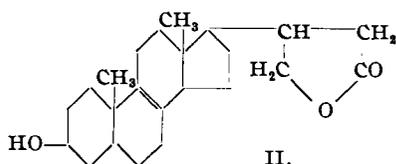
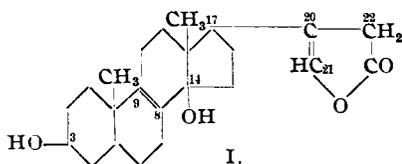


318. Rudolf Tschesche: Kurt Bohle und Wilhelm Neumann: Über pflanzliche Herzgifte, XVII. Mittel.: Die Nebenglykoside des Oleanders.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie Berlin-Dahlem u. d. Pharmakolog. Institut
d. Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 30. Juli 1938.)

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ haben Tschesche und Bohle über die Konstitutionsermittlung eines der Nebenglykoside des Oleanders, des Adynerins, berichtet. Sie haben für sein Aglykon Adynerigenin die Formel I aufgestellt. Es gelang damals nicht, die Verknüpfung mit einem anderen Genin der Herzgiftgruppe vorzunehmen, da die im Adynerigenin angenommene Doppelbindung C₈—C₉ der Hydrierung widerstand. Vor kurzem erschien nun eine Arbeit von A. Windaus, O. Linsert und H. J. Eckhardt²⁾ über das Isodehydrocholesterin; in diesem Stoff nehmen die Verfasser eine Doppelbindung an der gleichen Stelle an. Da hier die Hydrierung in Gegenwart von Salzsäure bei 70—80° gelang, schien ein entsprechender Versuch beim Adynerigenin aussichtsreich. Es war unter den gleichen Bedingungen auch im Tetrahydro-anhydro-adynerigenin (II) möglich, die restliche Doppelbindung abzusättigen und unter gleichzeitiger Herausnahme der sekundären Hydroxylgruppe das gesättigte Lacton C₂₃H₃₆O₂ aus Digitoxigenin zu erhalten³⁾. Damit ist für das Adynerigenin das Kohlenstoffgerüst der anderen Herzgiftaglykone sichergestellt, und auch die sterischen Verhältnisse am C-Atom 17 entsprechen denen der herzwirksamen Glykoside. Die physiologische Inaktivität des Adynerins muß daher ohne Zweifel auf die Doppelbindung C₈—C₉ zurückgeführt werden. Wir haben weiter auch die Stellung der sekundären Hydroxylgruppe festgelegt, dadurch daß wir das Acetat des Tetrahydro-anhydro-adynerigenins in der oben erwähnten Weise hydrierten. Es gelang so, die Wegnahme der Hydroxylgruppe zu verhindern, und nach der Verseifung des Acetyls durch Oxydation zum Tetrahydro-anhydro-digitoxigenon zu kommen. Die sekundäre Hydroxylgruppe des Adynerigenins muß also am C₃ sitzen, und zwar ist sie sterisch in der gleichen Lage wie beim Digitoxigenin, da beide Genine nicht mit Digitonin fallen.



Mitunter tritt in Oleanderblättern neben Oleandrin, Desacetyloleandrin und Adynerin⁴⁾ noch ein weiteres Glykosid auf, das wahrscheinlich schon O. Schmiedeberg⁵⁾ beobachtet und als Neriantin bezeichnet hat. Wir wollen diesen Namen beibehalten, da unser Material anscheinend das gleiche

1) R. Tschesche u. K. Bohle, B. **71**, 654 [1938].

2) A. **534**, 23 [1938].

3) Ob die Doppelbindung im Tetrahydro-anhydro-adynerigenin sich noch an C₈-C₉ befindet oder durch den Katalysator nach C₈-C₁₄ verschoben ist, wie man nach den Versuchen von Windaus u. Mitarb. vermuten darf, sei dahingestellt.

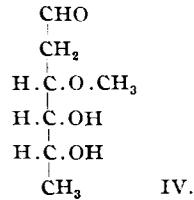
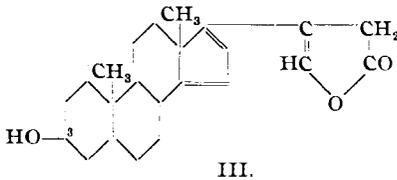
4) W. Neumann, B. **70**, 1547 [1937].

5) B. **16**, 253 [1883]; Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **16**, 162 [1883].

ist. Es findet sich nur gelegentlich in Oleanderblättern vor und fällt dann durch seine unangenehmen, die Gewinnung des Oleandrins erschwerenden Eigenschaften auf. Wir haben bisher nicht feststellen können, welche Bedingungen zum Auftreten des Neriantins führen, vielleicht spielt der Standort der Pflanzen oder die Sammelzeit der Droge eine Rolle. Die Möglichkeit, daß das Neriantin nur das Umwandlungsprodukt einer unbekanntesten Vorstufe darstellt und beim Lagern der Droge oder bei der Aufarbeitung entsteht, ist auch noch nicht ganz auszuschließen. Auffällig ist seine Eigenschaft, beim Versetzen der alkoholischen Lösung mit Wasser sich in Form einer Gallerte abzuscheiden. Es gelang bisher nicht, das Glykosid in gut ausgeprägten Krystallen zu erhalten, man gewinnt aus Methanol + Essigester undeutliche zu Warzen vereinigte Kryställchen.

Das Neriantin hat wie das Adynerin keine Herzwirkung. Wir finden die Zusammensetzung $C_{29}H_{42}O_9 + 1\frac{1}{2}H_2O$; das Krystallwasser scheint außerordentlich fest gebunden zu sein und ist durch Trocknung auch im Hochvakuum nicht zu entfernen. Bei der katalytischen Hydrierung werden 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die hydrolytische Spaltung des Neriantins liefert Glucose, die als Osazon isoliert wurde, und ein Genin $C_{23}H_{32}O_4$; daraus ergibt sich unter Berücksichtigung von zwei Doppelbindungen im Molekül die obige Formel des Neriantins. Die Hydrolyse hat zu keinem weiteren Verlust von OH-Gruppen geführt, da die beiden Doppelbindungen schon vorher in ihm enthalten gewesen sein müssen. Aus dem Aglykon erhält man mit konz. Salzsäure bei Zimmertemperatur unter Verlust einer Hydroxylgruppe und Ausbildung einer neuen Doppelbindung Dianhydro-gitoxigenin $C_{23}H_{30}O_3$ (III). Damit ist das Kohlenstoffgerüst des Neriantogenins festgelegt; weiter ergibt sich, daß es eine OH-Gruppe am C-Atom 3 enthält. Die bei der Salzsäurebehandlung abgespaltene Hydroxylgruppe ist wahrscheinlich sekundär gebunden, da man aus Neriantogenin leicht ein Diacetylderivat erhalten kann. Dieser Stoff ist verschieden von Acetyl-anhydro-oleandrigenin (3.16.-Diacetyl- Δ^{14} -anhydro-gitoxigenin), das wir neu hergestellt haben. Daraus folgt, daß Neriantogenin nicht mit Δ^{14} -Anhydro-gitoxigenin identisch sein kann. Diese Annahme war auch deswegen nicht sehr wahrscheinlich, da es bisher nicht gelungen ist, ein Monoanhydro-gitoxigenin mit freiem Hydroxyl am C_{16} zu erhalten; die Säurebehandlung führt stets unter Abspaltung beider OH-Gruppen am C_{14} und C_{16} zu Dianhydro-gitoxigenin. Da bei der Salzsäurebehandlung eine Verschiebung der Doppelbindungen nicht unwahrscheinlich ist, soll vorerst auf die Aufstellung einer Konstitutionsformel für das Neriantogenin verzichtet werden. Die Unwirksamkeit des Neriantins kann nach den bisherigen Erfahrungen entweder in dem Fehlen der OH-Gruppe am C_{14} oder in dem Vorliegen einer Allo-Konfiguration am C_{17} begründet sein⁶⁾.

⁶⁾ Tschesche u. Bohle hatten in der vorigen Mitteilung¹⁾ die Ansicht geäußert, daß bei der Bildung der Alloglykoside durch Enzyme wie der Isoverbindungen durch Alkali intermediär eine Wanderung der Doppelbindung in der Seitenkette in die Stellung C_{17} — C_{20} erfolgt. Für die Isoverbindungen hatte eine solche Verschiebung Jacobs wahrscheinlich gemacht. Nun findet sich aber die Doppelbindung der Alloglykoside zweifellos nachher wieder an der alten Stelle C_{20} — C_{21} , und man sollte erwarten, daß eine Alkalibehandlung noch in gleicher Weise wie bei den ursprünglichen Glykosiden zu Isoverbindungen führen sollte. Das ist aber bekanntlich nicht der Fall. Da es nicht einzusehen ist, warum eine Umstellung des H-Atoms an C_{17} die Wanderung der Doppelbindung



Wir haben weiter noch einige orientierende Versuche hinsichtlich der Konstitution der Oleandrose⁴⁾ durchgeführt, des Zuckers, der sich im Oleandrin wie im Adynerin findet. Da sie nur schwierig zur Krystallisation zu bringen ist, haben wir sie mit Brom zu Oleandronsäure oxydiert, die ein schön krystallisierendes Phenylhydrazid liefert, das gut zur Charakterisierung verwendet werden kann. Das Phenylhydrazid ist verschieden von dem der Cymaronsäure, das R. C. Elderfield⁷⁾ bereitet hat. Oleandrose und Cymarose, beides Monomethyläther von 2-Desoxy-hexosen, sind also sicher nicht identisch. Daß es sich bei der Oleandrose um eine 2-Desoxy-hexose handeln muß, geht daraus hervor, daß sie kein Osazon, sondern nur ein Hydrazon bildet, das schon G. Hesse⁸⁾ hergestellt hat. Weiter ist auch so der positive Ausfall der Keller-Kilianischen Reaktion verständlich. Es war nun denkbar, daß sich die beiden Zucker nur in der Stellung des Methoxyls unterscheiden könnten, welches nach Elderfield in der Cymarose (3-Methyläther der Digitoxose) am C-Atom 3 haftet (IV), in der Oleandrose aber einen anderen Platz haben könnte. Zur Klärung dieser Frage haben wir Oleandrose methyliert und dann in Methyloleandronsäure übergeführt, die in Form des Phenylhydrazids isoliert wurde. Da dieser Stoff weder mit dem 4-Methyl- noch mit dem 5-Methyl-cymaronsäure-phenylhydrazid von Elderfield⁹⁾ identisch war, dürfte der Oleandrose wahrscheinlich ein von der Digitoxose sterisch verschiedener Zucker zugrunde liegen.

Wir danken der Schering A.-G. für die Überlassung der Nebenprodukte der Oleandrin-Herstellung (Folinerin).

Beschreibung der Versuche.

Gesättigtes Lacton von Digitoxigenin aus Tetrahydro-anhydro-adynerigenin.

200 mg Tetrahydro-anhydro-adynerigenin wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und die Lösung mit einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Die Lösung wurde nun so lange bei 70—80° mit einem Platinoxid-Katalysator nach Adams-Shriner hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Das Hydrierungsprodukt ergab nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol Krystalle, die bei 187—188° schmolzen und mit

nach C₁₇—C₂₀ verhindern soll, ist vielleicht in Erwägung zu ziehen, daß die Verlagerung der Doppelbindung durch Alkali nach C₂₀—C₂₂ in Konjugation zur CO-Gruppe erfolgt. Auch so wäre nach Versuchen am Atom-Modell eine Annäherung der OH-Gruppe an C₁₄ und der Seitenkette möglich, die bei der Bildung der Isoverbindungen miteinander reagieren müssen. Die Allomerisierung an C₁₇ wäre dann nicht mit der Entstehung der Isoverbindungen in Parallele zu setzen.

⁷⁾ Journ. biol. Chem. **111**, 527 [1935].

⁸⁾ B. **70**, 2264 [1937].

⁹⁾ Wir danken Hrn. R. C. Elderfield für die freundliche Überlassung von Proben der beiden Phenylhydrazide.

dem gesättigten Lacton aus Digitoxigenin keine Schmelzpunktsdepression ergaben. Ausb. 40 mg.

16.4 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha: +0.28^\circ$, $[\alpha]_D: +34.1^\circ$.

4.841 mg Sbst.: 14.185 mg CO₂, 4.540 mg H₂O.

C₂₃H₃₆O₂. Ber. C 80.17, H 10.54. Gef. C 79.92, H 10.49.

Tetrahydro-anhydro-digitoxigenon aus Tetrahydro-anhydro-adynerigenin.

0.5 g Tetrahydro-anhydro-adynerigenin wurden mit 25 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand in 30 ccm Eisessig aufgenommen. Die Lösung wurde dann mit einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt und bei 70—80° mit einem Platinkatalysator nach Adams-Shriner hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde die Lösung im Vak. eingedampft und das Hydrierungsprodukt durch 1-stdg. Erhitzen mit 50 ccm 5-proz. alkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbad verseift. Nach dem Abkühlen wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht, mit dem mehrfachen Volumen Wasser verdünnt und die trübe Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde eingedampft, der Rückstand mit 20 ccm Eisessig aufgenommen und mit 0.4 g Chromsäureanhydrid in der üblichen Weise bei Zimmertemperatur oxidiert. Nach 15 Min. wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und das Reaktionsprodukt mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Verdampfen des Chloroforms verbleibende Rückstand wurde aus Essigester umgelöst. Es wurden glänzende Blättchen erhalten, die bei 240—242° schmolzen und mit Tetrahydro-anhydro-digitoxigenon keine Schmelzpunktsdepression ergaben. Ausb. 100 mg.

11.4 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha: +0.21^\circ$.

$[\alpha]_D: +36.9^\circ$ (Tetrahydro-anhydro-digitoxigenon $[\alpha]_D: +37.3^\circ$).

4.428 mg Sbst.: 12.465 mg CO₂, 3.780 mg H₂O.

C₂₃H₃₄O₃. Ber. C 77.04, H 9.56. Gef. C 76.78, H 9.55.

Neriantin.

Aus den Mutterlaugen der Folinerinfabrikation, aus denen Oleandrin, Desacetyl-oleandrin und Adynerin weitgehend entfernt waren, schied sich langsam eine Gallerte ab. Sie wurde mit Hilfe der Zentrifuge abgetrennt und in heißem Alkohol gelöst. Die Lösung wurde mit Tierkohle behandelt und nach Entfernen der Tierkohle mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt. Beim Erkalten schied sich eine Gallerte aus, die unter dem Mikroskop dicht verflochtene, haarförmig gebogene Krystalle erkennen ließ. Zur Reinigung wurde das mit 40-proz. Alkohol gewaschene und dann getrocknete Material in wenig Methanol gelöst und die Lösung mit Essigester versetzt. Beim Stehenlassen erschienen zu Warzen vereinigte Kryställchen, die bei 206—208° schmolzen. Sie zeigten keine erkennbare Drehung der Ebene des polarisierten Lichtes. Bei der Keller-Kilianischen Reaktion färbt sich die Schwefelsäureschicht rot wie bei Gitoxigenin, die Eisessigschicht bleibt gelb. Zur Analyse wurde die Substanz bei 120° im Hochvakuum mehrere Stunden getrocknet.

2.967 mg Sbst.: 6.725 mg CO₂, 2.090 mg H₂O.

41.0 mg Sbst. verbr. 0.68 ccm 0.1-n. NaOH.

C₂₀H₄₂O₉ + 1½ H₂O. Ber. C 61.99, H 8.08, Mol.-Gew. 561.

Gef. „ 61.82, „ 7.88, „ „ 603.

Bei der katalytischen Hydrierung wurden 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen.

Glucosazon aus Neriantin.

0.75 g Neriantin wurden 6 Stdn. mit 20 ccm 5-proz. Schwefelsäure gekocht. Danach wurde der ungelöste Anteil abfiltriert, die Lösung mit Soda neutralisiert und auf 100 ccm aufgefüllt. Hierzu wurde eine Mischung von 10 ccm 50-proz., mit Natriumacetat gesättigtem Eisessig, 1.5 g Phenylhydrazin und 10 ccm halbkonzentrierter Natriumbisulfatlösung gefügt. Die Lösung wurde nun 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Am anderen Morgen wurde die abgeschiedene Fällung abgetrennt und aus Alkohol mehrmals umgelöst. Die Krystalle schmolzen bei 202—204° und gaben, mit dem Osazon der Glucose gemischt, keine Schmelzpunktsdepression.

3.017 mg Sbst.: 0.398 ccm N (22°, 771 mm).

$C_{18}H_{22}O_4N_4$. Ber. N 15.64. Gef. N 15.48.

Neriantogenin.

1 g Neriantin wurde in 20 ccm Methanol warm gelöst, mit 20 ccm 0.1-n. HCl versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit dem mehrfachen Volumen Wasser wurde die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt und der Chloroformauszug nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Der Rückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Da hierbei nur Produkte mit wenig scharfem Schmelzpunkt erhalten werden konnten, wurde ein Teil in Chloroform-Benzol 1:2 der fraktionierten Adsorption über Aluminiumoxyd unterworfen. Das Genin schmolz dann bei 255—259° (Nadeln aus Äthanol).

5.073 mg Sbst.: 13.76 mg CO_2 , 3.84 mg H_2O .

$C_{22}H_{30}O_4$. Ber. C 74.15, H 8.66. Gef. C 74.00, H 8.47.

100 mg Neriantogenin wurden mit 5 ccm konz. Salzsäure übergossen und 30 Min. stehen gelassen. Nach Verdünnen mit Wasser wurde die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbliebene Rückstand erwies sich nach Umkrystallisieren durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung als Dianhydrogitoxigenin.

Neriantogenin-acetat.

0.5 g Neriantogenin wurden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, die Lösung im Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 184—185°.

4.989 mg Sbst.: 12.915 mg CO_2 , 3.710 mg H_2O .

$C_{27}H_{36}O_6$. Ber. C 71.01, H 7.95. Gef. C 70.63, H 8.32.

Δ^{14} -Anhydro-oleandrigenin-acetat.

0.1 g Monoanhydro-oleandrigenin wurde mit 5 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Der nach Verdampfen des Essigsäureanhydrids aus Methanol umkrystallisierte Rückstand schmolz bei 168—170° (derbe Nadeln).

5.518 mg Sbst.: 14.335 mg CO_2 , 3.970 mg H_2O .

$C_{27}H_{36}O_6$. Ber. C 71.01, H 7.95. Gef. C 70.88, H 8.05.

Phenylhydrazid der Oleandronsäure.

Zur Darstellung von Oleandrose hat es sich als günstig erwiesen, die Spaltung des Oleandrins oder Adynerins mit 10-proz. methylalkohol. Salzsäure bei Zimmertemperatur vorzunehmen, da sonst große Mengen Anhydrooleandrose entstehen. 2 g so gewonnener Oleandrosesirup wurden in 30 ccm Wasser gelöst, 9 g Bariumbenzoat hinzugefügt und die Mischung mit 1.3 ccm Brom durchgeschüttelt. Nach 2 Tagen wurde das Brom durch Durchleiten von Luft entfernt, die Lösung filtriert und mit verd. Salzsäure angesäuert. Dann wurde die noch in Lösung befindliche Benzoesäure mit Benzol ausgeschüttelt und schließlich die Oleandronsäure im Perforator mit Äther extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbliebene Rückstand wurde 5 Stdn. im Vak. auf 100° erhitzt und schließlich bei 115° im Hochvakuum übergetrieben. Das erhaltene Öl, etwa 0.5 g, wurde in wenig Äther aufgenommen und mit 0.4 g Phenylhydrazin versetzt. Nach 1-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade wurden beim Anreiben Krystalle erhalten, die aus Essigester umgelöst wurden. Nadeln, Schmp. 136°, Ausb. 250 mg.

13.8 mg Subst. in 2 ccm Methanol, $l = 1$ dm, $\alpha: +0.14^\circ$, $[\alpha]_D: +20.3^\circ$.

6.061 mg Subst.: 12.920 mg CO₂, 3.920 mg H₂O. — 2.853 mg Subst.: 0.264 ccm N (20.5°, 760 mm). — 2.999 mg Subst.: 2.485 mg AgJ.

C₁₃H₂₀O₄N₂. Ber. C 58.17, H 7.52, N 10.45, OCH₃ 11.57.

Gef. „ 58.14, „ 7.24, „ 10.76, „ 10.95.

Phenylhydrazid der 4(?)-Methyl-oleandronsäure.

5 g Oleandrose-Sirup wurden in 200 ccm wasserfreiem Methanol gelöst, dem vorher 0.5 ccm konz. Schwefelsäure zugefügt worden waren. Es wurde 1 Stde. zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen Natriumbicarbonat bis zur Neutralisation zugefügt. Nach dem Abtrennen des Ungelösten wurde die Lösung im Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Der ätherlösliche Anteil wurde mit 40 g Jodmethyl und 20 g Silberoxyd 4 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurde filtriert und der Silberniederschlag sorgfältig mit Äther ausgewaschen. Die Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand 10 Min. mit 100 ccm 0.1-n. Salzsäure gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Soda neutralisiert und schließlich 3 ccm Brom hinzugefügt. Nach tüchtigem Umschütteln wurde die Mischung 48 Stdn. stehen gelassen. Das Brom wurde danach durch einen Luftstrom entfernt und die verbliebene Lösung erst alkalisch, dann sauer im Perforator mit Äther extrahiert. Der saure Auszug wurde eingedampft, 5 Stdn. im Vak. auf 100° erhitzt und schließlich bei 80° im Hochvakuum übergetrieben. Das Destillat (2 g) wurde mit 1.2 g Phenylhydrazin in 20 ccm Äther 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einiger Zeit erschienen aus der Lösung Krystalle, die bei 92—93° schmolzen. Nach mehrmaligem Umlösen wurden derbe, zu Drusen vereinigte Prismen vom Schmp. 94° erhalten. Ausb. 250 mg.

14.0 mg Subst. in 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha: -0.05^\circ$, $[\alpha]_D: -7.1^\circ$.

4.591 mg Subst.: 9.985 mg CO₂, 3.210 mg H₂O. — 3.569 mg Subst.: 0.303 ccm N (19.5°, 769 mm).

C₁₄H₂₂O₄N₂. Ber. C 59.54, H 7.86, N 9.93. Gef. C 59.32, H 7.82, N 10.02.