

## 7. Die Herzglykoside des Pfeilgiftes von *Lophopetalum toxicum* LOHER

13. Mitteilung über Celastraceen-Inhaltsstoffe<sup>1)</sup>

von **Hildebert Wagner\*** und **Helmut Habermeier**

Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität München, Karlstr. 29, D-8000 München 2

und **Hans-Rolf Schulten**

Fachhochschule Fresenius, Abteilung für Spurenanalyse, Dambachtal 20, D-6200 Wiesbaden

(22.VI.83)

### The Heart Glycosides of the Arrow Poison of *Lophopetalum toxicum* LOHER

#### Summary

From the cytotoxic and positive inotropic acting bark extract of the Philippinan *Lophopetalum toxicum* eight heart glycosides have been isolated and their structures have been elucidated mainly by field-desorption-MS- and <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy. Besides the known k-Strophanthidin (**1**), Antiarigenin (**6**) and  $\beta$ -Antiarin (Anti-arigenin-3- $\beta$ -O- $\alpha$ -L-rhamnoside, **10**) the following mono- and diglycosides could be identified: strophanthidin-3- $\beta$ -O- $\beta$ -6-desoxy-D-allopyranoside (strophalloside, **2**), strophanthidin-3- $\beta$ -O- $\beta$ -6-desoxy-D-glucopyranoside (= Strophanthidin chinovoside, **3**), strophanthidin-3- $\beta$ -O-[4-O- $\beta$ -D-allopyranosyl- $\beta$ -6-desoxy-D-allopyranoside] (**4**), strophanthidin-3- $\beta$ -O-[3-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl- $\beta$ -6-desoxy-D-talopyranoside] (**5**), antiarigenin-3- $\beta$ -O-[3-O- $\beta$ -D-gulopyranosyl- $\beta$ -6-desoxy-D-talopyranoside] (**7**), antiarigenin-3- $\beta$ -O-[4-O- $\beta$ -D-allopyranosyl- $\beta$ -6-desoxy-D-allopyranoside] (**8**), and antiarigenin-3- $\beta$ -O- $\beta$ -6-desoxy-D-allopyranoside (antiallosid) (**9**). The structure of strophanthidinchinovoside (**3**) could be confirmed by synthesis.

**Einführung.** – Der von den philippinischen Negritos als Pfeilgift verwendete wässrige Rindenextrakt [1] [2] von *Lophopetalum toxicum* LOHER<sup>2)</sup>, eines in den Regenwäldern Ostasiens (Philippinen, Malaysia, Sumatra, Java usw.) vorkommenden Baumes, war schon mehrmals Gegenstand phytochemischer Untersuchungen.

<sup>1)</sup> Aus der Dissertation von *Helmut Habermeier*, München, 1981.

<sup>2)</sup> Nach *Ding Hou* in *Flora Malesiana* I, 6<sup>2</sup>, 269 (1962) sind folgende synonyme Bezeichnungen für *L. toxicum* im Gebrauch: *L. celebicus* (KOORD.), *L. fimbriatum* (F.-VILL.) (VIDAL.), *L. fuscescens* (KURZ) (KING) (RIDL.), *L. intermedium* (RIDL.), *L. javanicum* (ZOLL) (VALETON) (KOORD.), *L. oblongifolium* (KING) (RIDL.) (LOES.), *L. oblongum* (KING) (RIDL.) (CAIB), *L. paucinervium* (MERR.), *Hippocratea maingayi* (VIDAL), *Solenospermum javanicum* (ZOLL.), *S. oblongifolium* (LOES.), *S. paucinervium* (LOES.) und *S. toxicum* (LOES.).

Die ersten Arbeiten von *Galvialo* [3] und *Brill & Wells* [2] führten zur Isolierung von «Glykosiden» und «Saponingemischen» mit toxischer Wirkung, ohne dass etwas über die Zusammensetzung bzw. Struktur ausgesagt werden konnte. *Dieterle et al.* [4] [5] isolierten neben den Triterpenen Lupeol und Betulin ein herzwirksames Glykosid, das sie Lophopetalid nannten. Über die Struktur dieses mit Sicherheit ebenfalls nicht reinen Glykosides machten sie keine Angaben. Auch eine kürzlich von *Villegas-Castillo & Espejo-Enriquez* [6] durchgeführte Untersuchung, in deren Verlauf drei Substanzen isoliert wurden, brachte keine weiteren Hinweise zu den Strukturen.

**Eigene Isolierungsarbeiten.** – DC-Untersuchungen und pharmakologische Tests, ausgeführt mit verschiedenen Lösungsmittelfractionen, ergaben, dass nach Abtrennung von lipophilen Begleitstoffen durch Toluol-Extraktion alle herzaktiven Verbindungen in einem mit 70proz. EtOH hergestellten Perkolat enthalten waren. DC an Kieselgel im System AcOEt/EtOH/MeOH/H<sub>2</sub>O (100:5:13.4:10) zeigte, dass die Stammrinde von *L. toxicum* mindestens 15 Kedde-positive Verbindungen, davon 7–8 Hauptverbindungen, enthielt. Die Fraktionierung des Ethanol-Perkolates nach Abtrennung des Gerbstoffanteils erfolgte zunächst durch einfache Verteilungsverfahren zwischen organischen Lösungsmitteln und H<sub>2</sub>O. Die dadurch erhaltenen Et<sub>2</sub>O-, CHCl<sub>3</sub>- und drei CHCl<sub>3</sub>/EtOH-Fractionen A, B, C, D und E wurden anschliessend weiter durch Einsatz von Säulen-Chromatographie, präparative DC sowie durch «Droplet Counter Current Chromatographie» (DCCC) aufgetrennt. Insgesamt konnten nach dem im *Exper. Teil* angegebenen Schema sieben Verbindungen rein erhalten werden. Nach den durchgeführten Farbreaktionen und Hydrolysen musste es sich um Herzglykoside der Cardenolid-Reihe handeln.

**Struktur der isolierten Herzglykoside.** – *Glykosid D1 (2)*. Bei dem Glykosid vom Schmp. 170–174° sollte es sich auf Grund seines Molgewichtes  $[M]^+$  550 um ein Monoglykosid handeln. Es lieferte bei der Hydrolyse mit 2N CF<sub>3</sub>COOH ein Aglykon, das durch den  $[(M + H) - Z]^+$ -Basis-Pik<sup>3</sup> bei  $m/z$  405 und Vergleichschromatographie als k-Strophanthidin (**1**) identifiziert werden konnte. Für den Zucker kam auf Grund des  $[Z + H]^+$ -Piks bei  $m/z$  147 und der Massendifferenz von 146 zwischen dem  $[M + H]^+$ -Pik bei  $m/z$  551 und dem Basis-Pik nur die Struktur einer Desoxyhexose in Frage. Ein Vergleich der relativen Retentionszeit im Zuckeranalysator [7] mit den acht insgesamt möglichen diastereoisomeren 6-Desoxyhexosen ergab Identität mit 6-Desoxyallose und der Mischschmelzpunkt mit authentischem Strophallosid die Struktur Strophanthidin-3-β-O-β-6-desoxy-D-allopyranosid (**2**). Dieses Glykosid ist bisher bereits aus *Strebus asper* LOUR [8], *Antiaris toxicaria* LESCH [9], *Mansonia altissima* A. CHEV. [10] und *Convallaria majalis* L. [11] isoliert worden. Strophallosid ist das erste aus einem Vertreter der *Celastraceen*-Familie isolierte Strophanthidinglykosid.

*Glykosid D2 (3)*. Bei dem Glykosid vom Schmp. 168–175° lag nach dem FD-MS wieder ein Strophanthidin-desoxyhexosid vor. Diesmal lieferte das Glykosid mit den in der Probe genuin vorhandenen Na<sup>+</sup>- und K<sup>+</sup>-Mengen charakteristische  $[M + Me]^+$ -Ionen bei  $m/z$  589  $[M + K]^+$  und  $m/z$  573  $[M + Na]^+$ . Von den in Frage kommenden Zuckern kamen nach dem DC auf Kieselgel nur Rhamnose, Quinovose oder Fucose in

<sup>3</sup>) Z = Zucker-H<sub>2</sub>O im FD-MS.

Frage. Auf mit Dinatriummonohydrogenphosphat imprägnierten Kieselgelfertigplatten [12] und im Zuckernalysegerät hatte der unbekannte Zucker gleiche Laufhöhe bzw. Retentionszeit wie Chinovose. Da der Zucker durch  $\beta$ -Glucosidase aus Süßmandeln und Schnecken-Enzym gut spaltbar war und die Kopplungskonstante des Dubletts bei 4,31 und 4,9 ppm für das anomere Zucker-Proton 7,8 Hz betrug, musste die Quinovose  $\beta$ -verknüpft vorliegen. Zum endgültigen Strukturbeweis synthetisierten wir das Glykosid durch Kupplung von k-Strophanthidin mit  $\alpha$ -Acetobromchinovose, nach einer von *Hartenstein & Satzinger* [13] modifizierten *Königs-Knorr*-Reaktion in Dichlorethan mit *Fetizon*-Reagenz als Katalysator [14] und nachfolgende Hydrolyse des gebildeten Strophanthidin-3-*O*- $\beta$ -6-desoxy-D-glucopyranosid-triacetates mit methanolischem  $\text{NH}_3$ . Synthetisches und isoliertes Strophanthidinchinovosid ergaben im Mischschmelzpunkt keine Depression. Bisher sind Herzglykoside mit Quinovose als Zuckeranteil nur in der Digitoxigeninreihe gefunden worden.

*Glykosid D3* (8). Da dieses Glykosid (Schmp. 227–230°) im FD-MS einen  $[M + H]^+$ -Pik bei  $m/z$  567, einen  $[Z + H]^+$ -Pik bei  $m/z$  147 und einen  $[(M + H) - Z]^+$ -Pik bei  $m/z$  421 lieferte, musste das Aglykon eine um 16 höhere Masse (OH-Gruppe) als das k-Strophanthidin und der Zucker eine Masse von 146 besitzen. Durch vergleichende DC- und Ionenaustausch-Chromatographie konnte das Aglykon als Antiarigenin (12-Hydroxystrophanthidin) und der Zucker als 6-Desoxyallose identifiziert werden. Damit hat Glykosid D3 die gleiche Struktur wie das bisher nur einmal von *Reichstein et al.* [8] aus den Samen von *Antiaris toxicaria* LESH isolierte Antiallosid (Antiarigenin-3- $\beta$ -*O*- $\beta$ -6-desoxy-D-allopyranosid) (9).

*Glykosid E* (4). Auf Grund der nachgewiesenen  $[M + K]^+$ - und  $[M + Na]^+$ -Piks  $m/z$  751 und 735 musste es sich bei dem Glykosid vom Schmp. 187–192° um ein Diglykosid handeln. Da nach Säurehydrolyse k-Strophanthidin und durch Ionenaustausch-Chromatographie je eine Desoxyhexose und eine Hexose nachweisbar waren, mussten die Piks bei  $m/z$  689 bzw. 427 von  $[M - CO]^+$  und  $[(M + Na) - Z' - Z]^+$  stammen (s. *Fig. 1*).

Die Hexose musste demnach die Masse 162, die Desoxyhexose die Masse 146 besitzen. Durch DC und Ionenaustausch-Chromatographie liessen sich die Zucker als 6-Desoxyallose und Allose identifizieren. Die Verknüpfung der 6-Desoxyallose direkt an das Aglykon war aus dem nach Partialhydrolyse nachgewiesenen Strophanthidin-3-*O*-desoxy-*allo*-pyranosid (s. Glykosid D1) ableitbar.

Nach den für die anomeren C-Atome gefundenen Kopplungskonstanten von  $^1J = 160$  Hz im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Glykosides mussten beide Zucker  $\beta$ -*O*-verknüpft vorliegen. Die Anwendung der *Klyne*-Regel [15] wies auf Zucker in der *D*-Form hin: Die Differenz aus den molekularen Drehungen von Glykosid E ( $[M]_D = +50^\circ$ ) und k-Strophanthidin ( $[M]_D = +178^\circ$ ) ergab für die beiden Zucker einen Wert von  $-128^\circ$ . Die Berechnung zeigte unter Zugrundelegung der molekularen Drehwerte von Methyl- $\beta$ -*D*-allopyranosid ( $-99^\circ$ ) [17] und Methyl- $\beta$ -6-desoxy-*D*-allopyranosid ( $-109^\circ$ ) [18] eine Drehung von  $-208^\circ$ . Die Abweichung von  $80^\circ$  ist nach Literaturangaben [19] im Rahmen des üblichen.

<sup>4</sup>) Z = Desoxyhexose-H<sub>2</sub>O, Z' = Hexose-H<sub>2</sub>O.

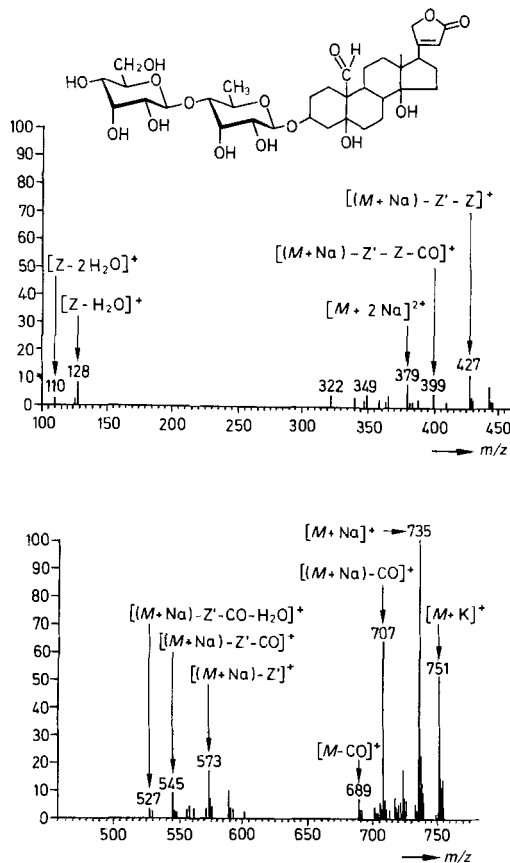


Fig. 1. *FD*-Massenspektrum von Glykosid *E*

Zur Festlegung der Verknüpfungsstellen der beiden Zucker wurden zunächst durch Vergleiche mit eigenen Referenzspektren und solchen der Literatur [20–23] die C-Atome des Strophanthinderüstes zugeordnet und die Signale für den Zuckerbereich festgelegt.

Im  $^1\text{H}$ -breitbandenkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Glykosides *E* waren die Signale zwischen 61,348 und 101,635 ppm sowie ein Signal bei 17,488 ppm den 12 Zucker-C-Atomen zuzuordnen. Durch Aufnahme des Spektrums von Methyl- $\beta$ -D-allopyranosid in (D6)DMSO und Vergleiche mit Literaturwerten [24–26] konnten die Allose-Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Glykosid *E* festgelegt werden. Die Zuordnung für die Desoxyallose-Signale wurde aus den von *Gorin & Mazurek* [27] für Hexosen und die entsprechenden 6-Desoxyhexosen ermittelten Verschiebungsregeln abgeleitet.

Von den C-Atomen der glykosidierten OH-Gruppe in Glykosid *E* konnte man das Signal bei 101,635 ppm, dem C(1) der Allose, die Signale bei 97,818 und 81,44 ppm dem C(1) bzw. C(4) der Desoxyallose zuordnen. Da letzteres gegenüber dem C(4) der freien Desoxyallose bzw. dem Methyl- $\beta$ -6-desoxyallopyranosid (72,4–72,7 ppm) nach der Berechnung um *ca.* +9 ppm tieffeldverschoben war, musste eine (1→4)-Verknüpfung

fung vorgelegen haben. Hierfür spricht auch, dass das C(2'')-Signal der Allose im Gegensatz zu Disacchariden, bei denen eine (1→2)- oder (1→3)-Verknüpfung vorliegt [27], keine Hochfeldverschiebung zeigte. Stattdessen war eine geringe C(3')-Verschiebung nach höherem Feld zu beobachten [28]. Damit ist Glykosid E als Strophanthidin-3- $\beta$ -O-[4-O- $\beta$ -D-allopyranosyl- $\beta$ -6-desoxy-D-allopyranosid] (**4**) identifiziert. Dieses «Allostrophallosid» ist damit zum ersten Mal in der Natur gefunden worden. Als einziges Diglykosid der Strophanthidinreihe mit einer 6-Desoxyallose war bisher das Gluco-Strophallosid aus *Erysimum crepidifolium* [29] bekannt.

*Glykosid F (5)*. Die Hydrolyse von Glykosid F (Schmp. 201–205°) lieferte k-Strophanthidin, Glucose und ein Monosid, das im DC gleiches Laufverhalten wie Strophallosid zeigte. Der zweite Zucker gab im Zuckernalsator einen in unmittelbarer Nähe von 6-Desoxymannose und -gulose liegenden Pik. In Frage kamen 6-Desoxyidose, -altriose oder -talose, da das FD-MS des Diglykosides mit dem von Glykosid E praktisch gleich war:  $[M + K]^+$ - bzw.  $[M + Na]^+$ -Ionen bei  $m/z$  751 und 735,  $[M + H]^+$ -Pik bei  $m/z$  713, Abspaltung von Glucose ( $m/z$  573 =  $[(M + Na) - Z]^+$ ) und 6-Desoxyhexose ( $m/z$  427 =  $[(M + Na) - Z' - Z]^+$ , 128 =  $[Z - H_2O]^+$ ). Ein direkter Vergleich mit authentischen Zuckern ergab Identität mit der aus Sarmentosid A durch Hydrolyse gewonnenen 6-Desoxytalose. Diese musste als  $\beta$ -verknüpfte 6-Desoxy-D-talopyranose vorliegen, da sich nach der *Klyne*-Regel im Vergleich zu dem für  $\beta$ -D-Methyltalopyranosid in der Literatur angegebenen Wert von  $[M]_D = -51^\circ$  [30] ein Wert von  $-46^\circ$  errechnete. Auch die endständige Glucose musste  $\beta$ -glykosidisch gebunden sein, da die Hydrolyse mit Schneckenenzym und  $\beta$ -Glucosidase innerhalb von 24 Std. das Strophallosid lieferte. Hierfür sprachen auch die Kopplungskonstanten von  $^1J = 156$  ( $\beta$ -Glucose) und 155 Hz ( $\beta$ -Desoxytalose) im  $^{13}C$ -NMR-Spektrum von Glykosid F (s. Fig. 2 und Fig. 3).

Die Verknüpfungsweise ergab sich wiederum aus  $^{13}C$ -NMR-Vergleichsmessungen. Gegenüber den Glucosevergleichswerten der (1→4)-verknüpften Disaccharideinheiten in Hellebrin und Scillaren A zeigte das C(2'')-Atom von Glykosid F eine Hochfeldver-

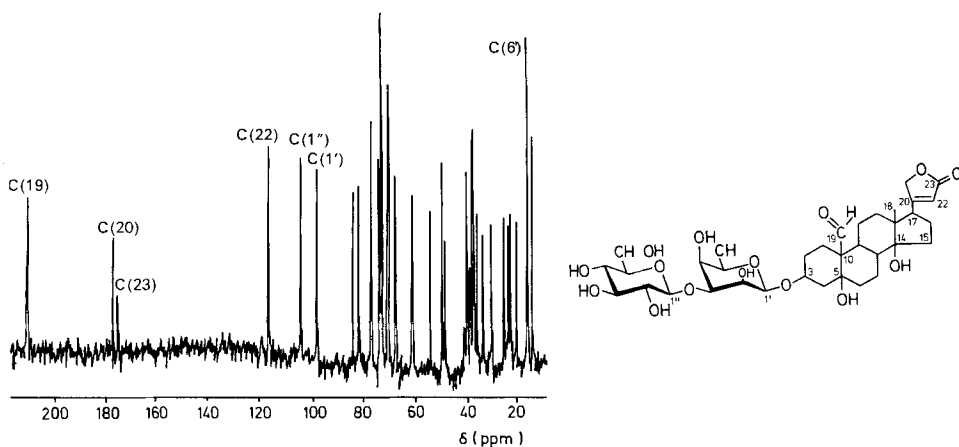


Fig. 2. 20,15-MHz- $^{13}C$ -NMR-Spektrum von Glykosid F ((D6)DMSO/TMS,  $^1H$ -breitbandentkoppelt)

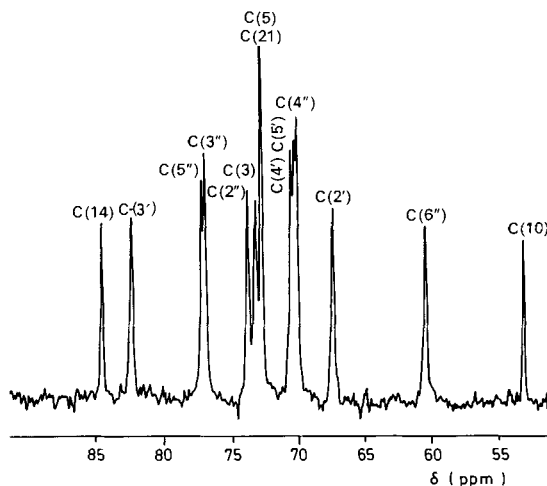


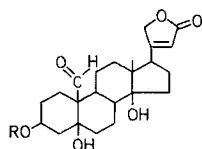
Fig. 3. 20,15-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Glykosid F ((D6)DMSO/TMS, Zuckerbereich gespreizt)

schiebung von ca. 0,9 ppm, während die übrigen Glucosesignale bis auf 0,1 ppm genau gleich lagen. *Colson & King* [28] fanden nur bei (1→2)- und (1→3)-verknüpften Hexosen gegenüber Rhamnose eine entsprechende Hochfeldverschiebung. Da  $^{13}\text{C}$ -NMR-Vergleichswerte für 6-Desoxytalose und Methyl- $\beta$ -6-desoxy-D-talose in der Literatur nicht bekannt sind, errechneten wir diese aus den Literaturwerten der  $\beta$ -D-Talopyranose [31] und den in [27] angegebenen Verschiebungsregeln. Wenn man die für Methyl- $\beta$ -6-desoxy-D-talopyranosid errechneten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Werte um die durch die Glykosidierung bedingten Verschiebungen korrigiert, kommt man zu einer (1→3)-Verknüpfung, so dass für Glykosid F die Struktur des bisher nicht bekannten Strophanthidin-3- $\beta$ -O-[3-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl- $\beta$ -6-desoxy-D-talopyranosid] (5) geschrieben werden kann.

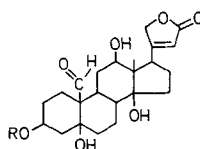
*Glykosid G1* (7). Das Glykosid vom Schmp. 231–236° lieferte bei der Hydrolyse als neues Aglykon Antiarigenin sowie die Zucker 6-Desoxytalose und Glucose. Da die Verschiebung des C(12)-Atoms im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum in der gleichen Grössenordnung lag wie beim Digoxigenin [20], ist damit zugleich die 12- $\beta$ -OH-Konfiguration für das Antiarigenin, die früher von *Martin & Tamm* [32] nicht eindeutig angegeben werden konnte, bewiesen. Das Glykosid G1 war weder durch Schneckenenzym noch durch reine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Glucosidase spaltbar. In Übereinstimmung damit erschienen im FDMS die Signale (s. *Exper. Teil*). Daraus war ableitbar, dass die 6-Desoxytalose direkt an das Aglykon gebunden war. Die  $\beta$ -Verknüpfung folgte aus den nahezu identischen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Werten für diesen Zucker in Glykosid F und G1. Gleichzeitig war hiermit auch die (1→3)-Verknüpfung der beiden Zucker festgelegt. Die Zuordnung der  $\beta$ -D-Gulose-Signale erfolgte wieder durch Vergleiche mit Zuckern ähnlicher Konformation und an Hand der Verschiebungsregeln. Die Verschiebungen der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale für die Gulopyranose waren mit dieser Verknüpfungsweise in Einklang.

Daraus ergibt sich für Glykosid G1 die Struktur des bisher ebenfalls nicht beschriebenen Antiarigenin-3- $\beta$ -O-[3-O- $\beta$ -D-gulopyranosyl- $\beta$ -6-desoxy-D-talopyranosid] (7).

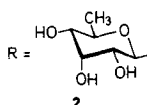
*Glykosid G2 (8)*. Das Glykosid vom Schmp. 215–218° verhielt sich bei der FD-MS-Fragmentierung wie das Diglykosid G1. Es lieferte bei der Säurehydrolyse Antiarigenin, das Antiallosid (A-allomethylosid), das auch genuin im Extrakt enthalten ist, 6-Desoxyallose und einen zweiten Zucker, der im Zuckeranalysator gleiche Retention wie Allose,  $\beta$ -Galactose bzw.  $\beta$ -Talose hatte. Die für eine endständige Hexose und einen 6-Desoxyzucker charakteristischen Piks bei  $m/z$  589 und 443 stammten von den Ionen  $[(M + Na) - Z]^+$  und  $[(M + Na) - Z' - Z]^+$ .



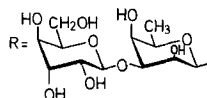
1 Strophanthidin



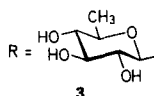
6 Antiarigenin



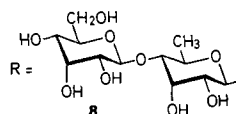
2



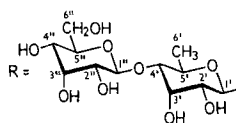
7



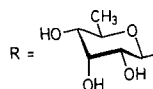
3



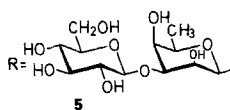
8



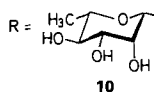
4



9



5



10

Da im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Glykosides die für  $\text{C}'(5)$  von  $\beta$ -Galactose und  $\beta$ -Talose charakteristischen Signale bei 75,97 und 76,47 ppm [31] fehlten, musste Allose vorliegen. Die (1 $\rightarrow$ 4)-Verknüpfungsweise liess sich wie bei Glykosid E aus den charakteristischen Signal-Verschiebungen für die C(1'), C(3') und C(4') der Zucker ableiten. Das Signal bei 81,52 ppm, das im Glykosid G2 dem C(4) der 6-Desoxyallose zuzuordnen war, liefert, wenn man davon das Verschiebungsinkrement für eine Glykosidierung (9 ppm) abzieht, den gleichen Wert von 72,52 ppm, wie man ihn für das Methyl- $\beta$ -6-desoxyallopypyranosid findet. Glykosid G2 ist somit Antiarigenin-3- $\beta$ -O-[4-O- $\beta$ -D-allopyranosyl- $\beta$ -6-desoxy-D-allopyranosid] (8).

Von den weiteren im Extrakt nachweisbaren 8 Ketten positiven Substanzen konnten drei als k-Strophanthidin, Antiarigenin und  $\beta$ -Antiarin (= Antiarigenin-3-O- $\alpha$ -L-

rhamnosid (**10**) [33] identifiziert werden. Bei den anderen in Spuren vorhandenen Glykosiden handelt es sich um zuckerreichere Glykoside der beiden oben genannten Aglykone. Die positiv inotrope Wirkung der isolierten Glykoside, gemessen am Papillarmuskel des Meerschweinchens in einer Versuchsanordnung nach *Reiter* [34], ergab mit  $1,4\text{--}3,3 \times 10^{-6}$  mol/l  $ED_{50}$ -Werte, die im Wirkungsbereich der Herzglykoside Convallatoxin oder k-Strophanthosid liegen. Die Cytotoxizität, bestimmt durch den  $^3\text{H}$ -Thymidin-Einbau-Test an *Ascites*-Zellen [35] ergab Hemmwerte zwischen 60 und 90%. Da ein *Lophopetalum*-Extrakt nach Abtrennung der Cardenolide noch eine hohe Cytotoxizität aufwies, muss in der *Lophopetalum*-droge noch ein zweites cytotoxisches Wirkprinzip vorhanden sein.

Wir danken Frau Prof. Dr. *Oliveros-Belardo* und Frau Dr. *P. Zara* (Manila) für die Beschaffung des Drogenmaterials; Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* (Basel) danken wir für die Überlassung von Antialloisid,  $\beta$ -Antiarin, Strophanthosid und Thollosid, Herrn Prof. Dr. *W. Kubelka* (Wien) für Strophanthosid und Herrn Dr. *Liptak* (Debrecen) für die Synthese von Strophanthidinchinovosid.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Schmelzpunkte (Schmp.) auf dem *Kofler*-Mikroheiztisch. DC am Kieselgel 60  $F_{254}$  (*Merck*) in dem System A: (AcOEt/EtOH/MeOH/H<sub>2</sub>O (100:5:13,4:10) für Aglykone und Glykoside; System B: CHCl<sub>3</sub>/MeOH/H<sub>2</sub>O (64:50:10) sowie System D: Aceton/CHCl<sub>3</sub>/MeOH/H<sub>2</sub>O (10:2:4:1) für Zucker. Detektion für Herzglykoside und Aglykone *Kedde*-Reagens, für Zucker konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> oder Anilin/Ph<sub>2</sub>NH/85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/MeOH (2 ml/2 g/10 ml/ad 100 ml). HPLC: *M 6000 A*, *U 6 K* (*Waters Ass.*);  $\mu$ -*Bondapak-C-18/300  $\times$  4 mm *ID*, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (20:80 u. 10:90); Detektion bei 220 nm mit Spektralphotometer *LC 75* (*Perkin Elmer*); Zuckeranalysator (*ZA*): (*ZA 5100*, *Biotronik*) mit dem stark basischen Ionenaustauscher *DA-X4-20*, *Durrum*-Säule (0,6  $\times$  27 cm), Säulen-Temp. (58°), Boratpuffer (pH 9,1/0,3M), Reagens-(Orcin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,1%), Pufferdurchfluss 60 ml/Std. «Droplet counter current chromatography» (DCCC): Gerät (*Tokyo-Rikakikai*) mit 300 Glassäulen (40 cm  $\times$  2,0 mm), Durchflussgeschwindigkeit: 20 ml/Std., mittlerer Druck 10 kp/cm<sup>2</sup>,  $t = 20^\circ$ . Drehung: Polarimeter der Fa. *Zeiss (LEPA 2)* in MeOH/UVASOL (Nr. 6602). UV-Spektren in EtOH, Angabe  $\lambda_{\text{max}}$  in nm (log  $\epsilon$ ). IR-Spektren in KBr *Beckman IR*. 8,60-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren auf *Varian A-60A* mit TMS als int. Standard ( $\delta$  in ppm). 20,15 MHz-<sup>13</sup>C-NMR-Spektren auf *Bruker-WP-80* mit Lösungsmittel (D<sub>6</sub>)DMSO/TMS. FD-MS mit *Varian MAT731* und *Varian Spektro-System 200* (Temp. der Ionenquelle ca. 40°, Quellendruck  $10^{-6}$  Torr, Auflösungsvermögen ca. 2000).*

*Herkunft der Drogen.* a) Süden der Philippinen, gesammelt im Jahre 1976 von Frau Prof. Dr. *Oliveros-Belardo*<sup>5)</sup>; b) Provinz Laguna (Philippinen), gesammelt im Jahre 1980 von Frau *Zara*<sup>6)</sup>.

**Isolierung der Glykoside.** – Gepulverte Stammrinde (854 g) wurde im *Soxhlet* mit insgesamt 3 l Toluol 2 Tage lang vorextrahiert, der getrocknete Rückstand eine Nacht mit ca. 300 ml 70proz. EtOH angefeuchtet und dann im Perkulator so lange mit 8 l 70proz. EtOH extrahiert (ca. 5 Tage), bis das Eluat keine *Kedde*-positive Reaktion mehr gab. Nach dem Eindampfen auf ca. 1,5 l wurde das Perkolat mit einer 10proz. wässr. Pb(OAc)<sub>4</sub> versetzt, von der dunkelbraunen Fällung abfiltriert, im Überstand durch weitere Zugabe von Pb(OAc)<sub>4</sub> auf Vollständigkeit der Fällung geprüft und anschliessend dekantiert. Die Fällungen wurden nochmals mit 70proz. EtOH gewaschen, die Waschflüssigkeit mit dem dekantierten Überstand vereinigt und erneut auf 1,5 l eingengt. Nach Ausfällung überschüssigen Bleis mit 10proz. wässr. (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung wurde die wiederum auf 1,5 l eingengte, nunmehr vom Alkohol weitgehend befreite Lösung 6mal hintereinander mit je 1 l Et<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Die gesammelten Et<sub>2</sub>O-Phasen ergaben 0,5 g Extrakt A. Schütteln gegen H<sub>2</sub>O ergab 0,4 g Extrakt A<sub>1</sub> und 0,06 g H<sub>2</sub>O-Extrakt A<sub>2</sub>. Extrakt A<sub>2</sub> wurde mit dem wässr. Ausgangsextrakt vereinigt und mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt 0,26 g Extrakt B. Die weiteren Ausschüttelungen ergaben mit 3 l CHCl<sub>3</sub>/EtOH (9:1) 0,2 g Extrakt C, mit CHCl<sub>3</sub>/EtOH (4:1) 0,15 g Extrakt D, mit CHCl<sub>3</sub>/EtOH (2:1) 1,9 g Extrakt E und mit CHCl<sub>3</sub>/EtOH (3:2) 6,5 g Extrakt F.

<sup>5)</sup> Former Director of the Philippine Women's University Natural Science Center, Manila.

<sup>6)</sup> National Science Dev. Board, Bicutan, Taguig, Metro Manila.



1. *Glykoside D1 und D2.* Die Extrakte C und D wurden jeweils in wenig EtOH gelöst und an Kieselgelsäulen (Kieselgel 60 für DC) mit AcOEt/MeOH (95:5) fraktioniert. Die weitere Auftrennung und Reinigung der erhaltenen Vorfraktionen erfolgte durch präp. DC in AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O (100:13,4:10), Elution mit CHCl<sub>3</sub>/EtOH (2:1) und anschließende Polyamid-Säulenchromatographie mit H<sub>2</sub>O. Die Glykoside-D1- und -D2-haltigen Fraktionen wurden nach Membranfiltration gefriergetrocknet.

2. *Glykoside D3, E und F.* Der Extrakt E wurde an Kieselgelsäulen in den Systemen AcOEt/MeOH (9:1) und AcOEt/EtOH/MeOH/H<sub>2</sub>O (100:5:13,4:10) vorfraktioniert und die Fraktion weiter durch präp. DC und Polyamidchromatographie wie bei der Isolierung der Glykoside D1 und D2 aufgetrennt.

3. *Glykoside E, F, G1 und G2.* Der Extrakt wurde in EtOH aufgenommen, die Lösung nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank von den Niederschlägen (*Dulcitol*) abzentrifugiert und das zur Trockne eingedampfte Substanzgemisch an Kieselgelsäulen (Kieselgel 60 für die DC) im System AcOEt/EtOH/MeOH/H<sub>2</sub>O (100:5:13,4:10) vorgetrennt. Nach Reinigung über Polyamid wurden zwei Sammelfraktionen erhalten (E/F und G1/G2). Das Glykosidgemisch E/F wurde in einer DCCC-Apparatur mit dem 2-Phasen-System CHCl<sub>3</sub>/MeOH/PrOH/H<sub>2</sub>O (5:6:1:4) nach der aufsteigenden Methode (Glykosid F) getrennt. Die Auftrennung des (G1/G2)-Gemisches erfolgte analog im System CHCl<sub>3</sub>/MeOH/PrOH/H<sub>2</sub>O (45:70:5:40). *Glykosid-Ausbeuten:* D1 = 28,1 mg; D2 = 22,7 mg; D3 = 14,8 mg; E = 89,3 mg; F = 100,0 mg; G1 = 35,3 mg; G2 = 27,5 mg.

**Hydrolyseverfahren.** – 1. *CF<sub>3</sub>COOH-Verfahren.* 1 mg Glykosid wurde in 3 ml 2N CF<sub>3</sub>COOH [36] gelöst und 1 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde mit MeOH *p. A.* aufgenommen und erneut eingedampft. Der letzte Rückstand wurde in H<sub>2</sub>O aufgenommen und mit Diisopropylether *p. A.* ausgeschüttelt. Die beiden Phasen dienten zur Analyse auf Zucker, Monoglykoside und Aglykone.

2. *Mikrohydrolyse auf der DC-Platte* [37]. Die zu hydrolysierenden Glykoside wurden in MeOH gelöst und strichförmig auf die DC-Platten aufgegeben. Die Platten wurden in einer 1 cm hoch mit konz. HCl gefüllten Glaskammer 60 Min. im Trockenschrank bei 100° der HCl-Atmosphäre ausgesetzt. Nach Entfernung von HCl durch 2stdg. Föhnen im Abzug wurde mit CHCl<sub>3</sub>/MeOH/H<sub>2</sub>O (64:50:10) chromatographiert. Der R<sub>F</sub>-Bereich 0–ca. 0,7 diente dem Zuckernachweis, der darüberliegende Bereich zum Sichtbarmachen der Cardenolide.

3. *Enzym-Hydrolyse.* Das Weinbergschnecken-Enzym wurde, wie von *Reichstein et al.* [38] beschrieben, gewonnen. Die Glykoside (5–10 mg) wurden in ca. 10 ml H<sub>2</sub>O (pH = 5,0) gelöst, in ein Zentrifugenglas überführt, 2 ml der Enzympräparation zugegeben und das Gemisch in einem auf 42° thermostatisierten Ölbad 2 Tage bzw. 8 Tage hydrolysiert. Anschliessend wurden 10 ml heisses EtOH zugegeben und zentrifugiert. Die EtOH-Phasen dienten zur Analyse. In ähnlicher Weise wurde mit α-Glucosidase (Maltase) (*Fa. Serva* Nr. 22828) und β-Glucosidase (*Emulsin*) (*Fa. Serva* Nr. 228307) verfahren. Bedingungen: α-Glucosidase, pH 6,0, 35°, 8 Tage, β-Glucosidase, pH 5,0, 35°, 2 Tage.

*Glykosid D1 (2):* C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>10</sub> (550,6); Schmp.: 170–174° ([8]: 163–165°, 183–186°, [14]: 177–181°). DC: R<sub>F</sub> 0,54 (A). HPLC (20% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O): R(Glyk. D1)/R(Convallatoxin) = 1,5; ZA: t<sub>R</sub>(6-Desoxyallose)/t<sub>R</sub>(Rhamnose) = 1,33. UV: 217 (4,22). IR (KBr): 1780, 1730 (γ-Lacton), 1710 (CHCO). FD-MS: 551 (45,4 [M + H]<sup>+</sup>), 550 (22,8, [M]<sup>+</sup>), 486 (28,1, [M – 2 (H<sub>2</sub>O – CO)]<sup>+</sup>), 405 (100,0 [(M + H) – Z]<sup>+</sup>), 387 (31,2, [(M + H) – Z – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 369 (23,5, [(M + H) – Z – 2 H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 359 (46,1, [(M + H) – Z – H<sub>2</sub>O – CO]<sup>+</sup>), 358 (15,8, [M – Z – H<sub>2</sub>O – CO]<sup>+</sup>), 354 (79,9, [(M + H) – Z – 2H<sub>2</sub>O – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 341 (58,3, [(M + H) – Z – 2 H<sub>2</sub>O – CO]<sup>+</sup>), 340 (69,9, [M – Z – H<sub>2</sub>O – CO]<sup>+</sup>), 147 (93,5, [Z + H]<sup>+</sup>).

*Glykosid D2 (3):* C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>10</sub> (550,6); Schmp.: 168–175°; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +8,7° (c = 0,43, MeOH). DC: R<sub>F</sub> 0,46 (A). HPLC R (Glyk. D2)/R(Convallatoxin) = 1,4; ZA: t<sub>R</sub>(Chinovose)/t<sub>R</sub>(Rhamnose) = 2,58. UV: 217 (4,14). IR: 1780, 1730 (CHCO) <sup>1</sup>H – NMR((D<sub>6</sub>)DMSO, 90 MHz): 10,059 (s, H – C(19)); 5,94 (s, H – C(22)); 4,96 (s, 2H, H – C(21)); 0,86 (s, 3H – C(18, 19)); 3,05–4,1 (Zucker); 4,35 (f = 7,8 Hz, anom. H); Glykosid D2-Triacetat: Schmp.: 266–267°. <sup>1</sup>H – NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,0 (s, 3 HOAc); 2,05 (s, 6H, OAc); 3,75 (s, 1 OH – C(5)), 1,4–1,9 (m, 1 OH – C(3) und CH<sub>2</sub>). FD-MS: 589 (63,7, [M + <sup>39</sup>K]<sup>+</sup>), 573 (100,0, [M + <sup>23</sup>Na]<sup>+</sup>), 551 (3,1, [M + H]<sup>+</sup>), 545 (63,7, [(M + <sup>23</sup>Na) – CO]<sup>+</sup>), 443 (5,5, [(M + <sup>39</sup>K) – Z]<sup>+</sup>), 359 (21,0, [(M + H) – Z – H<sub>2</sub>O – CO]<sup>+</sup>).

*Synthese von Glykosid D2 (3; Strophanthidinchinovosid).* k-Strophanthidin (0,1 g) und 0,57 g frisch zubereitetes Silbercarbonat-Zeolith-Reagens [32] wurden in einem 50 ml Glaskolben mit 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Davon wurden 5 ml auf dem Ölbad unter Rühren abdestilliert, um Wasserspuren zu entfernen. Zu der auf 120° erhitzten Suspension wurden 0,3 g Acetobromchinovose [13] in 15 ml Dichloräthan auf einmal zugegeben und wieder 5 ml abdestilliert. Anschliessend wurde mit aufgesetztem Kühler 30 Min. und mit Alufolie geschütztem Kolben 30 Min. unter Rühren weiter erhitzt. Es wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus EtOH kristallisiert k-Strophanthidin-β-6-desoxy-D-glucopyranosid-triacetat vom Schmp. 226–267° in 62proz. Ausbeute. Die Hy-

drollyse erfolgte durch 3tägiges Stehen in MeOH, das durch Einleiten von  $\text{NH}_3$ -Gas bei  $0^\circ$  zuvor gesättigt worden war. Die Lösung wurde eingedampft und die Substanz auf einer Kieselgel-Säule (für DC) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (85:15) eluiert. Die das Glykosid enthaltenden Fraktionen wurden zusammengefasst, eingedampft und der Rückstand aus MeOH/EtOH kristallisiert. Schmp.  $170\text{--}178^\circ$ . Im Misch-Schmp. mit natürlichem Glykosid D2 ( $168\text{--}175^\circ$ ) entstand keine Depression. Spektrale Daten wie isoliertes Glykosid.

*Glykosid D3 (9)*:  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_{11}$  (566,6); Schmp.:  $227\text{--}230^\circ$  ([8]:  $227\text{--}230^\circ$ ) DC:  $R_f$  0,42 (A); R(Glyk.D3)/R(Convallatoxin) = 0,23. ZA:  $t_R$  (6-Desoxyallose)/ $t_R$  (Rhamnose) = 1,33. UV: 217 (4,14). IR: 1730, 1625 (C=O). FD-MS: 589 (9,5,  $[M + \text{Na}]^+$ ), 567 (49,2,  $[M + \text{H}]^+$ ), 566 (100,0,  $M^+$ ), 538 (4,5,  $[M - \text{CO}]^+$ ), 421 (34,0,  $[(M + \text{H}) - \text{Z}]^+$ ), 420 (34,1,  $[M - \text{Z}]^+$ ), 412 (37,8,  $[M - \text{Z} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 374 (70,4,  $[M - \text{Z} - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}]^+$ ), 356 (53,0,  $[M - \text{Z} - 2\text{H}_2\text{O} - \text{CO}]^+$ ), 147 (53,3,  $[\text{Z} + \text{H}]^+$ ), 128 (24,4,  $[\text{Z} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 110 (11,0,  $[\text{Z} - 2\text{H}_2\text{O}]^+$ ), 110 (11,0,  $[\text{Z} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 84 (3,6,  $[\text{Z} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ).

*Glykosid E (4)*:  $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_{15}$  (712,8); Schmp.:  $187\text{--}192^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +7,63^\circ$  ( $c = 0,488$  MeOH). DC:  $R_f$  0,22 (A). HPLC: R(Glyk. E)/R (Convallatoxin) = 0,71. ZA:  $t_R$  (6-Desoxyallose)/ $t_R$  (Rhamnose) = 1,33;  $t_R$  (Allose)/ $t_R$  (Rhamnose) = 3,05. UV: 217 (4,21). IR: 1780, 1735 (C=O).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $(\text{D}_6$ )DMSO): 6-Desoxytalopyranose: 97,82 (C(1')); 72,44 (C(4')); 70,44 (C(3')); 70,20 (C(2')); 67,60 (C(5')); 17,48 (C(6')). Allose: 101,64 (C(1')); 73,95 (C(5')); 71,28 (C(3')); 70,44 (C(2')); 67,35 (C(4')); 61,35 (C(6')). FD-MS: 751 (50,8,  $[M + \text{K}]^+$ ), 735 (100,0,  $[M + \text{Na}]^+$ ), 723 (17,8,  $[(M + \text{K}) - \text{CO}]^+$ ), 707 (63,7,  $[(M + \text{Na}) - \text{CO}]^+$ ), 689 (7,0,  $[M - \text{CO}]^+$ ), 589 (10,2,  $[(M + \text{K}) - \text{Z}]^+$ ), 573 (17,3,  $[(M + \text{Na}) - \text{Z}]^+$ ), 545 (6,7,  $[(M + \text{Na}) - \text{Z}' - \text{CO}]^+$ ), 527 (3,8,  $[(M + \text{Na}) - \text{Z}' - \text{CO} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 443 (8,3,  $[(M + \text{K}) - \text{Z}' - \text{Z}]^+$ ), 427 (11,9,  $[(M + \text{Na}) - \text{Z}' - \text{Z}]^+$ ), 409 (5,4,  $[(M + \text{Na}) - \text{Z}' - \text{Z} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 399 (5,4,  $[(M + \text{Na}) - \text{Z}' - \text{Z} - \text{CO}]^+$ ), 379 (8,6,  $[M + 2 \text{Na}]^{2+}$ ), 128 (8,6,  $[\text{Z} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 110 (2,7,  $[\text{Z} - 2 \text{H}_2\text{O}]^+$ ). DCI-MS: 733 (6,6), 732 (22,2), 731 (67,7), 730 (100,0), 714 (10,2), 713 (20,0), 712 (4,5), 702 (4,4), 686 (4,4), 569 (11,5), 568 (30,2), 552 (4,0), 551 (11,1), 550 (2,0), 423 (7,5), 422 (26,6), 406 (12,6), 405 (8,0), 404 (5,5).

*Glykosid F (5)*:  $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_{15}$  (712,8); Schmp.:  $201\text{--}205^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +9,35^\circ$  ( $c = 0,871$ , MeOH). DC:  $R_f$  0,2 (A). HPLC: R(Glyk. E)/R (Convallatoxin) = 0,71. ZA:  $t_R$  (6-Desoxytalose)/ $t_R$  (Rhamnose) = 0,88,  $t_R$  (Glyk. F)/ $t_R$  (Rhamnose) = 4,92. UV: 217 (4,19). IR: 1775, 1735, 1710 (C=O).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $(\text{D}_6$ )DMSO): 6-Desoxytalopyranose: 97,82 (C(1')); 72,4 (C(3')); 70,49 (C(5')); 70,31 (C(4')); 67,65 (C(2')); 17,43 (C(6'));  $\beta$ -Glucopyranose: 104,06 (C(5')); 76,50 (C(3')), 7352 (C(2')); 70,13 (C(4')); 61,17 (C(6')).

*Glykosid G1 (7)*:  $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_{10}$  (728,8); Schmp.:  $231\text{--}235^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +8,69^\circ$  ( $c = 0,6207$ , MeOH). DC:  $R_f$  0,17 (A). HPLC: R(Glyk. G1)/R (Convallatoxin) = 0,17, in 10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 1,17$ ; ZA:  $t_R$  (Gulose)/ $t_R$  (Rhamnose) = 2,5. UV: 217 (4,17). IR: 1735, 1720 (C=O).  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\beta$ -Desoxytalopyranose 97,88 (C(1')); 81,4 (C(3')); 70,62 (C(5')); 70,62 (C(4')); 67,89 (C(2')); 17,67 (C(6'));  $\beta$ -D-Gulopyranose: 102,24 (C(1')); 73,59 (C(5')); 71,83 (C(3')); 69,10 (C(2')); 67,89 (C(4')); 60,82 (C(6')). FD-MS: 751 (100,0,  $[M + \text{Na}]^+$ ), 723 (31,5,  $[(M + \text{Na}) - \text{CO}]^+$ ), 589 (9,6,  $[(M + \text{Na}) - \text{Z}]^+$ ), 443 (6,9,  $[(M + \text{Na}) - \text{Z}' - \text{Z}]^+$ ), 387 (12,9,  $[M + 2\text{Na}]^{2+}$ ). DCI-MS: 748 (9,3), 747 (22,2), 746 (44,4), 729 (12,8), 718 (6,6), 585 (16,6), 584 (57,7), 567 (16,6), 566 (11,1); 489 (31,1), 488 (100,0), 472 (15,5), 471 (57,7), 470 (11,1), 438 (37,7), 421 (26,6), 420 (24,4), 410 (10,0), 403 (13,3), 402 (15,5).

*Glykosid G2 (8)*:  $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_{10}$  (728,8); Schmp.:  $215\text{--}218^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25} = 5,62$  ( $c = 0,55$ , MeOH). DC:  $R_f$  0,15 (A). HPLC: R(Glyk. G2)/R (Convallatoxin) = 0,17, in 10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 1,33$ ; ZA:  $t_R$  (6-Desoxyallose)/ $t_R$  (Rhamnose) = 1,33;  $t_R$  (Allose)/ $t_R$  (Rhamnose) = 3,05. UV: 217 (4,14). IR: 1785, 1735, 1720 (C=O).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 6-Desoxyallose: 97,87 (C(1')); 72,52 (C(4')); 70,56 (C(1')); 70,56 (C(2')); 67,52 (C(5')); 17,55 (C(6'));  $\beta$ -D-Allopyranose: 101,7 (C(1')); 74,07 (C(5')); 71,40 (C(3')); 70,56 (C(2')); 67,52 (C(4')); 61,67 (C(6')) FD-MS: 767 (28,4,  $[M + \text{K}]^+$ ), 751 (100,0,  $[M + \text{Na}]^+$ ), 723 (19,7,  $[(M + \text{Na}) - \text{CO}]^+$ ), 589 (6,4,  $[(M + \text{Na}) - \text{Z}]^+$ ), 443 (1,6,  $[(M + \text{Na}) - \text{Z}' - \text{Z}]^+$ ), 387 (10,1,  $[M + 2 \text{Na}]^{2+}$ ). DCI-MS: 748 (12,2), 747 (34,4), 746 (66,6), 730 (12,2), 729 (20,0), 728 (15,5), 718 (22,2), 700 (21,1), 585 (34,4), 584 (100,0), 568 (16,6), 567 (25,5), 566 (11,1), 556 (23,3), 538 (13,3), 438 (55,5), 421 (28,8), 420 (15,5), 410 (20,0).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Loher*, *Icones Boger I*, 55 (1897).
- [2] *H. C. Brill & A. H. Wells*, *Philippine J. Sci.* 12, 169 (1917).
- [3] *A. Galvialo*, *Pharm. J. Pharmacist* 27, 281 (1915).
- [4] *H. Dieterle, H. Leonhardt & K. Dörner*, *Arch. Pharmaz.* 271, 264 (1933).
- [5] *H. Dieterle, H. Leonhardt & K. Dörner*, *Arch. Pharmaz.* 272, 172 (1934).
- [6] *Villegas-Castillo & Espejo-Enriquez* (Manila), Persönliche Mitteilung.
- [7] *H. Wagner, H. Habermeier & G. Wegener*, *Planta Med.* 39, 135 (1980).
- [8] *M. P. Khavé, O. Schindler & T. Reichstein*, *Helv. Chim. Acta* 45, 1534 (1962).
- [9] *P. Mühlradt, E. Weiss & T. Reichstein*, *Helv. Chim. Acta* 47, 2164 (1964).
- [10] *H. Allgeier, E. Weiss & T. Reichstein*, *Helv. Chim. Acta* 50, 431 (1967).
- [11] *W. Kubelka, B. Kopp & K. Jentzsch*, *Pharm. Acta Helv.* 50, 353 (1975).
- [12] *H. Wagner & G. Schwarting*, *Phytochemistry* 16, 715 (1977).
- [13] *J. Hartenstein & G. Satzinger*, *Liebigs Ann. Chem.* (11), 1763 (1974).
- [14] *M. Fetizon & M. Golfier*, *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C* 267, 900 (1968).
- [15] *W. Klyne*, *Biochem. J.* 47, xli (1950).
- [16] *W. A. Jacobs & M. Heidelberger*, *J. Biol. Chem.* 54, 253 (1922).
- [17] *J. S. Brimacombe & A. Husain*, *Carbohydr. Res.* 6, 491 (1968).
- [18] *P. A. Levene & J. Compton*, *J. Biol. Chem.* 116, 169 (1936).
- [19] *H. Lichti & A. v. Wartburg*, *Helv. Chim. Acta* 43, 1666 (1960).
- [20] *K. Tori, H. Ishii, Z. W. Wolkowski, C. Chachaty, M. Sangaré, F. Piriou & G. Lukacs*, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1077.
- [21] *J. A. Hembree, C. J. Chang, J. L. McLaughlin, G. Peck & J. M. Cassady*, *Lloydia* 42, 293 (1979).
- [22] *R. Verpoorte, Phan-Quoc-Kinh & A. B. Svendsen*, *Lloydia* 43, 347 (1980).
- [23] *B. Schenk, P. Junior & M. Wichtl*, *Planta Med.* 40, 1 (1980).
- [24] *K. Bock & C. Pedersen*, *Acta Chem. Scand.*, Ser. B 29, 258 (1975).
- [25] *D. E. Dorman & J. D. Roberts*, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1355 (1970).
- [26] *P. A. J. Gorin*, *Can. J. Chem.* 52, 458 (1974).
- [27] *P. A. J. Gorin & M. Mazurek*, *Can. J. Chem.* 53, 1212 (1975).
- [28] *P. Colson & R. R. King*, *Carbohydr. Res.* 47, 1 (1976).
- [29] *I. F. Makarevich, O. I. Klimenko & D. G. Kolesnikov*, *Khim. Prir. Soedin.* 5, 611 (1974).
- [30] *S. J. Angyal, C. L. Bodkin & F. W. Parrish*, *Aust. J. Chem.* 28, 1541 (1975).
- [31] *P. E. Pfeffer, K. M. Valentine & F. W. Parrish*, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 1265 (1978).
- [32] *R. P. Martin & C. Tamm*, *Helv. Chim. Acta* 42, 696 (1959).
- [33] *C. Juslén, W. Wehrli & T. Reichstein*, *Helv. Chim. Acta* 45, 2285 (1962).
- [34] *M. Reiter*, *Arzneim-Forsch.* 17, 1249 (1967).
- [35] *H. Wagner, K. Flitsch & K. Jurcic*, *Planta Med.* 43, 249 (1981).
- [36] *D. Fengel, M. Przyklenik & G. Wegener*, *Holzforschung* 31, 65 (1977).
- [37] *T. Kartnig & O. Wegschaidler*, *J. Chromatogr.* 61, 375 (1971).
- [38] *H. Huber, F. Blindenbacher, K. Mohr, P. Speiser & T. Reichstein*, *Helv. Chim. Acta* 34, 46 (1951).