

- [6] H. EDELHOCH, Biochemistry 6, 1948 (1967).
  - [7] N. SHARON & S. SEIFTER, J. biol. Chemistry 239, 2398 P (1964).
  - [8] A. TSUGITA, M. INOUYE, E. TERZAGHI & G. STREISINGER, J. biol. Chemistry 243, 391 (1968).
  - [9] J. B. HOWARD & A. N. GLAZER, J. biol. Chemistry 242, 5715 (1967).
  - [10] P. JOLLÈS, M. HORISBERGER & É. VAN LEEMPUTTEN, expériences inédites (1968).
  - [11] P. JOLLÈS, J. JOLLÈS-THAUREAUX & C. FROMAGEOT, Compt. rend. Soc. biol. 151, 1368 (1957); P. JOLLÈS, B. NIEMANN & J. JOLLÈS, expériences inédites (1968).
  - [12] J. JOLLÈS, A.-C. DIANOUX, J. HERMANN, B. NIEMANN & P. JOLLÈS, Biochim. biophys. Acta 128, 568 (1966).
  - [13] D. CHARLEMAGNE & P. JOLLÈS, Bull. Soc. Chim. biol. 49, 1103 (1967).
  - [14] P. JOLLÈS, J. SAINT-BLANCARD, D. CHARLEMAGNE, A.-C. DIANOUX, J. JOLLÈS & J. L. LEBARON, Biochim. biophys. Acta 151, 532 (1968).
  - [15] J. SAINT-BLANCARD, & P. JOLLÈS, soumis à J. mol. Biol. (1969).
- 

## 69. Sarverogenin, vermutliche Struktur

Glykoside und Aglykone, 314. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **H. Fuhrer, R. F. Zürcher und T. Reichstein**

Physikalabor der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Bascl, und  
Institut für Organische Chemie der Universität Bascl

(30. I. 69)

*Summary.* Sarverogenin is most probably a  $3\beta, 11\alpha, 14\beta$ -trihydroxy- $7, 8\beta$ -epoxy-12-oxo- $5\beta$ -card-(20:22)-enolide (**3**). This follows from IR., NMR., and mass spectra together with former chemical results.

**Bisherige Befunde.** – Eine grosse Anzahl natürlicher Glykoside enthalten als gemeinsames Aglykon das Sarverogenin. Solche Glykoside sind vor allem in den Samen gewisser Sippen der Sammel-Art *Strophanthus sarmentosus* P. DC. [2] sowie in denjenigen der *S. intermedius*-Gruppe [3] enthalten. Von letzterer sind insbesondere *S. intermedius* PAX [4] [5] [6], *S. amboensis* (SCHINZ) ENGL. et PAX [5] [7] [8] [9] [10] sowie *S. schuchardtii* PAX [11] chemisch untersucht. Teilweise gleiche Glykoside fanden sich auch in *S. gerrardii* STAFF [12], *S. commentii* SACL. [13] und *S. congoensis* FRANCH. [14].

Sarverogenin ist erstmals von J. VON EUW *et al.* [15] beschrieben worden (vgl. auch [6] [16]). Die ursprünglich abgeleitete Bruttoformel  $C_{23}H_{32}O_7$  wurde in  $C_{23}H_{30}O_7$  korrigiert [9] [17]. Für die Struktur hat erstmals TAYLOR [17] einen hypothetischen Vorschlag **1** gemacht. Die darin postulierte Funktion und Lage der Sauerstoffatome konnte teilweise gut begründet werden [8] [18] (vgl. auch die Diskussion bei [14]). Besonders unsicher blieb jedoch die Lage des Epoxydringes, SCHINDLER [18] hat die Möglichkeit diskutiert, dass er von  $9\alpha$  nach  $15\alpha$  verlaufen könnte. HEGEDÜS *et al.* [9] haben mit Recht die vorliegenden Befunde im allgemeinen Formelvorschlag **2** zusammengefasst.

**Neuer Formelvorschlag.** – Die in den letzten Jahren zugänglichen Methoden der IR-, NMR- und Massen-Spektroskopie erlauben es, dem Sarverogenin die Formel **3**

<sup>1)</sup> 313. Mitteilung vgl. W. STÖCKLIN [1].

mit  $7,8\beta$ -ständigem Oxiranring zuzuschreiben, wenn dies auch chemisch noch nicht eindeutig bewiesen ist. Diese Formel stützt sich vor allem auf folgende Befunde: Die Massenspektren (Fig. 1 und 2) bestätigen die H-ärmeren Bruttoformeln  $C_{23}H_{30}O_7$  für Sarverogenin **3** und  $C_{27}H_{34}O_9$  für sein Di-O-acetyl-derivat **4**.

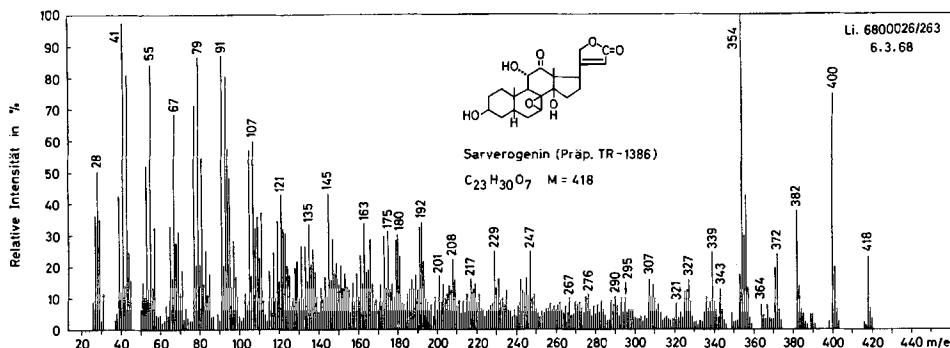


Fig. 1. Massenspektrum von Sarverogenin (3) Smp. 221–223° (Präp. TR-1386)<sup>4)</sup>

Versuchsweise Zuordnung:  $M = 418$ ;  $400 = M-18$ ;  $382 = 400-18$ ;  $372 = 400-28$  (CO?);  
 $364 = 382-18$ ;  $354 = 372-18$  oder  $382-28$  (CO);  $339 = 354-15$  ( $\text{CH}_3$ )

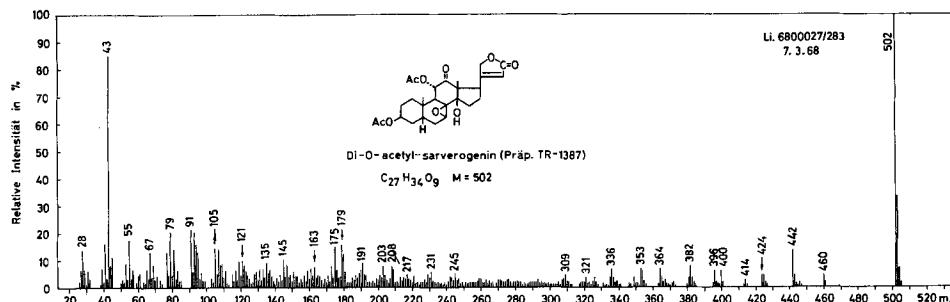


Fig. 2. Massenspektrum von Di-O-Acetyl-sarverogenin (4), Smp. 255–257° (Präp. TR-1387)<sup>2)</sup>

Versuchsweise Zuordnung:  $M = 502$ ;  $460 = M-42$  (Keten);  $442 = M-60$  (AcOH);  $424 = 442-18$ ;  $414 = 442-28$  (CO?);  $400 = 460-60$  oder  $442-42$ ;  $396 = 414-18$  oder  $424-28$ ;  $382 = 442-60$  oder  $400-18$ ;  $364 = 382-18$  oder  $424-60$ ;  $336 = 364-28$ ;  $321 = 336-15$ .

Im IR.-Spektrum des freien Sarverogenins (Fig. 3) ist bei  $3009 \text{ cm}^{-1}$  eine scharfe Bande sichtbar, die für eine CH-Schwingung an einem Oxiranring  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}-\text{C}- \\ | \\ \text{O} \end{array}$  charakteristisch ist [20]. Eine gleiche Bande zeigt auch das Tanghinigenin **5** [21] dessen Struktur sichergestellt ist. In letzterem (sowie seinem 3-O-Acetyl-Derivat **6**) wurden ferner zwei mittelstarke Banden (bei 882 (bzw. 886) und bei 778 (bzw. 777)  $\text{cm}^{-1}$ ) der  $7,8\beta$ -Epoxy- $14\beta$ -hydroxygruppierung zugeordnet. Zwei ganz analoge aber ziemlich

<sup>2)</sup> Wir danken Herrn Dr. H. LICHTI, Forschungslaboratorium der SANDOZ AG, Basel auch hier bestens für die Aufnahme dieses Spektrums. Dazu diente ein CEC-Massenspektrometer 21-110B mit Ionenquelle E.B. und direktem Einlass-System; Elektronenenergie 70 eV, Ionenbeschleunigung 6 kV, Temperatur der Ionenquelle ca. 270–300°.

schwache Banden (in den Fig. 3 und 4 mit Pfeilen von oben markiert) zeigten auch Sarverogenin und sein Di-O-acetyl-Derivat. Letzteres zeigte in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Fig. 5) ausserdem bei  $3526 \text{ cm}^{-1}$  eine relativ scharfe Bande, die einer verbrückten HO-Gruppe entspricht; eine ganz analoge Bande zeigt 3-O-Acetyl-tanghinigenin 6 [21].

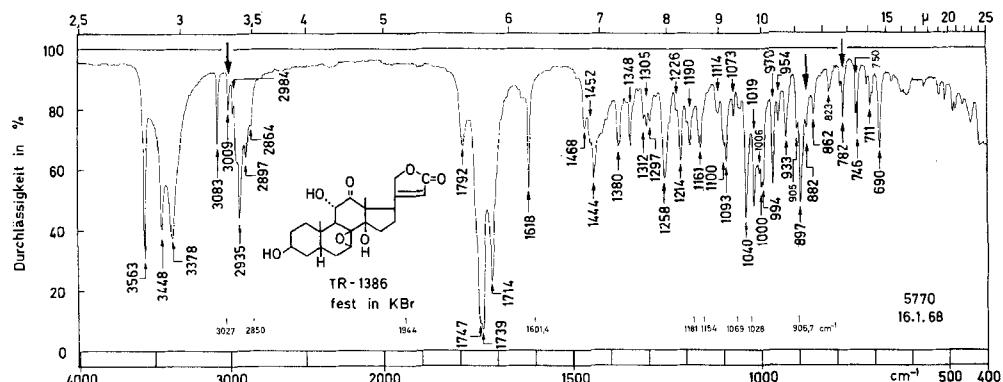
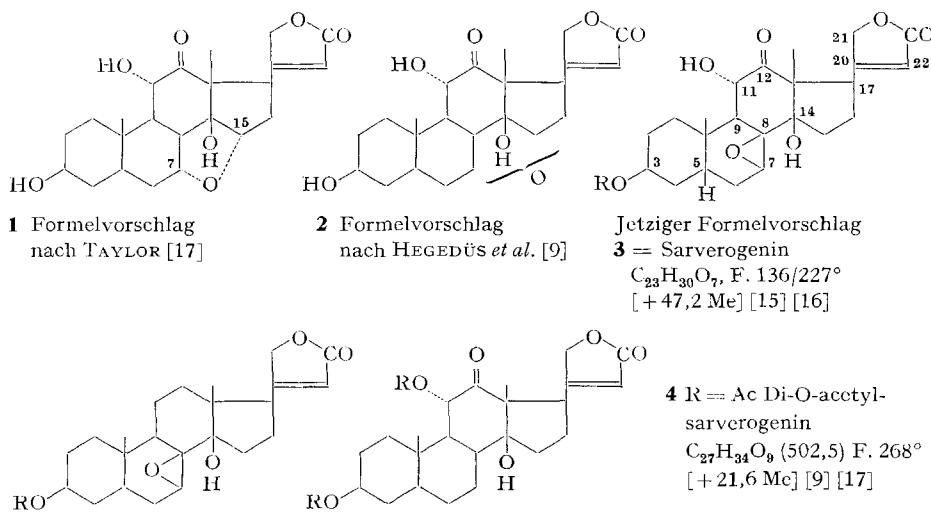


Fig. 3. IR.-Absorptions-Spektrum von Sarverogenin 3 (Präp. TR-1386) 0,57 mg fest, gepresst in ca. 300 mg  $\text{KBr}^3$ )

Die im Text besonders erwähnten Banden sind durch dicke Pfeile von oben angedeutet. Ausser den Banden des Butenoloidringes ( $3083, 1792, 1747, 1739$  und  $1618 \text{ cm}^{-1}$ ) ist noch die Bande der 12-Ketogruppe bei  $1714 \text{ cm}^{-1}$  deutlich sichtbar.



$\text{Ac} = \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{C}}{\diagdown}}$ . Die Zahlen in langen eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den verwendeten Lösungsmitteln an.

<sup>3)</sup> Aufgenommen von Herrn K. AEGERTER auf einem PERKIN-ELMER IR.-Gitter-Spektrophotometer, Modell 125.

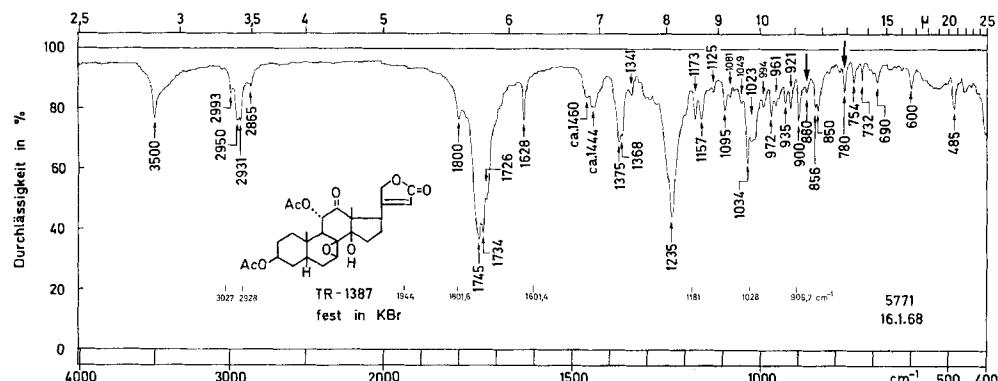


Fig. 4. IR-Absorptions-Spektrum von Di-O-acetyl-sarverogenin 4 (Präp. TR-1387) 0,62 mg fest, gepresst in ca. 300 mg KBr<sup>3)</sup>

Auch hier sind die zwei im Text besonders erwähnten Banden, die wir der 7,8β-Epoxy-14β-hydroxy-Gruppe zuschreiben, durch dicke Pfeile von oben markiert.

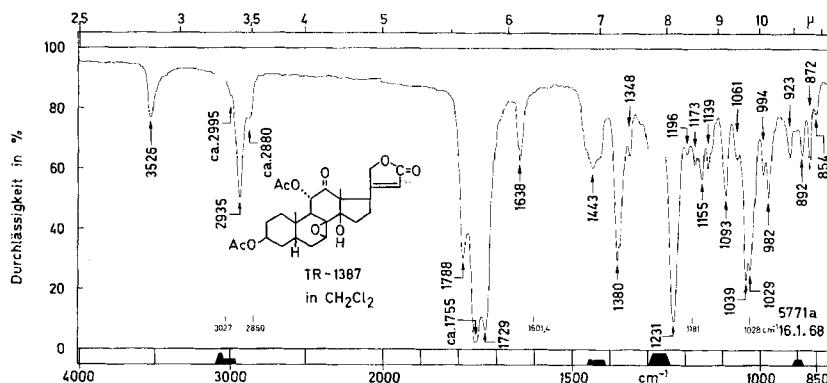


Fig. 5. IR-Absorptions-Spektrum von Di-O-acetyl-sarverogenin 4 (Präp. TR-1387) gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 0,06 \text{ M}$ ,  $d = 0,2 \text{ mm}^3$ )

Deutlich ist die Bande bei 3526, die einer verbrückten HO-Gruppe entspricht; auch hier ist die Bande der 12-Ketogruppe bei  $1729 \text{ cm}^{-1}$  sichtbar.

Die Lage des Oxyranringes in 7,8β-Stellung ergibt sich aus den NMR.-Spektren. Das freie Sarverogenin ist in  $\text{CDCl}_3$  zu schwer löslich, es wurde in Deuteropyridin aufgenommen. Eine versuchsweise Zuordnung ist in Fig. 6 gegeben. Das  $7\alpha$ -H am Oxiranring erscheint als Dublett bei  $\delta = 3,51 \text{ ppm}$  ( $J = 6 \text{ Hz}$ ). Ein ähnliches Dublett bei  $\delta = 3,21 \text{ ppm}$  ( $J = 5,5 \text{ Hz}$ ) zeigte 3-O-Acetyl-tanghinigenin 6 [21]. Besonders ausschlussreich war das Spektrum des Di-O-acetyl-Derivats (Fig. 7) bei dem Doppelresonanzversuche vorgenommen wurden. Dadurch liess sich das Dublett bei  $\delta = 5,58 \text{ ppm}$  ( $J = 13 \text{ Hz}$ )<sup>4)</sup> dem axialen  $11\beta$ -H zuordnen und das Dublett bei  $\delta = 2,54 \text{ ppm}$  ( $J = 13 \text{ Hz}$ ) dem axialen  $9\alpha$ -H. Nach Einstrahlung bei 5,58 kollabiert das Dublett bei 2,54 zu einem Singulett und nach Einstrahlung bei 2,54 wird statt dem Dublett bei 5,58 ein Singulett erhalten. Dies zeigt, dass sich an C-8 kein Proton befindet und beweist

<sup>4)</sup> Ein ähnliches Dublett bei 5,38 ppm ( $J = 11 \text{ Hz}$ ) zeigte Di-O-acetyl-arcnobufagin [23], das auch eine  $11\alpha$ -Acetoxy-12-oxo-Gruppierung aber keinen 7,8-Epoxydring enthält.

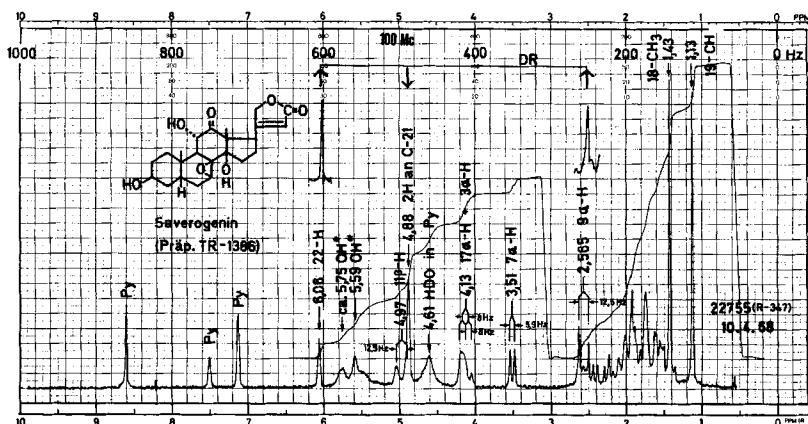


Fig. 6. Protonen-Resonanz-Spektrum von Sarverogenin **3** in Deuteropyridin<sup>5)</sup> mit versuchsweiser Zuordnung

Die mit \* bezeichneten Signale verschwanden nach Zugabe von etwas D<sub>2</sub>O.

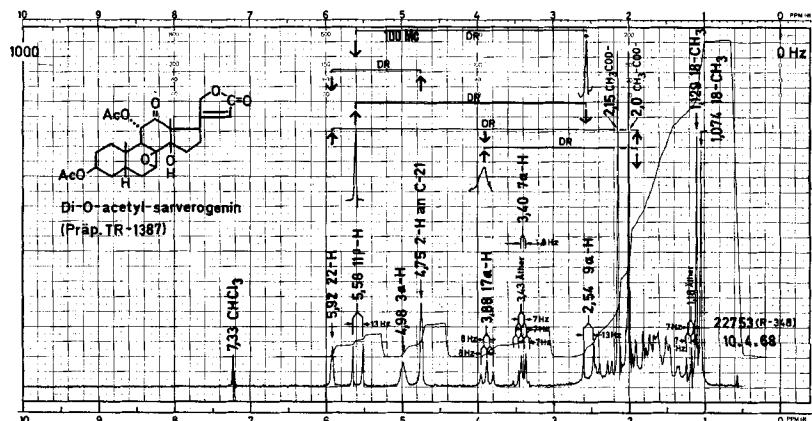


Fig. 7. Protonen-Resonanz-Spektrum von Di-O-acetyl-sarverogenin **4**, (Präp. TR-1387), Smp. 255 bis 257°; umkristallisiert aus Methanol-Äther<sup>6)</sup> in CDCl<sub>3</sub><sup>5)</sup>

Durch die Doppelresonanzversuche ist die Zuordnung der Protonen an 9 $\beta$  und 11 $\beta$  gesichert. Ferner konnte die Kopplung von 17 $\alpha$  mit je einem Proton an C-16 und C-22 sowie C-22 und C-21 nachgewiesen werden. Die genaue Lage der Signale der zwei angulären Methylgruppen wurde in einem gedehnten Spektrum ermittelt.

- 5) Aufgenommen im Physiklaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel auf einem VARIAN-Spektrograph, Modell HA-100. Wir danken Herrn A. BORER auch hier bestens für die Aufnahme dieses Spektrums.
- 6) Trotz Trocknung bei 0,01 Torr und 50° enthielt das Präparat noch fest gebundenen Kristall-äther, der im Gebiet des Signals des 7 $\alpha$ -Protons ( $\delta = 3,40$  ppm,  $J = 5,9$  Hz) noch zusätzliche Signale hervorruft. Eine Probe desselben Präparates wurde in Benzol gelöst und im Vakuum getrocknet, wodurch es vom Äther befreit wurde. Es zeigte in Deuteropyridin das Signal des 7 $\alpha$ -Protons als sauberes Dublett bei  $\delta = 3,60$  ( $J = 5,9$  Hz).

daher die Stellung der zwei Protonen an C-9 und C-11. Der Oxiranring dürfte somit in 7,8-Stellung liegen. Weitere Doppelresonanzversuche sind aus der Fig. 7 ersichtlich.

Die Lage der 18- und 19-Methylsignale ergibt nur eine mässige Übereinstimmung mit den erwarteten Werten [24] [25], vgl. Tabelle:

Lage des Methylsignals

Produkt	18-Methyl	19-Methyl
3,11-Di-O-Acetyl-sinogenin <b>8</b> <sup>7)</sup>	1,177	1,177
3-O-Acetyl-digitoxigenin nach ZÜRCHER (Nr. 253 in [24 b])	0,887	0,973
$\Delta = \text{Differenz} = \text{Beitrag der } 11\alpha\text{-Acetoxy-12-oxo-gruppe}$	0,290	0,204
3-O-Acetyl-Tanghinigenin <b>6</b>	0,912	0,980
<b>6 + Δ</b> = Di-O-acetyl-sarverogenin Ber.	1,202	1,184
Gef. für Di-O-acetyl-sarverogenin <b>4</b>	1,129	1,074

Wir danken Herrn Dr. K. STÖCKEL für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. STÖCKLIN, Helv. 52, 356, (1969).
- [2] T. REICHSTEIN, Planta Medica 11, 293 (1963) und frühere Lit. daselbst.
- [3] H. HESS, Ber. schweiz. botan. Ges. 62, 80 (1952) und frühere Lit. daselbst.
- [4] J. VON EUW, H. HESS, P. SPEISER & T. REICHSTEIN, Helv. 34, 1821 (1951); H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 36, 357 (1953).
- [5] H. HEGEDÜS & T. REICHSTEIN, Helv. 38, 1133 (1955).
- [6] J. P. ROSSELET & A. HUNGER, Helv. 34, 1036 (1951); J. P. ROSSELET, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, Helv. 34, 2143 (1951).
- [7] M. R. SALMON, R. FOPPIANO & W. G. BYWATER, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4536 (1952).
- [8] J. VON EUW, H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 37, 1493, 1920 (1954); H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 37, 2204 (1954).
- [9] H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 38, 98 (1955).
- [10] O. SCHINDLER, Helv. 39, 64, 2022 (1956).
- [11] R. FOPPIANO, M. R. SALMON & W. G. BYWATER, J. Amer. chem. Soc. 74, 4537 (1952); O. EDELMANN, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 39, 16 (1956).
- [12] J. VON EUW & T. REICHSTEIN, Helv. 33, 522 (1950).
- [13] J. VON EUW & T. REICHSTEIN, Helv. 33, 1006 (1950).
- [14] O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 39, 34 (1956).
- [15] J. VON EUW, A. KATZ, J. SCHMUTZ & T. REICHSTEIN, Festschrift f. Prof. PAUL CASPARIS, p. 178, City-Druck AG. Zürich 1949.
- [16] A. BUZAS, J. VON EUW & T. REICHSTEIN, Helv. 33, 465 (1950).
- [17] D. A. H. TAYLOR, Chemistry & Ind. 1953, 62; vgl. J. chem. Soc. 1952, 4832.
- [18] O. SCHINDLER, Helv. 39, 375 (1956).
- [19] R. RICHTER, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 37, 76 (1954).
- [20] H. B. HENBEST, G. D. MEAKINS, B. NICHOLLS & K. J. TAYLOR, J. Chem. Soc. 1957, 1459.
- [21] E. FLURY, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, Helv. 48, 1113 (1965).
- [22] O. RENKKONEN, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Croatica chem. Acta 29, 239 (1957); Helv. 42, 160, 182 (1959).
- [23] K. HUBER, H. LINDE & K. MEYER, Helv. 50, 1994 (1967).
- [24] R. F. ZÜRCHER, a) Helv. 44, 1380 (1961); b) Helv. 46, 2054 (1963).
- [25] L. GSSELL & Ch. Tamm, Helv. 52, 551 (1969) u. frühere Lit. daselbst.

<sup>7)</sup>  $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy-14 $\beta$ -hydroxy-12-oxo-card-20:22-enolid [22] Präp. R-156, Spektrum Nr. 1005, aufgenommen von den Herren Dr. R. F. ZÜRCHER & A. BORER am 26. 2. 1963 in  $\text{CDCl}_3$ .