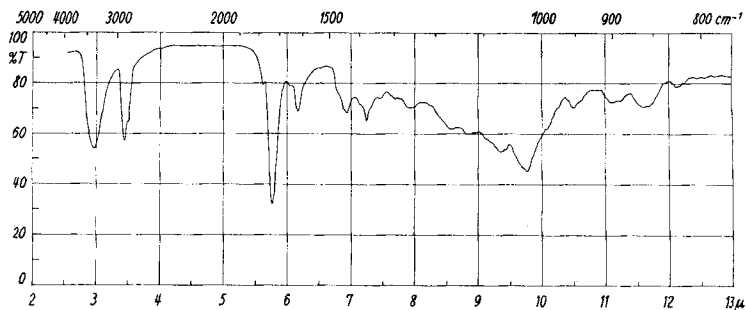


Fig. 4.

IR.-Absorptionsspektrum in KBr.  $3\alpha, 14, 19$ -Trihydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid (IV)

<sup>13</sup>) *W. Klyne*, *Biochem. J.* **46**, 22 (1950).

Lösung<sup>14)</sup> gab sowohl bei III als auch bei VIII Farbtöne, die zwischen leuchtend himmelblau und leuchtend violett variierten. Der Farbton scheint hier von verschiedenen Umständen wie z. B. Substanzmenge und Feuchtigkeitsgehalt der Luft besonders stark abhängig zu sein.

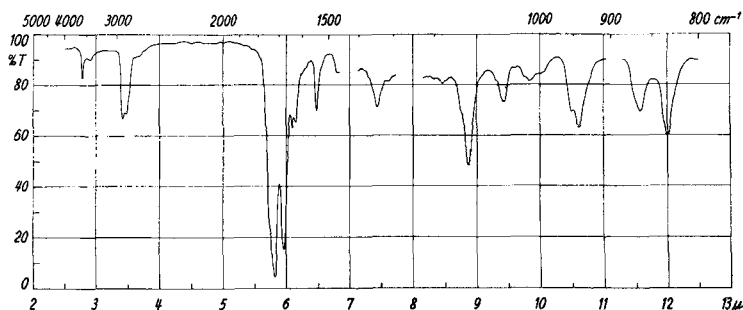


Fig. 5.

IR.-Absorptionsspektrum in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

3-Dehydro-scilliglaucosidin (VIII).  $c = 3,1 \cdot 10^{-2}$ ;  $d = 0,504 \text{ mm}$ .

Zur Reduktion der Carbonylgruppen in III und VIII zu den Hydroxylgruppen verwendeten wir  $\text{NaBH}_4$ , das, wie *A. Hunger & T. Reichstein*<sup>15)</sup> gezeigt haben, den Lactonring in Cardenoliden und Bufadienoliden intakt lässt. In beiden Fällen wurden Gemische erhalten, die sich durch Kristallisation nicht, wohl aber durch Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  trennen liessen. Es wurden jeweils zwei kristallisierte Verbindungen (IV und V; bzw. IX und X) isoliert, welche alle mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  die gleiche zuerst rote, dann rotviolette Farbe gaben. Die Farbe mit p-Dimethylaminobenzaldehyd- $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Reagens<sup>14)</sup> war gelb. Die aus VIII erhaltene Substanz, die an zweiter Stelle aus der  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule eluiert wurde, zeigte in Nujol dasselbe IR.-Spektrum (Fig. 7b) wie das von *A. Stoll, A. von Wartburg & J. Renz*<sup>c)</sup> durch *Meerwein-Ponndorf*-Reduktion von Scilliglaucosidin<sup>d)</sup> (XIV) gewonnene Scilliglaucosidin-19-ol (X). Auch verhielt es sich im Papierchromatogramm und in den erwähnten Farbreaktionen gleich wie letztgenanntes, das wir zum Vergleich aus authentischem Scilliglaucosidin<sup>e)</sup><sup>16)</sup> (XIV) durch Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  bereiteten. Diese Substanz konnte somit eindeutig mit Scilliglaucosidin-19-ol (X) identifiziert werden, während wir in der an erster Stelle von der  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule abgelösten Verbindung das 3-Epi-scilliglau-

<sup>14)</sup> *A. Katz*, *Pharmac. Acta Helv.* **29**, 369 (1954); die dort angegebenen Bedingungen haben wir inzwischen etwas geändert: Die mit dem Reagens imprägnierten Papierstreifen werden im Heizofen 7 Min. bei 60–63° hängen gelassen (früher 70°). Die  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Konzentration des Reagens wurde von 10% auf 15% (in gewissen Fällen 20%) erhöht, wodurch die Farben intensiver werden.

<sup>15)</sup> *A. Hunger & T. Reichstein*, *Chem. Ber.* **85**, 635 (1952).

<sup>16)</sup> Herrn Prof. Dr. *A. Stoll*, Basel, sei auch hier für die freundliche Überlassung von Scilliglaucosidin bestens gedankt.

cosidin-19-ol (IX) vermuteten. Tatsächlich führte die katalytische Dehydrierung beider Substanzen zum bekannten 3-Dehydro-scilliglaucosidin-19-ol<sup>e</sup>) (XI). Die Identität der Dehydrierungsprodukte aus IX und X ergab sich aus dem IR.-Spektrum (Fig. 8), den Farbreaktionen, dem Papierschromatogramm, den spez. Drehungen und dem Smp.

Molekulare Drehungen und Farbreaktionen.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | $[\alpha]_D$      | $[M]_D$           | Farbreaktionen mit     |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                   | 84-proz. $H_2SO_4$     | DABA im UV.-Licht              |
| 3,19-Dioxo-14-hydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid<br>( $C_{23}H_{28}O_5$ ; 384,45)                                                                                                                                                                                                   | $+170^0 \pm 2^0$  | $+654^0 \pm 8^0$  | eigelfarb              | leuchtend hellblau bis violett |
| 3 $\alpha$ ,14,19-Trihydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid<br>( $C_{23}H_{32}O_5$ ; 388,48)                                                                                                                                                                                            | $+83,3^0 \pm 7^0$ | $+324^0 \pm 27^0$ | rot<br>↓<br>rotviolett | gelb                           |
| 3 $\beta$ ,14,19-Trihydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid<br>( $C_{23}H_{32}O_5$ ; 388,48)                                                                                                                                                                                             | $+27,3^0 \pm 2^0$ | $+106^0 \pm 8^0$  | rot<br>↓<br>rotviolett | gelb                           |
| 3-Dehydro-scilliglaucosidin<br>( $C_{24}H_{28}O_5$ ; 396,47)                                                                                                                                                                                                                      | $+134^0 \pm 2^0$  | $+531^0 \pm 8^0$  | eigelfarb              | leuchtend hellblau bis violett |
| 3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol<br>( $C_{24}H_{32}O_5$ ; 400,50)                                                                                                                                                                                                                    | $+56,4^0 \pm 3^0$ | $+226^0 \pm 12^0$ | rot<br>↓<br>rotviolett | gelb                           |
| Scilliglaucosidin-19-ol<br>( $C_{24}H_{32}O_5$ ; 400,50)                                                                                                                                                                                                                          | $-2,8^0 \pm 2^0$  | $-12^0 \pm 8^0$   | rot<br>↓<br>rotviolett | gelb                           |
| Die $[\alpha]_D$ -Werte wurden in Chf-Me 95:5 bestimmt, mit Ausnahme von 3 $\beta$ ,14,19-Trihydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid, das zur Drehungsbestimmung in Chf-Me 85:15 gelöst wurde <sup>a)</sup> . — DABA = p-Dimethylaminobenzaldehyd-Schwefelsäure-Reagens <sup>14)</sup> . |                   |                   |                        |                                |

Die IR.-Spektren (Fig. 6 u. 7) der Verbindungen IX und X wurden in Nujol aufgenommen. Es scheint, dass die Absorption des Lactoncarbonyls in festem Zustand langwelliger ist infolge von H-Brückenbildung mit den Hydroxylfunktionen. Besonders ausgeprägt ist dies bei der 3 $\alpha$ -Verbindung IX, wo die Bande bei  $5,9 \mu$  liegt, während die 3 $\beta$ -Verbindung X bei  $5,81 \mu$  absorbiert (vgl. dazu auch die stark verschobenen OH-Banden).

Die Differenz der molekularen Drehungen der 3 $\alpha$ -Verbindung IX und der 3 $\beta$ -Verbindung X beträgt  $-238^0 \pm 20^0$  (cf. Tab.). Die praktisch gleiche Differenz von  $-218^0 \pm 35^0$  zeigen die beiden aus III erhaltenen Reduktionsprodukte IV und V. Auch hier liegt die Drehung der leichter eluierbaren Verbindung weiter rechts, weshalb wir dieser Substanz die Formel IV des 3 $\alpha$ -Epimeren zuschreiben, während der



Verbindung mit der mehr links liegenden Drehung, die an zweiter Stelle eluiert wird, die Formel des 3  $\beta$ -Epimeren V zukommen muss.

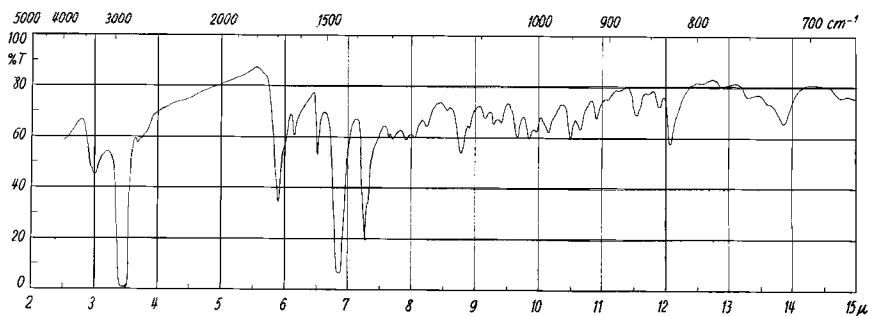


Fig. 6.

IR.-Absorptionsspektrum in Nujol.

3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol (IX). d = ca. 0,02 mm.

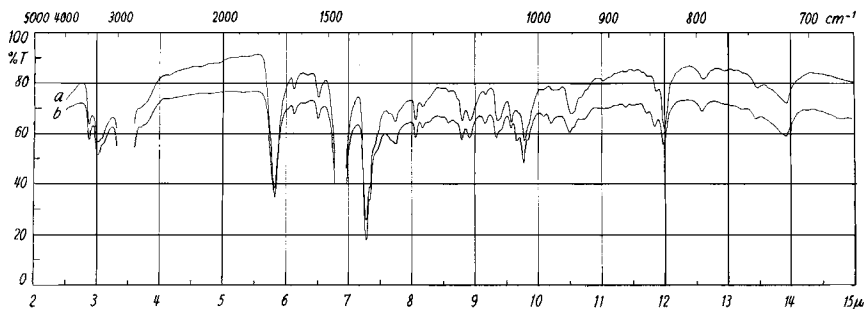


Fig. 7.

IR.-Absorptionsspektrum in Nujol.

Scilliglaucosidin-19-ol (X). a) aus „Nabogenin“. b) aus Hellebrigenin.

d = ca. 0,02 mm.

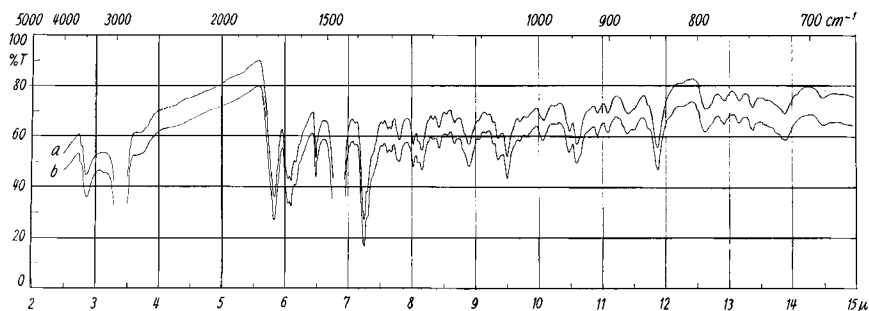


Fig. 8.

IR.-Absorptionsspektren in Nujol. 3-Dehydro-scilliglaucosidin-19-ol (XI).

a) aus 3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol. b) aus Scilliglaucosidin-19-ol.

d = ca. 0,02 mm.

IV und V zeigen im UV.-Spektrum (Fig. 1) Maxima bei  $210\text{ m}\mu$  und  $\log \varepsilon = 4,28$  bzw.  $4,29$ . Das üblicherweise bei  $217\text{ m}\mu$  liegende Maximum des Butenolidrings scheint hier also durch Überlagerung mit der Endadsorption der Kerndoppelbindung gegen den kurzwelligen Bereich verschoben zu sein<sup>17</sup>). Die  $3\alpha$ -Verbindung zeigte anfänglich ein zweites Maximum bei  $295\text{ m}\mu$  und  $\log \varepsilon = 1,82$ ; nach weiterer Reinigung war nur noch eine Inflexion im selben Wellenbereich mit  $\log \varepsilon = \text{ca. } 1,1$  zu sehen; nach nochmaliger Reinigung durch präparative Papierchromatographie und Umkristallisation trat wieder ein deutliches Maximum bei  $295\text{ m}\mu$  und  $\log \varepsilon = 1,68$  auf. Dieses Verhalten spricht dafür, dass das Maximum bzw. die Inflexion bei  $295\text{ m}\mu$  durch ein bei der Manipulation aus IV entstehendes Produkt verursacht ist. Auf alle Fälle rührt es nicht von einer Carbonylgruppe her, da im IR.-Spektrum (Fig. 4) keine solche zu sehen ist.

Die beiden Substanzenpaare IV/V und IX/X verhalten sich auch insofern analog, als im Papierchromatogramm (stationäre Phase: Wasser; mobile Phase: *n*-Butanol-Toluol-Gemisch) jeweils die  $3\alpha$ -Verbindung den kleineren *R<sub>f</sub>*-Wert zeigt als die  $3\beta$ -Verbindung, während wie schon erwähnt an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  die Verhältnisse umgekehrt liegen.

Die Differenz der molekularen Drehungen des analogen Paares  $\Delta^4$ -Cholestenol-( $3\alpha$ ) und  $\Delta^4$ -Cholestenol-( $3\beta$ )<sup>18</sup>) beträgt  $-277^\circ$  und ist etwas grösser als die für unsere beiden Paare gefundenen Differenzen. Es ist denkbar, dass dies auf den Unterschied des Substituenten an C-10 ( $-\text{CH}_2\text{OH}$  bei unseren Verbindungen,  $-\text{CH}_3$  bei den Cholestenolen) zurückzuführen ist. Auf alle Fälle ist die Übereinstimmung gross genug, um die  $3\beta$ -Konfiguration von Scilliglaucosidin-19-ol, die von *A. Stoll et al.*<sup>6</sup>) durch Vergleich anderer molekularer Drehungsdifferenzen abgeleitet worden ist, zu bestätigen.

Kürzlich haben wir die Dehydrierung von 20 mg aus Hellebrigenin (VI) gewonnenem Scilliglaucosidin-19-ol (X) mit tert. Butyl-chromat beschrieben<sup>1</sup>). Im Reaktionsgemisch wurden neben Ausgangsmaterial Scilliglaucosidin (XIV), 3-Dehydro-scilliglaucosidin (VIII) und 3-Dehydro-scilliglaucosidin-19-ol (XI) nachgewiesen. Durch chromatographische Reinigung an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  liess sich Scilliglaucosidin (XIV) nicht rein darstellen, sondern war noch mit 3-Dehydro-scilliglaucosidin (VIII) vermischt. Wir haben nun inzwischen diese Mischfraktionen (3,5 mg) papierchromatographisch getrennt. Es wurde 0,9 mg rohes Scilliglaucosidin (XIV) erhalten, aus dem sich 300  $\gamma$  kantige Körner

<sup>17</sup>) In gleicher Weise zeigt das von *H. Muhr, A. Hunger & T. Reichstein*, *Helv.* **37**, 403 (1954), speziell Kurve auf p. 410, isolierte Acofriosid L, das höchstwahrscheinlich auch eine 4,5-Doppelbindung hat, das Maximum nicht bei  $217\text{ m}\mu$ , sondern etwas kurzwelliger. Die genaue Lage kann hier nicht festgestellt werden, da das *l. c.* wiedergegebene Spektrum nur bis  $210\text{ m}\mu$  gemessen ist.

<sup>18</sup>) a) *H. McKennis, G. W. Gaffney*, *J. biol. Chemistry* **175**, 217 (1948). b) *Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni*, *Helv.* **32**, 265 (1949).

kristallisieren liessen. Wenn auch der Smp. 220–232° etwas zu tief liegt (*A. Stoll et al.*<sup>c</sup>) fanden für Scilliglaucosidin (XIV) Smp. 245–248°), so sind doch Kristallform und Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (grau-blau → dunkelgrün → blau), unter Berücksichtigung des Verhaltens im Papierchromatogramm und der Farbreaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Reagens, charakteristisch genug, um das Vorliegen von Scilliglaucosidin (XIV) sicherzustellen. Somit konnte Hellebrigenin (VI) in Scilliglaucosidin (XIV) übergeführt werden.

Die 3-Dehydro-19-hydroxy-Verbindung XI wurde auch bei der katalytischen Dehydrierung von Hellebrigenol (XII) und anschliessendem Kochen des nicht isolierten Zwischenproduktes XIII in Essigsäure erhalten. Gleichzeitig entstand auch etwas Keto-aldehyd VIII<sup>19</sup>). Hellebrigenol (XII) war bis jetzt in der Literatur nicht beschrieben. Bekannt war lediglich das 3-O-Acetyl-hellebrigenin, das von *J. Schmutz* durch Reduktion von 3-O-Acetyl-hellebrigenin nach *Meerwein-Ponndorf* hergestellt wurde<sup>b</sup>), während wir zur Überführung von Hellebrigenin (VI) in Hellebrigenol (XII) NaBH<sub>4</sub><sup>15</sup>) verwendeten.

Während bei der katalytischen Dehydrierung von Strophanthidin (I) und Hellebrigenin (VI) nach 24 Stunden jeweils noch etwa die Hälfte des Ausgangsmaterials unverändert zurückerhalten wurde, genügte bei der Dehydrierung von Scilliglaucosidin-19-ol (X) und dessen 3-Epimerem (IX) schon eine Reaktionsdauer von 6 Std., um praktisch die ganze Substanz zu verändern. Die Ausbeute an 3-Dehydro-Verbindung betrug ca. 50%. Daneben entstand auch etwas 3,19-Bisdehydro-Verbindung VIII, und zwar bei sechsständiger Dehydrierung höchstens 5%, bei 24-stündiger ca. 20%.

Bei der Reduktion von III und VIII mit NaBH<sub>4</sub> wurden die 3- $\alpha$ - und 3- $\beta$ -Verbindungen im ungefähren Verhältnis von 1:3 gebildet, was dem bei der Reduktion von  $\Delta^4$ -Cholestenon mit LiAlH<sub>4</sub> erhaltenen Resultat entspricht<sup>18b</sup>).

Die 3- $\beta$ -Hydroxylgruppe in  $\Delta^4$ -Steroiden befindet sich in semi-e-, die 3- $\alpha$ -Hydroxylgruppe in semi-a-Lage<sup>20</sup>). Bei epimeren Verbindungen soll das Epimere mit äquatorialer Hydroxylgruppe an Adsorbentien besser haften als dasjenige mit axialer Hydroxylgruppe<sup>21</sup>). Dem entspricht der schon erwähnte Befund, dass Scilliglaucosidin-19-ol (X) nach 3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol (IX) aus der Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule eluiert wird. Das umgekehrte Verhalten im Papierchromatogramm beruht wohl darauf, dass hier das Verteilungsgleichgewicht zwischen den beiden Lösungsmitteln im Vordergrund steht, während der Adsorption an die Cellulosefaser untergeordnete Bedeutung zukommt.

<sup>19</sup>) Papierchromatographisch liessen sich im Dehydrierungsprodukt noch drei weitere Substanzen nachweisen. Besonders reichlich schien eine Substanz gebildet worden zu sein, deren Rf-Wert ca.  $\frac{1}{3}$  desjenigen von Hellebrigenol (XII) betrug.

<sup>20</sup>) Vgl. dazu *D. H. R. Barton, R. C. Cookson, W. Klyne & C. W. Shoppee*, Chemistry & Ind. 1954, 21.

In der von *A. Stoll, A. von Wartburg & J. Renz*<sup>a)</sup> abgeleiteten Konstitutionsformel XIV für Scilliglaucosidin bzw. X für Scilliglaucosidin-19-ol stützt sich die Stellung der Aldehyd- bzw. Hydroxymethylgruppe an C-10 auf die Gleichheit des Verhaltens von analogen Umwandlungsprodukten des Strophanthidins (I) und des Scilliglaucosidins (XIV) in Bezug auf die Anhydrierung an C-3 und auf den Ausfall der Farbreaktionen nach *Rosenheim* und nach *Schaltegger*. Die  $\Delta^4$ -Stellung der Kerndoppelbindung gründete sich auf Drehungsvergleiche. Die oben wiedergegebenen Versuche geben nun einen direkten experimentellen Beweis für die Richtigkeit der genannten Formulierungen: Die C-10-Stellung der Aldehydgruppe ergibt sich aus der Verknüpfung mit Hellebrigenin (VI), dessen Konstitution einwandfrei feststeht<sup>b)</sup>. Die  $\Delta^4$ -Stellung der Kerndoppelbindung wird durch die Reduktion von VIII zu X bewiesen, da VIII nach dem UV.-Spektrum ein  $\alpha, \beta$ -ungesättigtes Keton ist und bei der Reduktion der Ketogruppe zum Hydroxyl keine Wanderung der Doppelbindung angenommen werden kann<sup>2)</sup>.

Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* danke ich für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel, danke ich für einen finanziellen Beitrag zu dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in hier benützter Ausführungsform ca  $\pm 3^\circ$ . Substanzproben zur Drehung wurden 30 Min. bei 65–70° und 0,1 Torr getrocknet.

Ausführung der Papierchromatogramme: Papier: *Schleicher & Schüll*, Nr. 2043a. Stationäre Phase: Wasser. Mobile Phase: Wassergesättigte Toluol/n-Butanol-Gemische; Mischungsverhältnis wird jeweils angegeben, z. B. To-Bu 9:1. Sichtbarmachen der Flecken mit p-Dimethylaminobenzaldehyd- $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Reagens<sup>14)</sup>; Betrachtung im UV.-Licht.

Abkürzungen: Alk = Alkohol, An = Aceton, Ae = Äther, Be = Benzol, Bu = n-Butanol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, To = Toluol, W = Wasser; DABA = p-Dimethylaminobenzaldehyd- $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Reagens<sup>14)</sup>; Papchro = Papierchromatogramm.

3,19-Dioxo-14-hydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid (III) aus I: 80 mg  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  wurden unter 12 cm<sup>3</sup> W mit  $\text{H}_2$  reduziert; darauf wurde durch öfteres Spülen mit Luft der Wasserstoff vollkommen entfernt. Nun wurde eine Lösung von 400 mg Strophanthidin (I) in 80 cm<sup>3</sup> An-W 1:1 zugegeben und 24 Std. in  $\text{O}_2$ -Atmosphäre geschüttelt. Die klare Lösung wurde abgenutscht, das Filtrat zur Trockne verdampft, der Trockenrückstand 15 Min. in 20 cm<sup>3</sup> Essigsäure in  $\text{N}_2$ -Atmosphäre gekocht. Nach Abdampfen der Essigsäure im Vakuum wurde das Reaktionsgemisch an 12 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (alkali-frei) chromatographiert, wobei mit Fraktionen zu 40 cm<sup>3</sup> eluiert wurde.

<sup>21)</sup> *D. H. R. Barton*, J. chem. Soc. **1953**, 1027.

<sup>22)</sup> *Zusatz bei der Korrektur*: Die inzwischen von Dr. *K. K. Chen*, Indianapolis, an der Katze ausgeführten Toxizitätsbestimmungen gaben folgende Resultate: 3-Dehydro-scilliglaucosidin MLD =  $0,1981 \pm 0,0165$  mg/kg (10 Tiere); Scilliglaucosidin-19-ol MLD =  $0,0951 \pm 0,0059$  mg/kg (10 Tiere); 3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol MLD =  $0,3604 \pm 0,0243$  mg/kg (8 Tiere). Herrn Dr. *K. K. Chen* sei auch hier für die Ausführung der Bestimmungen und die Mitteilung der Resultate bestens gedankt.

Be-Chf 1:3, reines Chf und Chf-Me 997,5:2,5 eluierten 196 mg Substanz, die nach Kristallisation aus An-Ae 150 mg rohes III gab. Umkristallisation aus An-Ae gab Prismen vom Smp. 212—225°. Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : eigelb; mit DABA im Papchro: leuchtend hellblau bis leuchtend violett. Im Papchro (To-Bu 95:5) einheitlich.  $[\alpha]_D^{25} = +170^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,987$  in Chf-Me 95:5).

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5$  (384,45) Ber. O 20,81% Gef. O 20,78%

Reduktion von III mit  $\text{NaBH}_4$ : 51 mg III gelöst in 2 cm<sup>3</sup> 75-proz. Dioxan; innerhalb 1 Std. 12 mg  $\text{NaBH}_4$  gelöst in 1 cm<sup>3</sup> 75-proz. Dioxan zugegeben; 5 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Darauf 2-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bis zur kongosauren Reaktion zuge tropft und 30 Min. stehengelassen. Dioxan im Vakuum abgedampft, 20 cm<sup>3</sup> W zugegeben und viermal mit je 15 cm<sup>3</sup> Chf ausgeschüttelt. Chf-Auszüge einmal mit 1 cm<sup>3</sup> W, einmal mit 1 cm<sup>3</sup> 2-n. Sodalösung, zweimal mit 1 cm<sup>3</sup> W gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum eingedampft. Trockenrückstand (51 mg) aus Me-Ae kristallisiert. Kristalle erwiesen sich im Papchro als Gemisch, weshalb das ganze Reduktionsprodukt an 1,5 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde, wobei mit Fraktionen zu 5 cm<sup>3</sup> eluiert wurde. Chf eluierte nur Spuren Substanz. Chf-Me 997,5:2,5 (8 Fraktionen) eluierte 12,5 mg Substanz, aus der sich IV kristallisieren liess. Chf-Me 995:5 (6 Fraktionen) eluierte 9,5 mg Substanz, die IV und V enthielt. Chf-Me 99:1 und 98:2 eluierten 23,5 mg Substanz, aus der sich V kristallisieren liess.

3 $\alpha$ -14,19-Trihydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid (IV): 12,5 mg mit Me-Chf 997,5:2,5 eluierte Substanz (s. oben) wurden aus Me-Ae kristallisiert, einmal aus Me-Ae und einmal aus An-Ae umkristallisiert. 4,5 mg Kristalle (Körner) vom Smp. 209—217°.  $[\alpha]_D^{25} = +83,3^\circ \pm 7^\circ$  ( $c = 0,288$  in Chf-Me 95:5). Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : rot  $\rightarrow$  rotviolett; mit DABA im Papchro: gelb. Im Papchro (To-Bu 9:1 oder 8:2) einheitlich. UV.-Spektrum s. theoret. Teil.

Nach abermaliger Adsorption an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  und Elution mit Chf-Me 997,5:2,5 erneutes UV.-Spektrum: s. theoret. Teil.

Weiterer Reinigungsversuch: Substanzlösung auf Papierstreifen so aufgetragen, dass auf 10 cm Papier ca. 250 $\gamma$  Substanz kamen. Entwickelt mit To-Bu 9:1. Auffinden der Substanz durch Ausschneiden von 3 je 5 mm breiten Längsstreifen pro 10 cm und Behandeln dieser Streifen mit DABA. Elution der Substanz aus dem Papier: Papier in kleine Stückchen zerschnitten, in Glasrohr gefüllt, mit Chf-Me 1:1 eluiert. Substanz durch Trennen zwischen W und Chf-Alk 9:1 gereinigt. Chf-A-Lösungen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum zur Trockne gebracht. Rückstand aus Me-Ae kristallisiert. Erneutes UV.-Spektrum und IR.-Spektrum s. theoret. Teil.

3 $\beta$ -14,19-Trihydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid (V): 23,5 mg mit Chf-Me 99:1 und 98:2 eluierte Substanz (s. oben) wurde aus Me-Ae kristallisiert und zweimal aus Me-Ae umkristallisiert: 9,2 mg Prismen vom Smp. 208—232°.  $[\alpha]_D^{25} = +27,3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,989$  in Chf-Me 85:15);  $[\alpha]_D^{25} = +25,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,982$  in Me-Chf 9:1). Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : rot  $\rightarrow$  rot-violett; mit DABA im Papchro: gelb. Im Papchro (To-Bu 9:1 oder 8:2) einheitlich. UV.-Spektrum s. theoret. Teil.

3-Dehydro-scilliglaucosidin (VIII): 333 mg Hellebrigenin (VI) wurden wie oben beschrieben dehydriert und anschliessend in Essigsäure gekocht. Das Rohprodukt wurde an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert, wobei mit Fraktionen zu 32 cm<sup>3</sup> eluiert wurde. Be-Chf 3:1 und 1:1 eluierten 135 mg Substanz, aus der sich 111 mg 3-Dehydro-scilliglaucosidin (VIII) kristallisieren liessen. Umkristallisation aus An-Ae: Prismen vom Smp. 266—278°.  $[\alpha]_D^{25} = +134^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,978$  in Chf-Me 95:5). UV.- und IR.-Spektren s. theoret. Teil. Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : eigelb; mit DABA im Papchro: leuchtend hellblau bis leuchtend violett. Im Papchro (To-Bu 95:5) einheitlich.

Anschliessend mit Be-Chf 1:3 und mit reinem Chf eluierte Fraktionen enthielten 90 mg eines Gemisches, das nach papchro. Analyse VIII und vorwiegend V enthielt, sowie eine Substanz die zwischen VIII und V wanderte. Diese wurde bis jetzt nicht rein isoliert. Chf-Me 995:5 bis 98:2 eluierte vorwiegend Hellebrigenin (80 mg).

Reduktion von VIII mit  $\text{NaBH}_4$ : 245 mg VIII wurden wie oben beschrieben mit  $\text{NaBH}_4$  reduziert und aufgearbeitet, wobei aber mit Chf-Me 9:1 ausgeschüttelt wurde. Das rohe Reduktionsprodukt wurde an 8 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert, wobei mit Fraktionen zu 20 cm<sup>3</sup> eluiert wurde. Chf-Me 999:1 eluierte 42 mg Substanz, aus der IX kristallisiert wurde. Chf-Me 998:2 eluierte 52 mg Substanz, die nach papchro. Analyse aus IX und X bestand, wobei X überwog. (Daneben waren noch zwei Substanzflecken unbekannter Natur zu sehen.) Chf-Me 996:4 bis 99:1 eluierten 116 mg Substanz, aus der X kristallisiert wurde.

3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol (IX): 42 mg mit Chf-Me 999:1 eluierte Substanz (s. oben) wurde aus Me-Ae kristallisiert: Körner; Smp. 216—228°.  $[\alpha]_D^{26} = +56,4^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,745$  in Chf-Me 95:5);  $[\alpha]_D^{24} = +43,8^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,753$  in Me). Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : rot  $\rightarrow$  rotviolett; mit DABA im Papchro (To-Bu 9:1 oder 8:2): gelb. Im Papchro (To-Bu 9:1 oder 8:2) einheitlich. UV.- und IR.-Spektre s. theoret. Teil.

Scilliglaucosidin-19-ol (X) aus VIII: 116 mg mit Chf-Me 996:4 bis 99:1 eluierte Substanz (s. oben) aus Me-Ae kristallisiert: Nadeln, Smp. 217—240°.  $[\alpha]_D^{24} = -2,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,963$  in Chf-Me 95:5);  $[\alpha]_D^{24} = -10,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,008$  in Me). Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : rot  $\rightarrow$  rotviolett, mit DABA im Papchro: gelb. Im Papchro (To-Bu 9:1 oder 8:2) einheitlich. UV.- und IR.-Spektre s. theoret. Teil.

A. Stoll *et al.*<sup>c)</sup> geben für Scilliglaucosidin-19-ol den Smp. 233—234° und  $[\alpha]_D = +0,8^\circ$  in Chf-Me 98:2 bzw.  $-13,5^\circ$  in Me.

3-Dehydro-scilliglaucosidin-19-ol (XI) aus IX: 7 mg 3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol wurden mit Pt (bereitet aus 7 mg  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) in 10 cm<sup>3</sup> An-W 1:1 6 Std. unter  $\text{O}_2$  geschüttelt. Anschliessend wurde abfiltriert und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand kristallisierte ohne weiteres aus Me-Ae, wurde aber dennoch an 300 mg  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die mit Chf-Me 995:5 eluierte Substanz wurde aus An-Ae kristallisiert: 4 mg rechteckige, teilweise zu Drusen vereinigte Kristalle. Smp. 264—283°.  $[\alpha]_D^{23} = +46,2^\circ \pm 6^\circ$  ( $c = 0,318$  in Me). Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : orangegelb  $\rightarrow$  rotorange; mit DABA im Papchro: hellgelb. Im Papchro (To-Bu 95:5) einheitlich, gleicher Rf-Wert wie XI aus X. IR.-Spektrum s. theoret. Teil.

3-Dehydro-scilliglaucosidin-19-ol (XI) aus X: 38 mg Scilliglaucosidin-19-ol (X, aus VIII) wurden katalytisch dehydriert, aufgearbeitet und chromatographisch gereinigt wie vorstehend beschrieben. 30 mg Rohprodukt aus An-Ae kristallisiert und umkristallisiert: 10,5 mg rechteckige Kristalle. Smp. 269—282°.  $[\alpha]_D^{23} = +62,8^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,558$  in Chf-Me 95:5);  $[\alpha]_D^{23} = +38,4^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,781$  in Me). Farbreaktion mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : orangegelb  $\rightarrow$  rotorange; mit DABA im Papchro: hellgelb. Im Papchro (To-Bu 95:5) einheitlich, gleicher Rf-Wert wie XI aus IX. IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

A. Stoll *et al.*<sup>c)</sup> geben für 3-Dehydro-scilliglaucosidin-19-ol den Smp. 272—275° und  $[\alpha]_D = +40,7^\circ$ ;  $+39,5^\circ \pm 2^\circ$  in Me.

Scilliglaucosidin (XIV) aus Scilliglaucosidin-19-ol (X): Die Dehydrierung von Scilliglaucosidin-19-ol (X), das wie oben beschrieben aus Hellebrigenin (VI) dargestellt worden ist, haben wir früher mitgeteilt<sup>1)</sup>. Die ersten bei der chromatographischen Trennung des Dehydrierungsgemisches eluierten Fraktionen enthielten, wie damals erwähnt, ein Gemisch von Scilliglaucosidin (XIV) und 3-Dehydro-scilliglaucosidin (XI). Diese beiden Substanzen wurden damals nicht rein dargestellt, sondern nur papierchromatographisch nachgewiesen. Inzwischen wurden die erwähnten Mischfraktionen papierchromatographisch in präparativem Maßstab getrennt. System To-Bu 95:5. 3,5 mg Substanz auf 12 cm breite Papierstreifen in 10 cm langen Strichen aufgetragen; 250  $\gamma$  Substanz pro 10 cm. Substanz durch Photokopieren im UV.-Licht nach der von R. Bernasconi, H. P. Sigg & T. Reichstein<sup>23)</sup> angegebenen Methode lokalisiert, ausgeschnitten, mit

<sup>23)</sup> R. Bernasconi, H. P. Sigg & T. Reichstein, *Helv.* **38**, 1767 (1955).

der Schere in kleine Stückchen zerschnitten, in Glasrohr gefüllt, mit Chf-Me 1:1 eluiert. 3,0 mg Eluat zwischen 0,5 cm<sup>3</sup> W und 1 cm<sup>3</sup> Chf getrennt. Chf-Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum zur Trockne verdampft: 900  $\gamma$  Substanz. Kristallisiert aus An-Ae: 300  $\gamma$  kantige Körner vom Smp. 220–232°; Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: graublau  $\rightarrow$  dunkelgrün  $\rightarrow$  blau.

Scilliglaucosidin-19-ol (X) aus „Nabogenin“: 8 mg „Nabogenin“ (= unreines Scilliglaucosidin, isoliert aus *Bowiea volubilis Harvey*<sup>5</sup>)) in 1 cm<sup>3</sup> 75-proz. Dioxan gelöst; innert 1 Std. 1,5 mg NaBH<sub>4</sub> gelöst in 0,5 cm<sup>3</sup> 75-proz. Dioxan, zuge tropft. 5 Std. stehengelassen, aufgearbeitet wie oben beschrieben. 7 mg Rohprodukt. Chromatographisch gereinigt an 0,6 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Chf-Me 995:5 bis 98:2 eluierte 5 mg Substanz, die aus An-Ae kristallisiert wurde: Nadeln vom Smp. 218–232°. 3,8 mg Kristalle papierchromatographisch präparativ gereinigt wie vorstehend beschrieben. Aus An-Ae 0,9 mg Kristallnadeln vom Smp. 210–220°. Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: rot  $\rightarrow$  rotviolett; mit DABA im Papchro: gelb. Läuft im Papchro (To-Bu 95:5) gleich wie X aus Scilliglaucosidin und X aus Hellebrigenin. IR.-Spektrum s. theoret. Teil.

Scilliglaucosidin-19-ol (X) aus Scilliglaucosidin (XIV): 1,2 mg Scilliglaucosidin<sup>16</sup>) in 0,1 cm<sup>3</sup> 75-proz. Dioxan gelöst und 0,2 mg NaBH<sub>4</sub> in 0,1 cm<sup>3</sup> Dioxan zugegeben. 5 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Mit 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert. Viermal mit je 2 cm<sup>3</sup> Chf-Alk 9:1 ausgezogen. Auszüge einmal mit 0,3 cm<sup>3</sup> W, einmal mit 0,3 cm<sup>3</sup> 2-n. Sodalösung, zweimal mit 0,3 cm<sup>3</sup> W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum zur Trockne verdampft: 1,3 mg Rohprodukt. Dieses an 0,1 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert (das Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> wurde ins Rohr eines kleinen, unten mit Watte verschlossenen Glastrichterchens gefüllt). 1 cm<sup>3</sup> Chf eluierte keine Substanz. 2 cm<sup>3</sup> Chf-Me 99:1 eluierten 400  $\gamma$  Substanz, die nicht kristallisierte. 2 cm<sup>3</sup> Chf-Me 98:2 eluierten 300  $\gamma$  Substanz, die aus An-Ae kristallisiert 200  $\gamma$  Nadelbüschel vom Smp. 170–190° gab. Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: rot  $\rightarrow$  rotviolett; mit DABA im Papchro: gelb. Wandert im Papchro (To-Bu 9:1) gleich wie X aus Hellebrigenin und X aus „Nabogenin“.

Hellebrigenol (XII): 250 mg Hellebrigenin (XI) wurden mit 42 mg NaBH<sub>4</sub> analog der bei der Reduktion von III gegebenen Vorschrift reduziert und aufgearbeitet. 257 mg Rohprodukt wurden an 8 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographisch gereinigt. Chf-Me 995:5 bis 98:2 eluierten 170 mg Substanz, die aus Me-Ae 124 mg reines Hellebrigenol (XII) vom Smp. 146–153° gab. Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: dunkelgelb  $\rightarrow$  hellbraun  $\rightarrow$  rotbraun; mit DABA im Papchro orange. Im Papchro (To-Bu 9:1) einheitlich; Rf-Wert wenig kleiner als bei Hellebrigenin (VI).  $[\alpha]_D^{25} = +5,3^0 \pm 2^0$  (c = 0,981 in Me);  $[\alpha]_D^{25} = +14,6^0 \pm 2^0$  (c = 1,001 in Chf-Me 98:2).

3-Dehydro-scilliglaucosidin-19-ol (XI) aus XII: 50 mg Hellebrigenol (XII) wurde während 22 Std. mit O<sub>2</sub> und Pt (bereitet aus 25 mg PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O) wie oben beschrieben dehydriert und anschließend mit Essigsäure verkocht. 51 mg rohes anhydriertes Dehydrierungsprodukt wurde an 1,5 mg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographisch getrennt. Die ersten 10 cm<sup>3</sup> Chf eluierten wenig schmieriges Material. Weitere 10 cm<sup>3</sup> Chf eluierten ca. 1 mg 3-Dehydro-scilliglaucosidin (VIII), das sich durch den Smp. 268–280° (Sintern bei 255°) und papierchromatographisch (To-Bu 95:5) sowie auch durch die Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (eigelt) und DABA im Papchro (leuchtend hellviolett) identifizieren liess.

Weitere 40 cm<sup>3</sup> Chf eluierten 5 mg Substanz, die sich im Papchro (To-Bu 95:5) als Gemisch von VIII und XI erwies. Weitere 60 cm<sup>3</sup> Chf und 15 cm<sup>3</sup> Chf-Me 997,5:2,5 eluierten 7 mg Substanz, die sich im Papchro (To-Bu 9:1) als XII, das wenig einer langsamer wandernden Verbindung enthielt, erwies. Umkristallisation aus An-Ae entfernte letztere: 4 mg XI vom Smp. 260–281°  $[\alpha]_D^{24} = +35,7^0 \pm 6^0$  (c = 0,319 in Chf). Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: orangegelb  $\rightarrow$  rotorange; mit DABA im Papchro hellgelb.

Weitere 50 cm<sup>3</sup> Chf-Me 997,5:2,5 und Chf-Me 995:5 bis 99:1 eluierten Ausgangsmaterial XII.

## Zusammenfassung.

Hellebrigenin wurde durch Dehydrierung mit  $O_2$  und Pt und anschliessendes Verkochen mit Essigsäure in 3-Dehydro-scilliglaucosidin übergeführt. Letzteres wurde mit  $NaBH_4$  zu 3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol und Scilliglaucosidin-19-ol reduziert. Da sich letzteres, wenn auch in schlechter Ausbeute, mit tert. Butylchromat zu Scilliglaucosidin dehydrieren lässt, sind auf diesem Weg Hellebrigenin und Scilliglaucosidin direkt miteinander verknüpft worden.

Dehydrierung von 3-Epi-scilliglaucosidin-19-ol und Scilliglaucosidin-19-ol mit  $O_2$  und Pt führt zu 3-Dehydro-scilliglaucosidin-19-ol; gleichzeitig entsteht auch etwas 3-Dehydro-scilliglaucosidin. 3-Dehydro-scilliglaucosidin-19-ol wurde auch durch katalytische Dehydrierung von Hellebrigenol und anschliessendem Verkochen des Dehydrierungsproduktes mit Essigsäure gewonnen; auch hier wird etwas 3-Dehydro-scilliglaucosidin gebildet.

Analoge Behandlung von Strophanthidin führte zu 3,19-Dioxo-14-hydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid, welches mit  $NaBH_4$  zu dem 3 $\alpha$ - und dem 3 $\beta$ ,14,19-Trihydroxy-cardodien-(4;20:22)-olid reduziert wurde.

Organisch chemische Anstalt der Universität Basel.

---

## 98. Zur kombinierten Anwendung der Papierionophorese und Papierchromatographie

von C. G. Honegger.

(14. III. 57.)

1. Einleitung. Zweifellos ist die zweidimensionale ionophoretisch-chromatographische Auftrennung eine Methode, die über die Zusammensetzung eines salzförmigen Substanzgemisches die sichersten Aussagen zu liefern vermag. Sind doch aus den ionophoretischen Wanderungswerten der Ladungszustand einer Substanz und aus den chromatographischen Wanderungswerten die Löslichkeitsverhältnisse im verwendeten Chromatographiemisch ohne weiteres ersichtlich, welche zusammen mit der Anfärbbarkeit wichtige Schlüsse in bezug auf die Konstitution der zu untersuchenden Substanzen zulassen.

In einer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> wurde eine neue Variante zur kombinierten, zweidimensionalen ionophoretisch-chromatographischen Auftrennung beschrieben, in welcher die zwei Trennoperationen auf

---

<sup>1)</sup> C. G. Honegger, *Helv.* **39**, 1671 (1956).