

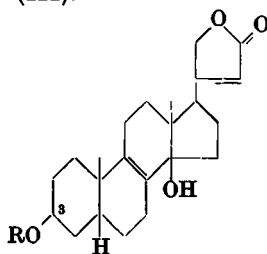
# 79. Rudolf Tschesche und Günther Snatzke: Über pflanzliche Herzgifte, XXVII. Mitteil.<sup>1)</sup>: Über Adynerin und Neriantin

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstituts der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 17. Januar 1955)

Adynerin ist das Diginose-Derivat eines 3( $\beta$ ),14( $\beta$ )-Dioxy- $\Delta^{8,20:22}$ -cardadienolids und hat nicht 3( $\alpha$ )-Konfiguration. Für Neriantogenin wird die Konstitution eines 3( $\beta$ ),15( $\xi$ )-Dioxy- $\Delta^{16,20:22}$ -cardadienolids wahrscheinlich gemacht.

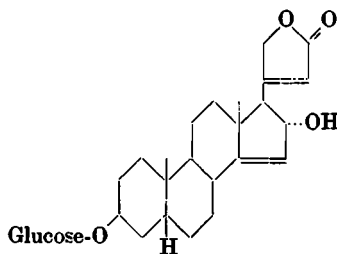
Aus der Apocynacee *Nerium oleander* sind bisher 4 Cardenolidglykoside isoliert worden\*), von denen die beiden herzwirksamen Oleandrin und Desacetyl-oleandrin bald als Gitoxigeninderivate erkannt worden sind<sup>2a)</sup>, während für die cardiotonisch inaktiven Verbindungen Adynerin und Neriantin die Formeln I und II vorgeschlagen wurden<sup>2b)</sup>. Vor kurzem haben R. Tschesche und G. Grimmer<sup>3)</sup> nachgewiesen, daß im Adynerin die Zuckerkomponente nicht D-Oleandrose, sondern D-Diginose ist. Ferner haben sie auf Grund der Infrarot-Spektren, der molekularen Drehungsbeiträge und der physiologischen Inaktivität für die OH-Gruppe in 3-Stellung im Adynerigenin 3( $\alpha$ )-Konfiguration vermutet (III).



I OR an C<sup>3</sup>  $\beta$ , R = Oleandrose

III OR an C<sup>3</sup>  $\alpha$ , R = Diginose

VII OR an C<sup>3</sup>  $\beta$ , R = Diginose



II

Bald darauf erschien eine Arbeit von H. M. E. Cardwell und S. Smith<sup>4)</sup>, offenbar ohne Kenntnis der neuen Arbeit von Tschesche und Grimmer, in der die Richtigkeit der Geninformeln I und II für Adynerigenin und Neriantogenin bezweifelt wird. Beide Verbindungen sollen danach durch enzymatische Dehydratisierung aus Gitoxigeninglykosiden in der Pflanze entstehen und

<sup>1)</sup> XXVI. Mitteil.: R. Tschesche u. F. Seehofer, Chem. Ber. 87, 1108 [1954].

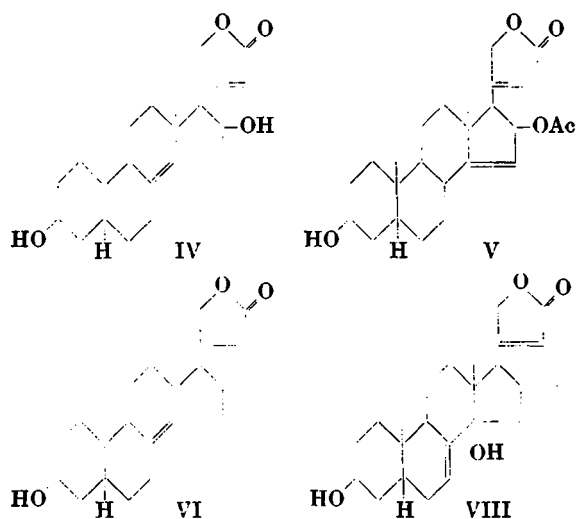
\*) Die papierchromatographische Untersuchung frischer Oleanderblätter zeigt noch 2 weitere Glykoside an. Da die ihnen zugehörenden Flecke bei der Behandlung mit Strophanthobiase aus *Stroph. kombé* verschwinden, dürfte es sich dabei um glucosereichere Glykoside handeln.

<sup>2a)</sup> W. Neumann, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1547 [1937]; G. Hesse, ebenda 70, 2264 [1937]; R. Tschesche, ebenda 70, 1554 [1937].

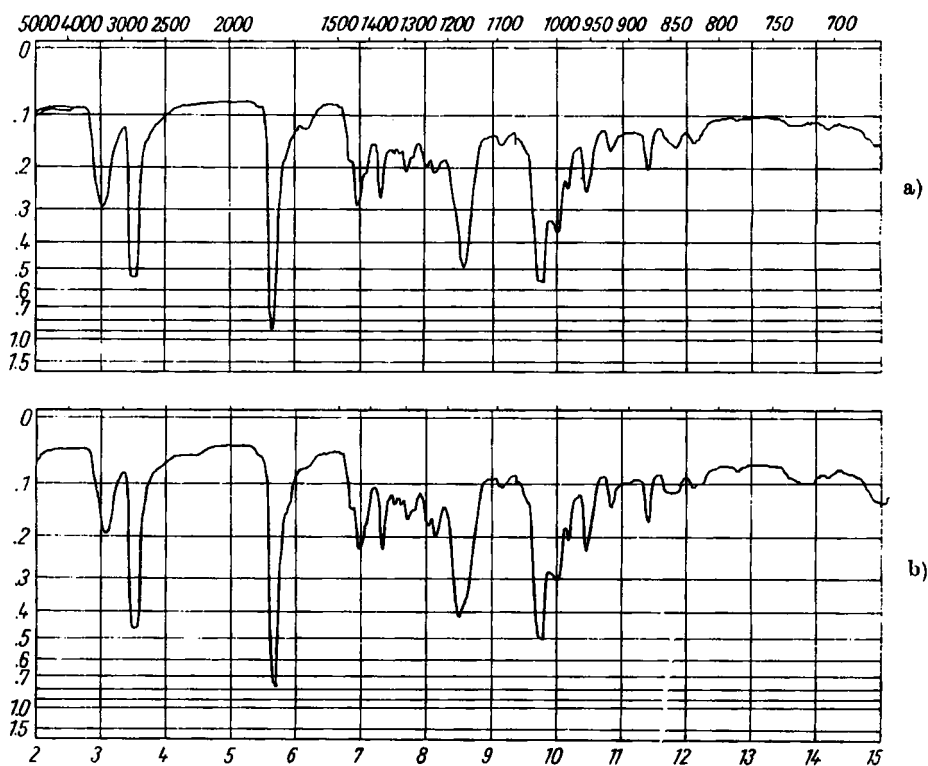
<sup>2b)</sup> R. Tschesche u. K. Böhle, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 654 [1938]; dieselben mit W. Neumann, ebenda 71, 1927 [1938]. <sup>3)</sup> Chem. Ber. 87, 418 [1954].

<sup>4)</sup> J. chem. Soc. [London] 1954, 2012.

mit  $\Delta^{8:14}$ -Anhydro-gitoxigenin (IV) bzw.  $\Delta^{14}$ -Anhydro-oleandrigenin (V) identisch sein. Ein Nachweis für das angenommene Ferment wurde nicht erbracht.



Die Annahmen von Cardwell und Smith gründen sich auf die Ähnlichkeit der physikalischen Daten von Dihydro- $\alpha$ -anhydro-digitoxigenin und Tetrahydro-anhydro-adynerigenin (VI). Wir haben darauf den Vergleich der uns noch zur Verfügung stehenden geringen Menge Tetrahydro-anhydro-adynerigenin (VI) mit einem Präparat von Dihydro- $\alpha$ -anhydro-digitoxigenin durchgeführt, das uns Herr Cardwell zur Verfügung



Abbild. 1. IR-Spektren a) von Tetrahydro-anhydro-adynerigenin und b) von Dihydro- $\alpha$ -anhydro-digitoxigenin

gestellt hat\*). Beide Verbindungen erwiesen sich tatsächlich als identisch, der Misch-Schmelzpunkt (172–175°) zeigte gegenüber den Komponenten (172–175° und 170–171°) keine Erniedrigung. Ferner erwiesen sich die  $R_F$ -Werte in verschiedenen Lösungsmitteln als gleich, wie Tafel 1 zeigt. Auch die IR-Spektren unterschieden sich nicht signifikant.

Tafel 1. Vergleich der  $R_F$ -Werte

| Mobile Phase   | Tetrahydro-anhydro-adynerigenin | Dihydro- $\alpha$ -anhydro-digitoxigenin |
|--|---------------------------------|--|
| Octanol-Pentanol-Wasser-Formamid 6:2:1:4 <sup>5)</sup> .                                   | 0.18                            | 0.17                                     |
| Octanol-Pentanol-Wasser-Formamid 6:2:1:4<br>(leichte Phase, ohne vorheriges Einsprühen) .. | 0.95                            | 0.95                                     |
| Butanol-Pyridin-Wasser 3:1:3 (leichte Phase) ..  | 0.92                            | 0.91                                     |
| Butanol-Pyridin-Wasser 3:1:3 (schwere Phase) .   | 0.86                            | 0.86                                     |
| Glycerin-Wasser 1:4 .....  | 0.73                            | 0.73                                     |
|  | (Schwanzbildung)                | dgl.                                     |

IR-Spektren: Diese Feststellung beweist einwandfrei, daß die OH-Gruppe in 3-Stellung im Adynerigenin die gleiche sterische Konfiguration wie im Digitoxigenin einnimmt und somit  $\beta$ -ständig ist. Zugleich stützt dieser Befund weiter die  $\beta$ -Anordnung der Lactonseitenkette an C<sup>17</sup>. Daß im Anhydro-adynerigenin-acetat die Bande bei 1250 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum keine Aufspaltung zeigt, kann nicht als Gegenargument gewertet werden, da schon eine andere Ausnahme dieser Regel bekannt ist<sup>6)</sup>. Nur wenn eine Komplexität vorhanden ist, darf also auf eine axiale Konformation der Acetoxygruppe geschlossen werden<sup>4)</sup>.

Es bleibt somit noch die Stellung der Doppelbindung im Adynerin und in dem daraus durch Säure-Einwirkung erhaltenen und dabei umgelagerten Adynerigenin zu bestimmen sowie die Lage der zweiten Oxygruppe zu sichern. Wir sind der Ansicht, daß ihre Positionen im Adynerin (VII) und im umgelagerten Adynerigenin (VIII) richtig bestimmt sind<sup>3)</sup> und können uns den Gedankengängen von Cardwell und Smith<sup>4)</sup> nicht anschließen. Im Adynerigenin (das als solches nicht bekannt ist) und im  $\Delta^7$ -Adynerigenin muß die zweite OH-Gruppe tertiär sein. Sie läßt sich unter den üblichen Bedingungen nicht mit Acetanhydrid und Pyridin acetylieren, damit scheidet eine sekundäre Natur aus. Eine OH-Gruppe an C<sup>16</sup> ist sowohl in  $\alpha$ - wie in  $\beta$ -Stellung acylierbar\*\*), das gleiche dürfte auch für eine solche in Stellung 15 oder 12 gelten.

Es wäre nun möglich, daß durch die zusätzliche Doppelbindung im Molekül die Acetylierbarkeit einer Oxygruppe an C<sup>12</sup> oder C<sup>16</sup> beeinträchtigt ist. So kann man an Kalottenmodellen zeigen, daß eine Äthylenbindung  $\Delta^{8:14}$  eine Annäherung der CH<sub>3</sub>-Gruppe an C<sup>13</sup>

\*) Wir danken Hrn. Dr. H. M. E. Cardwell auch an dieser Stelle sehr für die lebenswürdige Überlassung einer Probe Dihydro- $\alpha$ -anhydro-digitoxigenin sowie für eine Reihe wertvoller Anregungen.

<sup>5)</sup> R. Tschesche, G. Grimmer u. F. Seehofer, Chem. Ber. **86**, 1235 [1953].

<sup>6)</sup> O. Schindler u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta **35**, 736 [1952], Anm. 3.

\*\*) Cardwell und Smith formulieren Gitoxigenin und seine Derivate mit einem  $\alpha$ -ständigen OH an C<sup>16</sup>. Diese nicht sehr wahrscheinliche Annahme ist neuerdings durch eine Arbeit von J. A. Moore als widerlegt zu betrachten (Helv. chim. Acta **37**, 659 [1954]).

an die OH-Gruppe an C<sup>16</sup> in  $\beta$  bedingt. Wir haben daher auch Adynerin acetyliert, in welchem die Doppelbindung die  $\Delta^{8:9}$ -Stellung einnimmt und so eine Beeinflussung des Hydroxyls an C<sup>16</sup> nicht mehr zu erwarten ist. Aber auch in diesem Falle entsteht nur ein Monoacetat, das den eingetretenen Acylrest im Diginoseteil tragen muß. Im Geninteil ist noch eine freie Oxygruppe vorhanden.

Die mögliche Beeinflussung einer Oxygruppe an C<sup>12</sup> in der Acetylierbarkeit durch eine Doppelbindung im Ring C oder B läßt sich den Arbeiten von A. Stoll und J. Renz<sup>7)</sup> entnehmen. Danach soll das im Scillirosid an C<sup>12</sup> angenommene Hydroxyl nicht acetylierbar sein. Das Glykosid bildet nur ein Tetraacetat, dessen Acetyle sämtlich in den Zuckerrest eingetreten sein müssen. Dieser Befund ist auffällig, da OH an C<sup>12</sup> in  $\alpha$ - und in  $\beta$ -Stellung acetylierbar ist<sup>8)</sup>. Nun gibt Stoll an, daß diese OH-Gruppe leicht durch Bleitetraacetat oxydierbar ist<sup>9)</sup>. Wir haben daraufhin die gleiche Oxydation am  $\Delta^7$ -Adynerigenin vorgenommen, jedoch ohne Erfolg. Für diesen Versuch wurde gerade diese Verbindung verwendet, da man durch den negativen Ausfall der Tortelli-Jaffe-Reaktion auf eine entsprechende Lage der Doppelbindung im Scillirosid schließen kann. Es wurden nur 4.5% des Oxydationsmittels verbraucht, und die papierchromatographische Untersuchung ließ keine Einwirkung auf das Adynerigenin erkennen.

Die Extradoppelbindung des Adynerins ist von Tschesche und Mitarbb.<sup>2b)</sup> in die Stellung  $\Delta^{8:9}$  verlegt worden, da sie katalytisch nicht hydrierbar ist und eine positive Tortelli-Jaffe-Reaktion zeigt. Merkwürdigerweise verläuft die gleiche Farbreaktion am durch Säurespaltung gewonnenen Aglykon wieder negativ, so daß angenommen wird, die Säure habe zu einer Verschiebung der Doppelbindung in die  $\Delta^{7:8}$ -Position geführt. Eine solche Wanderung einer ditertiären Äthylenbindung in eine sekundär-tertiäre Lage ist unter so milden Bedingungen ungewöhnlich, sie wird aber auch durch die Ergebnisse der IR-Spektroskopie gestützt. Um auszuschließen, daß die positive Reaktion nach Tortelli-Jaffe vielleicht mit dem Diginose-Teil des Adynerins zusammenhängt, haben wir Intermediosid (Sarverogenin-D-diginosid)\*) geprüft mit negativem Ergebnis. Leider liefert die Steroidchemie keine Analogiebefunde für eine gleichartige Wanderung einer Doppelbindung, da der Vergleich die *cis*-Konfiguration der Ringe C/D erfordert\*\*).

In diesem Zusammenhang haben wir uns eingehender mit der Tortelli-Jaffe-Reaktion in der Ausführung nach I. M. Heilbron und F. S. Spring<sup>11)</sup> sowie U. Westphal<sup>14)</sup> (Bildung eines grünen Ringes in der Zwischenschicht) befaßt. Auf Grund der Angaben in der Literatur<sup>3, 10-16)</sup> und eigener Versuche

<sup>7)</sup> Helv. chim. Acta 25, 43 [1942].

<sup>8)</sup> Z. B.: 12 $\alpha$ : H. Wieland u. W. Kapitel, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 212, 269 [1932]; 12 $\beta$ : S. Smith, J. chem. Soc. [London] 1930, 2478.

<sup>9)</sup> A. Stoll, J. Renz u. A. Helfenstein, Helv. chim. Acta 26, 648 [1943].

<sup>\*</sup>) Hrn. Prof. Dr. T. Reichstein, Basel, danken wir vielmals für die Überlassung einer Probe Intermediosid.

<sup>\*\*)</sup> Bei Lanostenderivaten (C/D *trans*) tritt eine analoge Umlagerung mit Chlorwasserstoff in Chloroform leicht ein. Z. B. L. Ruzicka, E. Rey u. A. C. Muhr, Helv. chim. Acta 27, 488 [1944].

<sup>10)</sup> E. P. Häussler u. E. Brauchli, Helv. chim. Acta 12, 187 [1929].

<sup>11)</sup> I. M. Heilbron u. F. S. Spring, Biochem. J. 24, 133 [1930].

<sup>12)</sup> O. Rosenheim u. H. King, J. Soc. chem. Ind. 51, 464 [1932].

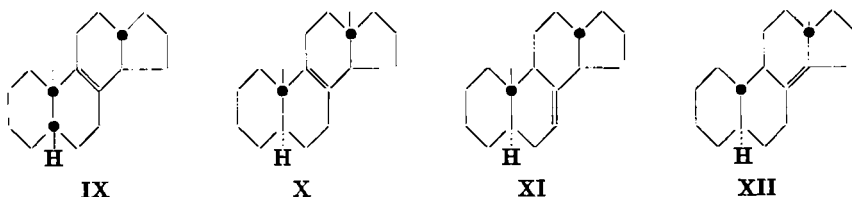
<sup>13)</sup> V. A. Petrow, O. Rosenheim u. W. W. Starling, J. chem. Soc. [London] 1938, 677. <sup>14)</sup> U. Westphal, Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 1243 [1939].

<sup>15)</sup> D. H. R. Barton u. J. D. Cox, J. chem. Soc. [London] 1949, 214.

<sup>16)</sup> R. Tschesche u. K. H. Brathge, Chem. Ber. 85, 1042 [1952].

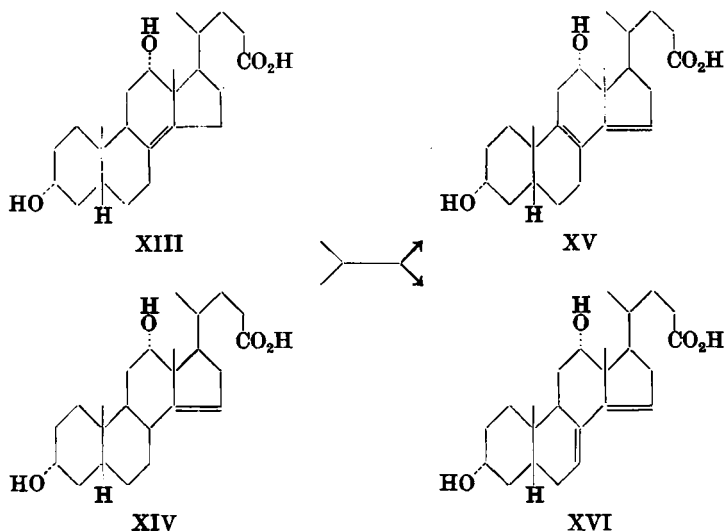
(vergl. Tafel 2) lassen sich folgende Regelmäßigkeiten erkennen: Die Reaktion kann positiv ausfallen, wenn eine Doppelbindung vom C-Atom 8 ausgeht. Dabei zeigt sich, daß eine ähnliche Abhängigkeit von der sterischen Anordnung der Ringe A und B besteht wie bei der Seldendioxyd-Oxydation nach L. F. Fieser<sup>17)</sup>.

Eine einzige Doppelbindung in  $\Delta^{8:9}$  gibt immer Anlaß zu einer positiven Reaktion; in der Testanreihe sind allerdings nur zwei Beispiele bekannt (Adynerin und Isoadynerin). Bei Vorliegen einer Äthylenbindung  $\Delta^{7:8}$  oder  $\Delta^{8:14}$  bildet sich auch in der Androstan-Reihe die grüne Zwischenschicht aus, während Verbindungen der A/B-*cis*-Konfiguration höchstens einen bräunlichen Ring geben oder eine etwas tiefere Farbe als der Blindversuch zeigen. In nachfolgenden Formeln sind die positiv reagierenden Verbindungen zusammengestellt.



Eine Doppelbindung  $\Delta^{9:11}$ , die gleichsam zentralsymmetrisch zu  $\Delta^{7:8}$  liegt, verursacht auch bei *trans*-Anordnung der Ringe C und D keine positive Reaktion.

Die Apocholsäure (XIII) und ihr Isomeres, die  $\Delta^{14}$ -3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Dioxy-cholensäure (XIV), scheinen die angegebene Regel zu durchbrechen, da sie eine positive Tortelli-Jaffe-Reaktion geben<sup>12)</sup>. Dieser Befund bleibt auch nach intensiver Reinigung über den Methyl-



<sup>17)</sup> J. Amer. chem. Soc. 75, 4395 [1953].

ester und das Ester-acetat bestehen. Beide Säuren werden aber durch Brom äußerst leicht dehydriert unter Ausbildung eines Gemisches von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Dioxy-choladiensäure (XV) und (XVI)<sup>18</sup>, von denen die erstere eine  $\Delta^8$ -Doppelbindung besitzt. Man muß daher wohl annehmen, daß bereits bei der Ausführung der Reaktion diese Dehydrierung eintritt und danach die Säure XV für den positiven Ausfall der genannten Farb-reaktion verantwortlich ist. In diesem Zusammenhang scheint das Ausbleiben der Farb-reaktion beim Scillirosid besonders auffällig.

Ähnlich ist wohl auch der Befund von I. M. Heilbron und D. G. Wilkinson<sup>19</sup>) zu deuten, wonach  $\beta$ -Ergosterol ( $\Delta^{14}$ -Ergosterol-(3)) nach längerem Stehenlassen eine positive Tortelli-Jaffe-Reaktion gibt, denn A. L. Morrison und J. C. E. Simpson<sup>20</sup>) haben gezeigt, daß mit Brom auch hier Dehydrierung zum  $\Delta^{8,14}$ -Dien erfolgt. Am  $\beta$ -Anhydro-uzarigenin konnten jedoch Tschesche und Brathge einen solchen Effekt nicht beobachten<sup>18</sup>).

Die erwähnte Selendioxyd-Oxydation ist in allen Fällen bei den in der Tafel 2 aufgeführten Substanzen negativ mit Ausnahme des Lathosterols\*); diese Feststellungen stimmen mit den Befunden von L. F. Fieser über die Spezifität dieser Reaktion überein.

Tafel 2. Tortelli-Jaffe-Reaktion bei verschiedenen Steroiden in Abhängigkeit von der Lage der Doppelbindung und der Ringkonfiguration

| Substanz  | $\Delta$ | A/B          | C/D          | Tortelli-Jaffe-R. |
|---|----------|--------------|--------------|-------------------|
| Adynerin <sup>3</sup> )   | 8:9      | <i>cis</i>   | <i>cis</i>   | +                 |
| Isoadynerin <sup>3</sup> )  | 8:9      | <i>cis</i>   | <i>cis</i>   | +                 |
| $\Delta^7$ -3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Dioxy-cholensäure                    | 7:8      | <i>cis</i>   | <i>trans</i> | —                 |
| $\alpha$ -Anhydro-digitoxigenin   | 8:14     | <i>cis</i>   | —            | —                 |
| $\beta$ -Anhydro-digitoxigenin  | 14:15    | <i>cis</i>   | —            | —                 |
| Dihydro- $\alpha$ -anhydro-digitoxigenin                                  | 8:14     | <i>cis</i>   | —            | —                 |
| $\alpha$ -Anhydro-uzarigenin <sup>18</sup> )                              | 8:14     | <i>trans</i> | —            | +                 |
| $\beta$ -Anhydro-uzarigenin <sup>18</sup> )                               | 14:15    | <i>trans</i> | —            | —                 |
| Lathosterol*)   | 7:8      | <i>trans</i> | <i>trans</i> | +                 |
| Neriantogenin   | 16:17    | <i>cis</i>   | ?            | —                 |
| Apocholsäure <sup>12</sup> )  | 8:14     | <i>cis</i>   | —            | +                 |
| $\Delta^{14}$ -3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Dioxy-cholensäure <sup>12</sup> ) | 14:15    | <i>cis</i>   | —            | +                 |
| $\Delta^9$ -11,3 $\beta$ -Acetoxy-22-iso-allo-spirosten*)                 | 9:11     | <i>trans</i> | <i>trans</i> | —                 |
| $\Delta^9$ -11,3 $\beta$ -Acetoxy-allopregnenon-(20)*)                    | 9:11     | <i>trans</i> | <i>trans</i> | —                 |

Auch aus den IR-Spektren ist bereits früher<sup>3</sup>) auf die Lage der inertten Doppelbindung geschlossen worden. Zusätzlich wurde noch das Spektrum des Adynerin-acetates aufgenommen. Die bei ungefähr 1670  $\text{cm}^{-1}$  liegende C=C-Stretching-Frequenz kann man hier nicht zur Strukturaufklärung heranziehen, da etwa an gleicher Stelle eine Komponente des Dubletts des Butenolidrings liegt (1630 und 1750  $\text{cm}^{-1}$ ). Auch im Gebiet der  $\text{C}=\text{C}$ -Stretching-Frequenz um 3000  $\text{cm}^{-1}$  findet sich keine Absorption. Vergleicht

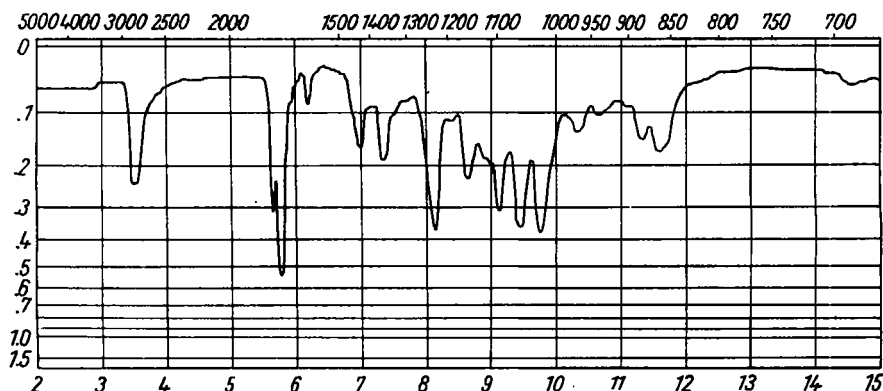
<sup>18</sup>) F. Boedecker u. H. Volk, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 2302 [1922]; R. K. Callow, J. chem. Soc. [London] 1936, 462; D. H. R. Barton, J. chem. Soc. [London] 1946, 1116. <sup>19</sup>) J. chem. Soc. [London] 1932, 1708.

<sup>20</sup>) J. chem. Soc. [London] 1932, 1710.

\*) Für die Überlassung dieser Substanzen sind wir Hrn. Prof. Dr. L. F. Fieser, Cambridge, Mass., und Hrn. Dr. F. Sondheimer von der Syntex S. A., Mexiko, zu Dank verpflichtet.

man aber das Spektrum mit dem des  $\Delta^7$ -Adynerigenins<sup>21)</sup> im Gebiet zwischen 790 und 850  $\text{cm}^{-1}$ , in dem die out- of- plane-bending-Frequenz der  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \end{array}$ -Gruppe liegt<sup>21)</sup>, so

treten in diesem Bereich beim Adynerin-acetat überhaupt keine charakteristischen Banden auf, während  $\Delta^7$ -Adynerigenin deren 3 zeigt. Adynerin dürfte somit als tetrasubstituiertes,  $\Delta^7$ -Adynerigenin als trisubstituiertes Äthylen anzusprechen sein \*).



Abbild. 2. IR-Spektrum des Adynerin-acetats

Auch die außerordentlich leichte Wasserabspaltung beim  $\Delta^7$ -Adynerigenin, die schon mit  $n_{/20}$  Säure erfolgt, weist auf die benachbarte Lage von Doppelbindung und Hydroxyl hin. Die Verhältnisse liegen ähnlich wie beim Scillarenin, dessen Doppelbindung  $\Delta^4$  die Oxygruppe an  $\text{C}^3$  beweglich macht. Die früher für das Anhydroderivat, sein Umlagerungsprodukt mit Salzsäure sowie die erhaltenen Oxydationsprodukte gegebenen Formeln werden durch diese Ausführungen nicht berührt; es sei nur bemerkt, daß die molare Extinktion von  $\log \epsilon = 4.11$  (247  $\text{m}\mu$ ) im UV-Spektrum des Anhydro-adynerigenins besser zu einem  $\Delta^{7,14}$ -Dien ( $\log \epsilon \sim 3.99\text{--}4.17$ ) als zu einem  $\Delta^{8,14}$ -Dien ( $\log \epsilon \sim 4.21\text{--}4.30$ ) paßt.

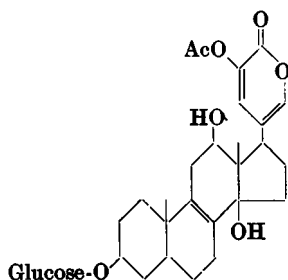
Nach allen diesen Feststellungen glauben wir, Adynerin als Diginosid des  $\Delta^{8,20:23}\beta,14\beta$ -Dioxy-cardadienolids (VII) formulieren zu können. Die Auffindung des Dihydro- $\alpha$ -anhydro-digitoxigenins bei der Hydrierung von Anhydro-adynerigenin ist durch die bekannte Verschiebung einer Doppelbindung  $\Delta^7$  in die  $\Delta^{8:14}$ -Stellung durch den Katalysator verständlich und zu erwarten.

Die cardiotonische Unwirksamkeit von Adynerin und  $\Delta^7$ -Adynerigenin muß, nachdem die Oxygruppe an  $\text{C}^3$  nicht  $\alpha$ -, sondern  $\beta$ -ständig anzunehmen ist, nun doch in der Extradoppelbindung im Molekül gesucht werden. Dadurch wird der räumliche Aufbau wegen der Koplanarität von jeweils 6 C-Atomen beträchtlich geändert. Da Scillirosid (XVII) zu den cardiotonisch wirksamsten Glykosiden gehört, so erscheint die Lage der Ringdoppelbindung

\*) In einer uns während der Drucklegung zur Kenntnis [gelangten Arbeit von T. Takemoto u. K. Kometani (J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 74, 1263 [1954]) ist das IR-Spektrum des Adynerins beschrieben. Auch daraus lassen sich dieselben Schlüsse ziehen.

<sup>21)</sup> P. Bladon, J. M. Fabian, H. B. Henbest, H. P. Koch u. G. W. Wood, J. chem. Soc. [London] 1951, 2402.

in diesem Bufatrienolid in  $\Delta^7$  oder  $\Delta^8$  (die letztgenannte Position wäre wegen des negativen Ausfalls der Tortelli-Jaffe-Reaktion ohnehin auszuschließen)



XVII

recht zweifelhaft. Von H. M. E. Cardwell wurde uns mitgeteilt, daß er auf Grund ganz anderer Untersuchungen der gleichen Ansicht ist<sup>22)</sup>.

Für Neriantin war von R. Tschesche, K. Bohle und W. Neumann<sup>2b)</sup> die Struktur II vorgeschlagen worden. Es besitzt wie sein Aglykon 2 katalytisch hydrierbare Doppelbindungen. Neriantogenin liefert ein Diacetat und geht mit Säuren in  $\Delta^{14,16}$ -Dianhydro-gitoxigenin über. H. M. E. Cardwell und S. Smith<sup>4)</sup>

vermuten nun die Identität von Neriantogenin und  $\beta$ -Anhydro-oleandrogenin (V) wegen der Ähnlichkeit ihrer Schmelzpunkte und der ihrer Acetate.

Die  $R_F$ -Werte sind aber deutlich verschieden:

| Substanz                                   | $R_F$                           |
|--|---------------------------------|
| Neriantogenin .....                        | 0.48                            |
| $\beta$ -Anhydro-oleandrogenin .....       | bleibt nahezu an der Startlinie |
| Neriantogenin-acetat .....                 | 0.25                            |
| $\beta$ -Anhydro-oleandrogenin-acetat .... | 0.14                            |

Papier Schleicher & Schüll 2043a, entwickelt mit Octanol-Pentanol-Wasser-Formamid 6:2:1:4<sup>5)</sup>.

Außerdem sind die UV-Spektren völlig verschieden. Während nämlich  $\beta$ -Anhydro-oleandrogenin das normale Cardenolid-Spektrum ( $\lambda_{\max}$  218 m $\mu$ ) gibt, zeigt Neriantogenin das charakteristische Spektrum von 16-Anhydro-gitoxigeninderivaten<sup>23)</sup> ( $\lambda_{\max}$  270 m $\mu$ , log  $\epsilon$  4.31). Daneben tritt bei der papierchromatographisch einheitlichen Substanz noch ein zweites Maximum bei 221 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.95) auf. Nach L. Dorfman<sup>24)</sup> geben alle  $\Delta^{16,20:22}$ -Cardadienolide 2 Maxima (220 m $\mu$ , log  $\epsilon$   $\sim$  3.70; 270 m $\mu$  log  $\epsilon$   $\sim$  4.25). Das Spektrum des Neriantins ist dem analog ( $\lambda_{\max}$  bei 217 m $\mu$  und 274 m $\mu$ ). Neriantogenin-acetat gibt aber interessanterweise nur das eine Maximum bei 270 m $\mu$ . Neriantogenin ist also ein  $\Delta^{16,20:22}$ -Cardadienolid.

Die Wasserabspaltung aus Neriantogenin mit konz. Salzsäure in der Kälte wurde nochmals wiederholt und das entstandene Dianhydro-gitoxigenin<sup>2b)</sup> auch durch sein UV-Spektrum charakterisiert (Maxima bei 222 m $\mu$  und 340 m $\mu$ ). Für die zweite, ebenfalls mit Pyridin/Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetylierbare OH-Gruppe des Neriantogenins bleibt, da sie sich in der Nähe der Doppelbindung  $\Delta^{16}$  befinden muß, nur der Platz am C-Atom 15 übrig. Es bestünde zwar noch die Möglichkeit, daß sich diese OH-Gruppe in

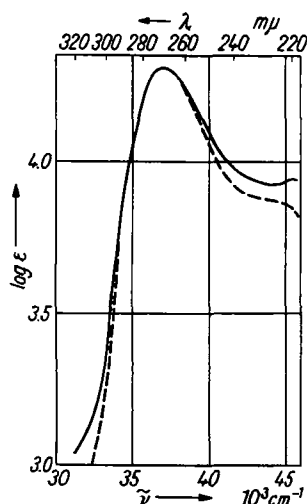
<sup>22)</sup> Privatmitteilung.

<sup>23)</sup> O. Schindler u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 35, 673 [1952].

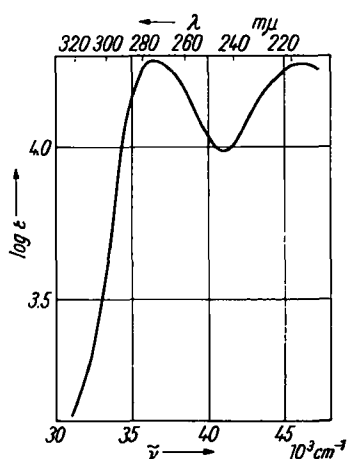
<sup>24)</sup> Chem. Reviews 53, 47 [1953].



der Position 7 oder 11 befunden hätte und die bei der Wasserabspaltung entstandene Doppelbindung durch die Säure in den Ring D verschoben worden wäre. Diese Annahme ist aber wohl unwahrscheinlich, da  $\Delta^7$ -Adynerigenin

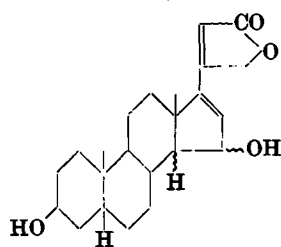


Abbild. 3. UV-Spektrum von Neriantogenin (—) und Neriantogenin-acetat (-----) in Methanol

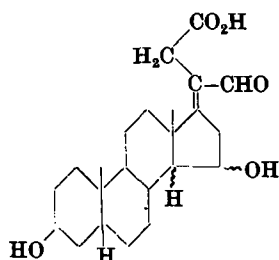


Abbild. 4. UV-Spektrum von Neriantin in Wasser

bei der Wasserabspaltung ein Anhydroderivat liefert, das mit Säure unter den gleichen Bedingungen wie oben zwar die  $\Delta^{14}$ -Doppelbindung nach  $\Delta^{16}$ , die  $\Delta^7$ -Äthylenbindung aber nicht über die Position  $\Delta^{8:14}$  hinaus verlagert. Daß das Spektrum des Neriantogenin-acetats sich von den Spektren der anderen  $\Delta^{16}$ -Verbindungen prinzipiell unterscheidet, mag vielleicht auf einem sterischen Effekt der Acetoxygruppe auf das Doppelbindungssystem  $\Delta^{16:20:22}$  beruhen.



XVIII



XIX

Neriantogenin dürfte daher die Formel (XVIII) eines  $\Delta^{16:20:22}$ - $3\beta$ ,  $15\xi$ -cardadienolids besitzen. Dabei bleibt auch noch die sterische Konfiguration an C<sup>14</sup> ungeklärt.

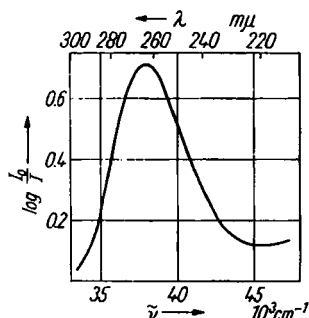
Bei der Einwirkung von alkoholischer Lauge bildet sich aus Neriantogenin anscheinend keine normale Isoverbindung, das in geringer Ausbeute gefäße

kristalline Produkt zeigt eine UV-Absorption bei 264  $\mu$ , sowohl in wäßriger als auch in wäßrig-alkalischer ( $n_{10}$  NaOH) Lösung. Vielleicht handelt es sich

hierbei um ein durch Öffnung des Lactonringes und Verschiebung der Doppelbindung entstandenes Derivat der Formel XIX.

Eine weitere Prüfung der Konstitution des Neriantogenins ist erst nach Beschaffung neuen Ausgangsmaterials möglich, was besonders schwierig ist, da es sich bei diesen Stoffen nur um in kleinen Mengen vorkommende Nebenglykoside handelt.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft sehr für die Unterstützung dieser Arbeit.



Abbild. 5. UV-Spektrum des „Isomeriantogenins“ in Wasser

### Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden mit einem Beckman-Spektralphotometer Modell DU aufgenommen, die IR-Spektren (in KBr) in dankenswerter Weise von Hrn. Dr. E. Biekert im Max-Planck-Institut für Biochemie in Tübingen gemessen. Die Mikroanalyse stammt von Hrn. Dr. R. Kretz, Inst. f. org. Chemie d. Univ. Graz.

**Adynerin-acetat:** 20 mg Adynerin wurden in 2 ccm wasserfr. Pyridin und 1.5 ccm Acetanhydrid gelöst und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das in üblicher Weise gewonnene Rohprodukt wurde an Aluminiumoxyd chromatographiert und das Benzoleluat (13.1 mg) mehrmals aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Die Substanz bildete balkenartige Kristalle vom Schmp. 206–208°.

$C_{30}H_{44}O_7$  ( $C_2H_2O$ ) Acetyl ber. 7.70, gef. 7.84%

**Versuch der Oxydation von  $\Delta^7$ -Adynerigenin mit Bleitetraacetat nach Stoll<sup>9)</sup>:** 7.4 mg  $\Delta^7$ -Adynerigenin wurden in 2 ccm über Chromsäure destilliertem Eisessig gelöst und mit 2.00 ccm  $n_{50}$  Bleitetraacetat in Eisessig versetzt. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde natriumacetathaltige Kaliumjodid-Lösung hinzugefügt und das ausgeschiedene Jod mit  $n_{100}$   $Na_2S_2O_3$  zurücktitriert. Gegenüber einer Blindprobe wurden 0.18 ccm weniger verbraucht, das entspricht 4.5% der für die Oxydation zum Keton berechneten Menge Reagens. Der  $R_F$ -Wert im Gemisch Octanol-Pentanol-Wasser-Formamid 6:2:1:4<sup>5)</sup> betrug vor und nach dem Versuch 0.49.

**Alkalibehandlung des Neriantogenins:** 12 mg Neriantogenin wurden in 3 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 15 mg Kaliumhydroxyd in 0.5 ccm Wasser 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, bis die Reaktion nach Kedde negativ ausfiel. Mit 2  $n$  HCl wurde anschließend in der Kälte auf etwa  $p_H$  6.5 gebracht und über Nacht stehengelassen. Dabei fielen 2.6 mg nadelförmige Kristalle aus. Sie schmolzen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 208–218°. Aus der Mutterlauge konnten keine Kristalle mehr gewonnen werden.