

126. Intermediosid (Substanz Nr. 761)¹⁾.

Glykoside und Aglykone, 74. Mitteilung²⁾

von J. P. Rosselet und A. Hunger.

(20. IV. 51.)

Aus den Samen verschiedener *Strophanthus*-arten ist ein Glykosid isoliert worden, das provisorisch als Substanz Nr. 761 bezeichnet wurde. Bisher ist nur die Isolierung aus *S. Gerrardi Stapf*³⁾ und *S. Courmontii Saccl.*⁴⁾ beschrieben worden. Spurenweise findet es sich auch in *S. sarmentosus* P. DC. aus dem westlichen Teil der Elfenbeinküste, dem Gebiet des Mt. Nimba, Sierra Leone und Franz. Guinea⁵⁾⁶⁾. Besonders reichlich ist es in den Samen von *S. intermedius Pax*⁵⁾ und *S. amboensis (Schinz) Engl. et Pax*⁵⁾ enthalten. Da es sich um ein neues Glykosid handelt und da es zuerst aus *S. intermedius* isoliert wurde⁵⁾, dessen Samen besonders viel davon enthalten, wird es von nun an als Intermediosid bezeichnet.

Aus den analytischen Befunden wurde für Intermediosid die Summenformel $C_{30}H_{44}O_{10}$ mit einer Methoxylgruppe abgeleitet³⁾. Die positive *Keller-Kiliani*-Reaktion machte es wahrscheinlich, dass es sich um ein Glykosid eines 2-Desoxyzuckers handelt. Daher wurde jetzt die hydrolytische Spaltung unter milden Bedingungen versucht. Sie gelang sehr glatt. Intermediosid liess sich durch kurzes Kochen mit 0,05-n. H_2SO_4 in 50-proz. Methanol vollständig spalten. Das kristallisiert erhaltene Aglykon erwies sich als identisch mit Sarverogenin (II). Zur Sicherung des Resultats wurde noch das Dibenzozat (III) bereitet.

Auch der bei der Hydrolyse erhaltene Zucker konnte in Kristallen erhalten werden. Durch Impfprobe, Analyse, Drehung und Mischprobe liess er sich mit D-Diginose (IV) identifizieren. Zur Charakteri-

1) Auszug aus D.ss. J. P. Rosselet, die demnächst erscheint.

2) 73. Mitteilung: A. Hunger, Helv. **34**, 898 (1951).

3) J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 522 (1950).

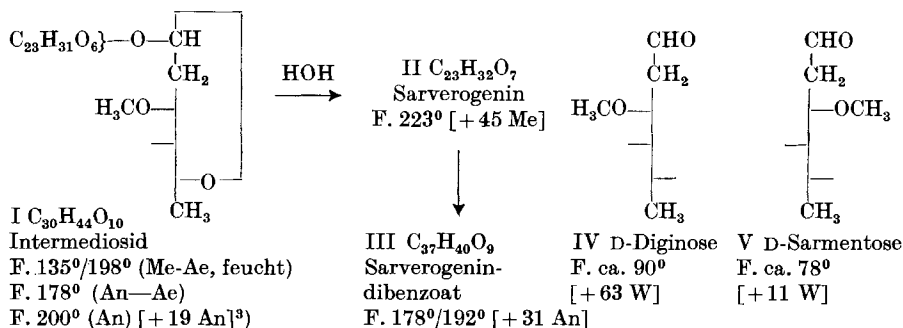
4) J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 1006 (1950).

5) Siehe spätere Mitteilung.

6) Die Samen von *S. sarmentosus* aus diesem Gebiet sind sehr glykosidarm. Sie unterscheiden sich von den Samen derselben *Strophanthus*-art aus dem östlichen Teil der Elfenbeinküste, Togo, Goldküste und Süd-Nigeria vor allem dadurch, dass sie entweder kein oder nur Spuren von Sarverosid enthalten. Auch Sarmentocymarin findet sich darin höchstens spurenweise. Über die dort wachsenden Varianten von *S. sarmentosus* haben A. Chevalier, Rev. Internat. de Bot. Appl. et d'Agricult. Tropicales **30**, 578 (Nr. 337—338, Nov.-Dez. 1950) sowie R. Schnell, daselbst p. 588 kürzlich berichtet.

sierung wurde er noch ins Benzylthiuroniumsalz der D-Diginonsäure übergeführt¹⁾²⁾.

Da die Struktur des Sarverogenins bisher nicht ermittelt ist, kann für Intermediosid vorläufig nur die Teilformel (I) aufgestellt werden.



An = Aceton, Ae = Äther, Me = Methanol, W = Wasser.

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in den genannten Lösungsmitteln an.

Aus der Differenz der molekularen Drehungen von Intermediosid und Sarverogenin kann nach *Klyne*⁴⁾ der Drehungsbeitrag des Zuckeranteils ermittelt werden. Es ergibt sich:

	[M] _D ⁵⁾
Intermediosid	+ 107° ± 12° (Aceton)
Sarverogenin	+ 189° ± 13° (Methanol)
Differenz = Drehungsbeitrag des Zuckeranteils . . .	– 82° ± 25°

Für ein Präparat von α-Methyl-D-diginosid-⟨1,5⟩, das nach *Hauenstein & Reichstein*⁶⁾ höchst wahrscheinlich noch eine merkliche Menge β-Methyl-D-diginosid-⟨1,5⟩ enthalten hatte, fanden *Tamm & Reichstein*⁷⁾ [α]_D²⁰ = + 81,4° ± 2° (c = 1,585 in Aceton), woraus sich [M]_D = + 143° ± 5° berechnen würde. Dies ist als Minimalwert anzusehen und die Drehung des reinen α-Methyl-D-diginosids könnte merklich höher sein. β-Methyl-D-diginosid ist nicht bekannt. Der

¹⁾ Es wurde noch versucht, D-Diginose als p-Phenyl-phenylhydrazid der Diginonsäure zu charakterisieren. Dieses Derivat kristallisierte ebensowenig wie das schon früher bereitete p-Bromphenylhydrazid (*C. W. Shoppee & T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 1611 (1942)).

²⁾ Nach Privatmitteilung von Dr. A. Katz haben A. Katz, R. Kostic, H. K. Müller & E. Mosettig das Intermediosid ebenfalls hydrolysiert und dieselben Spaltprodukte identifizieren können (unveröffentlicht).

³⁾ *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 2250 (1950).

⁴⁾ *W. Klyne*, *Proc. Biochem. Soc.* 288th Meet., *Biochem. J.* **47**, xli (Oct. 1950).

⁵⁾ [M]_D = Molekulare Drehung = [α]_D · M/100; M = Mol.-Gew.

⁶⁾ *H. Hauenstein & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 446 (1950).

⁷⁾ *Ch. Tamm & T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 1630 (1948).

Unterschied der molekularen Drehung zwischen α - und β -Form beträgt bei anderen Zuckern dieser Gruppe ungefähr 350° . Das β -Methyl-D-diginosid sollte daher ein $[M]_D$ von höchstens -207° , wahrscheinlich aber einen etwas weniger stark negativen Wert zeigen. Der gefundene Drehungsbeitrag des Zuckeranteils im Intermediosid spricht dafür, dass es sich bei diesem Stoff um ein β -Diginosid¹⁾ handelt, entsprechend der von *Klyne* (loc. cit.) gefundenen Regel, dass die natürlichen digitaloiden Glykoside von D-Zuckern der β -Reihe angehören.

Es wurde schon früher vermutet, dass Intermediosid mit Sarverosid isomer ist. Durch die beschriebene Spaltung ist dies nunmehr bewiesen. Sarverosid besteht aus Sarverogenin und D-Sarmentose (V), die ebenfalls β -glykosidisch verknüpft sind, wie sich aus einer analog wie oben durchgeführten Rechnung ergibt:

$[M]_D$ von Sarverosid	= $+ 68^\circ \pm 6^\circ$ (Aceton)
$[M]_D$ von Sarverogenin	= $+ 189^\circ \pm 13^\circ$ (Methanol)
Differenz = Drehungsbeitrag des Zuckeranteils	= $- 121^\circ \pm 19^\circ$
$[M]_D$ von α -Methyl-D-sarmentosid- $\langle 1,5 \rangle^2$	= $+ 275^\circ \pm 2^\circ$ (Aceton)
$[M]_D$ von β -Methyl-D-sarmentosid- $\langle 1,5 \rangle^2$	= $- 69^\circ \pm 3^\circ$ (Aceton)

Sarverosid und Intermediosid unterscheiden sich also lediglich durch Raumisomerie an C-3 im Zuckeranteil. Es ist somit verständlich, dass diese zwei Glykoside ein praktisch identisches Ultraviolett-Absorptionsspektrum besitzen und mit 84-proz. H_2SO_4 dieselben Färbungen geben. Um so auffallender ist der grosse Unterschied in der biologischen Wirksamkeit³⁾. In einigen Strophanthusarten kommen beide Glykoside nebeneinander vor. Diginose wurde als Zuckerkomponente zuerst im Glykosid Diginin⁴⁾ aufgefunden, später auch in den Odorosen A und B⁵⁾, ihre Konstitution wurde durch Synthese bewiesen⁶⁾.

Für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für wertvolle Ratschläge sind wir Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zu grossem Dank verpflichtet.

Für die vorliegende Untersuchung standen uns Mittel aus den Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes zur Verfügung, wofür auch hier bestens gedankt sei.

¹⁾ Es wurde angenommen, dass Intermediosid ein Pyranosid ist. Dies ist nicht bewiesen, aber höchst wahrscheinlich. Der Beweis könnte ausser durch Methylierung auch durch genaue Messung der Hydrolysegeschwindigkeit erbracht werden.

²⁾ H. Hauenstein & T. Reichstein, Helv. **33**, 446 (1950).

³⁾ Herr Dr. K. K. Chen fand als geometrisches Mittel der letalen Dosis für Sarverosid an 10 Katzen $0,4032 \pm 0,0322$ mg/kg (Helv. **33**, 465 (1950)) und für Intermediosid an 7 Katzen $1,839 \pm 0,1430$ mg/kg (Helv. **33**, 522 (1950)).

⁴⁾ C. W. Shoppee & T. Reichstein, Helv. **25**, 1611 (1942).

⁵⁾ S. Rangaswami & T. Reichstein, Helv. **32**, 939 (1949).

⁶⁾ Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **31**, 1630 (1948).

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

1. Hydrolytische Spaltung von Intermediosid¹⁾. 1 g Intermediosid vom Smp. 198–200° (Kristalle aus Methanol) wurde in 50 cm³ Methanol gelöst, mit 50 cm³ 0,1-n. wässriger H₂SO₄ versetzt und 25 Minuten unter Rückfluss gekocht (Schliffapparat). Dann wurde das Methanol im Vakuum bei 30° weitgehend entfernt und der Beginn der Kristallisation abgewartet. Nachdem diese eingesetzt hatte, wurde unter Schütteln das Methanol bei 18° vollständig entfernt und die Kristallisation durch einstündiges Stehen bei 18° möglichst vervollständigt. Abgenutscht, mehrmals mit Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet resultierten 675 mg rohes Sarverogenin vom Smp. 221–223°.

Mutterlauge und Waschwässer wurden im Vakuum bei 20° auf 65 cm³ eingengt und zur Hydrolyse von Methylglykosiden 30 Minuten auf 62° erwärmt²⁾. Dann wurde bis zur Abkühlung evakuiert und 4mal mit je 65 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die je 2mal mit 30 cm³ Wasser, 15 cm³ 2-n. Sodalösung und 15 cm³ Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen 80 mg Rückstand. Dieser gab aus Methanol noch 68 mg krist. Sarverogenin vom Smp. 221–224°. Totalausbeute somit 743 mg (= 99%).

Die mit Chloroform ausgeschüttelte wässrige Phase und das erste Waschwasser wurden im Vakuum von Chloroformresten befreit und bei 60° mit frisch bereitetem, reinstem BaCO₃ neutralisiert (Lackmus). Dann wurde durch ein mit BaCO₃ gedichtetes Filter genutscht, das Filtrat mit 3 mg BaCO₃ versetzt und im Vakuum bei 35° Badtemperatur vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in 2 cm³ Aceton aufgenommen, die Lösung mit 20 cm³ frisch dest. absolutem Äther versetzt, filtriert und mit absolutem Äther nachgewaschen. Das Filtrat hinterliess beim Eindampfen 240 mg fast farblosen, ätherlöslichen Zuckersirup.

2. Sarverogenin (II) aus Intermediosid (I). Das Rohprodukt wurde aus feuchtem Methanol umkristallisiert und gab farblose Nadeln, Smp. 223–225°; $[\alpha]_D^{18} = +46,8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,98$ in Methanol).

9,80 mg Subst. zu 1,0002 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,462^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 120° getrocknet und im Schweinchen eingewogen. Kein Gewichtsverlust.

4,134 mg Subst. gaben 9,981 mg CO₂ und 2,770 mg H₂O (OAB)

C₂₃H₃₂O₇ (420,49) Ber. C 65,69 H 7,67% Gef. C 65,85 H 7,44%

Authentisches Sarverogenin aus Sarverosid sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H₂SO₄ waren gleich: rosa (im ersten Moment), lila (nach 7'), lila mit blauem Rand (nach 12'), blau (nach 20'), tief blau (nach 30–120'), grün (nach 4 Stunden).

Dibenzoat III: 100 mg Sarverogenin aus Intermediosid wurden in 3 cm³ absolutem Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,6 cm³ reinstem Benzoylchlorid versetzt und 14 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei 18° stehengelassen. Dann wurden 0,4 cm³ Methanol zugegeben und nochmals 2 Stunden bei 18° stehen gelassen. Im Vakuum eingedampft, in Chloroform-Äther (1:3) aufgenommen, mehrmals mit 2-n. HCl, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung von Benzoesäure-methylester 45 Minuten im Hochvakuum auf 150° erwärmt, er wog dann 132 mg und gab aus Methanol-Äther farblose Kristalle vom Doppelsmp. 176–182° \rightarrow 189°. Kristalle und Mutterlaugen wurden vereinigt und an 2,5 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther wurden nur 12 mg Benzoesäure-methylester eluiert. Die mit Benzol-Chloroform (1:1) sowie mit reinem Chloroform

¹⁾ Vgl. A. Buzas, J. v. Erw & T. Reichstein, Helv. **33**, 465 (1950).

²⁾ Vgl. S. Rangaswami & T. Reichstein, Helv. **32**, 939 (1949).

eluierten Anteile gaben aus Methanol-Äther 112 mg farblose Prismen, mit Doppel-Smp. 178—183° \rightarrow 192°; $[\alpha]_D^{17} = +31,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,944$ in Aceton).

9,44 mg Subst. zu 1,0002 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,309^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 0,1 Torr und 100° über P₂O₅ getrocknet.

3,703 mg Subst. gaben 9,560 mg CO₂ und 2,035 mg H₂O (OAB)

C₃₇H₄₀O₉ (628,69) Ber. C 70,68 H 6,41% Gef. C 70,41 H 6,11%

Authentisches Sarverogenin-dibenzoat sowie die Mischprobe schmolzen gleich, auch die Färbungen mit 84-proz. H₂SO₄ waren gleich.

3. D-Diginose (IV) aus Intermediosid. Die 240 mg roher Zuckersirup wurden im Molekularkolben bei 0,06 Torr und 100—120° Badtemperatur destilliert, wobei nur eine Spur Rückstand zurückblieb. Das farblose Destillat (230 mg) wurde mit 5 Tropfen absolutem Äther verflüssigt, mit Pentan nicht ganz bis zur Trübung versetzt und zunächst mit einer Spur krist. D-Cymarose, dann mit krist. L-Oleandrose angeimpft, doch trat keine Kristallisation ein. Hierauf wurde mit einer Spur krist. D-Diginose geimpft, worauf sofort Kristallisation einsetzte, sie wurde durch 4stündiges Stehen möglichst vervollständigt. Die farblosen, zu Drusen vereinigten Nadeln wurden mit Äther-Pentan (3:1), (1:1), (1:3) und schliesslich mit reinem Pentan gewaschen und 2 Tage über CaCl₂ (ohne Vakuum) getrocknet. Smp. 86—88°; $[\alpha]_D^{18} = +62,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,015$ in Wasser, Endwert nach 16 Stunden).

10,15 mg Subst. zu 1,0002 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,64^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 15 Torr und 20° über P₂O₅ getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,753 mg Subst. gaben 7,156 mg CO₂ und 2,880 mg H₂O (OAB)

C₇H₁₄O₄ (162,18) Ber. C 51,84 H 8,70% Gef. C 52,00 H 8,53%

Authentische D-Diginose sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich, die Mischprobe mit D-Cymarose schmolz bei 76—82°.

S-Benzyl-thiuroniumsalz¹⁾: 200 mg Diginose aus Intermediosid wurden in 3,4 cm³ Wasser mit 0,1 cm³ Brom oxydiert und genau wie früher beschrieben aufgearbeitet¹⁾. Das rohe Lakton destillierte im Molekularkolben bei 0,05 Torr und 90—110° Badtemperatur und wog 120 mg.

30 mg destilliertes Lacton wurden mit der Lösung von 59 mg Ba(OH)₂ in 3 cm³ Wasser erwärmt, anschliessend mit CO₂ neutralisiert und die Mischung hierauf im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen, die Lösung filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 0,5 cm³ Methanol gelöst, mit 3 cm³ Aceton und 2 cm³ absolutem Äther versetzt. Das pulverig ausgefällte Ba-Salz wurde zentrifugiert, mehrmals mit Aceton, dann mit Äther gewaschen; es wog 36 mg. Dieses Ba-Salz wurde in wenig Methanol heiss gelöst und mit der Lösung von 30 mg S-Benzyl-thiuroniumsulfat²⁾ in Methanol versetzt. Das BaSO₄ wurde abzentrifugiert und die klare Lösung (4 cm³) im Vakuum rasch eingedampft. Der Rückstand gab aus Methanol-Aceton farblose Blättchen, Smp. 136—137°; $[\alpha]_D^{18} = -10,1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,698$ in Methanol).

6,98 mg Subst. zu 1,0002 cm³; $l = 1$ dm, $\alpha_D^{18} = -0,07^\circ \pm 0,02^\circ$

Authentisches Vergleichsmaterial sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

D-Diginonsäure-p-phenyl-phenylhydrazid. 30 mg destilliertes D-Diginonsäurelacton wurden mit 42 mg p-Phenyl-phenylhydrazin und 2 cm³ absolutem Alkohol im siedenden Wasserbad 50 Minuten erhitzt, wobei der Alkohol abdestillierte. Das erhaltene Produkt kristallisierte bisher nicht.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung E. Thommen) (OAB), ausgeführt.

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

²⁾ H. R. Bolliger, *Helv.* **34**, 916 (1951).

Zusammenfassung.

Das früher als Substanz Nr. 761 bezeichnete Glykosid wird Intermediosid genannt. Durch milde saure Hydrolyse liess es sich in Sarverogenin und D-Diginose spalten. Aus Drehungswerten folgt, dass Zucker und Aglykon β -glykosidisch verknüpft sind.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

127. Über die Konfiguration der Eleutherine-Chinone (Inhaltsstoffe aus *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. V.)

von H. Schmid und A. Ebnöther.

(21. IV. 51.)

In einer vorangegangenen Mitteilung¹⁾ haben wir die konfigurativen Beziehungen von Iso-eleutherin (II), Allo-eleutherin (III) und Alloiso-eleutherin (IV) zum Eleutherin (I) festlegen können (relative Konfigurationsbezeichnungen in Tabelle 1).

Tabelle 1.

	C-9	C-11
Eleutherin (I)	+D ²⁾	+L ²⁾
Iso-eleutherin (II)	+D	-D
Allo-eleutherin (III)	-L	+L
Alloiso-eleutherin (IV)	-L	-D

Da Eleutherin (I) sowohl als Chinon, als auch in seinen Dihydroderivaten stets die höchste Rechtsdrehung zeigt, teilten wir ihm (+)(+)-Konfiguration zu. Es wurde ferner ausgeführt, dass das rechtsdrehende Oxychinon V konfiguratativ mit dem Asymmetriezentrum 11 in Eleutherin (I) übereinstimmt, während das linksdrehende furanoide Reduktionsprodukt VI sterisch dem C-Atom 11 in II und IV entspricht.

Durch Ozonisierung von V erhielten wir nun β -Oxybuttersäure mit der spez. Drehung $[\alpha]_D = +37^\circ$ (Chloroform) bzw. $[\alpha]_D = +20^\circ \pm 4^\circ$ (Wasser). Die Abbausäure wurde durch die CH-Analyse und durch Papierchromatographie ihres Hydroxamates³⁾ identifiziert. Man fand für die Abbausäure ein RF = 0,36, für das Vergleichspräparat ein RF = 0,35 (n-Butanol-Triäthylamin-Wasser-Gemisch). Auf Grund der auf die gebräuchliche Projektionsformel für D-Glycerinaldehyd bezoge-

¹⁾ Helv. **34**, 561 (1951).

²⁾ Konfigurationsbezeichnungen nach R. S. Cahn & C. K. Ingold, Soc., **1951**, 612.

³⁾ K. Fink & R. M. Fink, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **20**, 654 (1949).