

88. Die Konstitution von Cerberosid (Thevetin B), Thevetin A und Peruvosid

Glykoside und Aglykone, 213. Mitteilung¹⁾

von **R. Bloch**, **S. Rangaswami** und **O. Schindler**

(29. I. 60)

Aus den Samen von *Thevetia neriifolia* JUSS. (*Apocynaceae*) haben zuerst CHEN & CHEN²⁾ ein wasserlösliches, herzwirksames Glykosid isoliert, das sie Thevetin nannten. Ein gleiches Kristallinat erhielten auch HELFENBERGER & REICHSTEIN³⁾. Eine spätere papierchromatographische Kontrolle zeigte⁴⁾, dass ein Gemisch von zwei Stoffen vorlag, die sich durch Kristallisation nicht trennen liessen. Durch Chromatographie an Al_2O_3 konnte FRÈREJACQUE⁵⁾ die weniger polare Komponente rein erhalten, doch waren die Verluste beträchtlich. Eine bessere Trennung gelingt nach einem Patent von BOEHRINGER⁶⁾ durch Gegenstromverteilung zwischen Chloroform-Alkohol-(2:1) und Wasser, wobei beide Bestandteile in reinen Kristallen gewonnen wurden^{6a)}. Das stärker polare Glykosid wurde als Thevetin A, das schwächer polare als Thevetin B bezeichnet.

Wir haben die Trennung des «Thevetins» durch Verteilungschromatographie⁷⁾ mit Wasser als ruhender und Benzol-Butanol-Gemischen als fließender Phase durchgeführt. Die beiden Komponenten wurden im Verhältnis ca. 2:1 in papierchromatographisch einheitlichen Kristallen erhalten. Sie waren nach Smp., spez. Drehung, Farbreaktionen und Papierchromatogramm (vgl. Fig.) identisch mit den als Thevetin A und Thevetin B bezeichneten Präparaten⁸⁾. Die weniger polare Komponente (Thevetin B) war ausserdem nach denselben Kriterien auch identisch mit Cerberosid, das von CHEN & STELDT⁹⁾ aus den Samen von *Cerbera odollam* isoliert worden war. Da der Name Cerberosid älter ist, kommt ihm gegenüber Thevetin B die Priorität zu. Wir konnten Cerberosid (I) $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_{18}$ durch eine krist. O-Acetylverbindung (II) charakterisieren. Cerberosid liess sich ferner mit Glucosidase aus *Aspergillus oryzae* zu Glucose und Thevebiosid³⁾ und mit einem aus den Samen von *Cerbera odollam* nach früher gegebener Vorschrift³⁾ bereiteten Fermentpräparat in Glucose und

¹⁾ 212. Mitteilung: R. ZELNIK, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **43**, 593 (1960).

²⁾ K. K. CHEN & A. LING CHEN, *J. biol. Chemistry* **105**, 231 (1934).

³⁾ H. HELFENBERGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **31**, 1470 (1948).

⁴⁾ E. SCHENKER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 680 (1954).

⁵⁾ M. FRÈREJACQUE, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* **246**, 459 (1958).

⁶⁾ C. H. BOEHRINGER SOHN, Ingelheim, Österr. Pat. 195577 (10. II. 1958).

^{6a)} Nach dem franz. Pat. 1166826 (30. Januar 1957) (M. DELALANDE & J. BAISSÉ) lassen sich die beiden Komponenten durch Gegenstromverteilung zwischen NaHSO_3 -Lösung und n-Butanol trennen.

⁷⁾ In der Ausführungsform von H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **36**, 357 (1953).

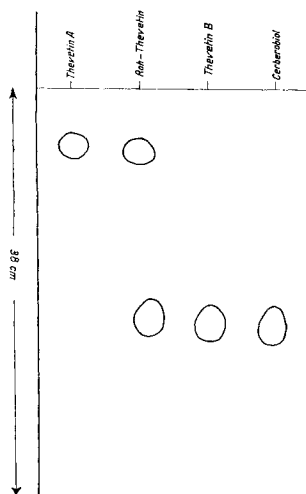
⁸⁾ Wir danken der Fa. C. H. BOEHRINGER SOHN, Ingelheim a/Rh., für die Überlassung von Vergleichsproben.

⁹⁾ K. K. CHEN & F. A. STELDT, *J. Pharmacol. exp. Therap.* **76**, 167 (1942).

Neriifolin (V)¹⁰ spalten. Es besitzt somit die Konstitution I, die früher³⁾ für Thevetin abgeleitet wurde.

Die Analysen von Thevetin A passten auf $C_{42}H_{64-66}O_{19}$; der Stoff war somit um ein Sauerstoffatom reicher als Cerberosid. Damit stimmte die Zusammensetzung der O-Acetylverbindung (IV) $C_{58}H_{80-82}O_{27}$ überein. Fermentative Hydrolyse von Thevetin A mit Strophanthobiase oder dem oben erwähnten Fermentpräparat aus *Cerbera odollam* lieferte ein krist. Monosid VIII, $C_{30}H_{44-46}O_9$. Dieses erwies sich als identisch

Papierchromatographische Kontrolle der Trennung des «Thevetins»



System: n-Butanol-Toluol-(1:1)/Wasser
Dauer: 8 Std. (Front ausgelaufen)

mit Peruvosid, das früher aus den Samen von *Thevetia neriiifolia* Juss. nach Fermentierung isoliert worden war¹¹⁾¹²⁾. Peruvosid zeigte bei 216 m μ die Absorption des Butenolidringes und bei 299 m μ das langwellige Maximum einer Carbonylfunktion; in Übereinstimmung damit bildete VIII ein krist. Semicarbazon¹¹⁾. Bei dieser Carbonylfunktion handelt es sich um eine Aldehydgruppe, da sich durch Oxydation mit CrO_3 eine Carbonsäure bildete, die als krist. Methylester charakterisiert wurde¹³⁾. Ferner war die CH-Schwingung der Aldehydgruppe im IR.-Spektrum durch eine Bande bei 3,75 μ sichtbar. Zur Konstitutionsableitung wurde Peruvosid in 0,5-proz. methanolischer HCl ¹⁴⁾¹⁵⁾ mit 1,3-Propandithiol ins cyclische Mercaptal VII übergeführt, das sich in Kristallen der Zusammensetzung $C_{33}H_{50}O_8S_2$ fassen liess. Entschwefelung dieses Stoffes mit RANEY-Nickel führte zu Neriifolin (V), das in Kristallen isoliert und nach Schmelzpunkt, Misch-Smp., spez. Drehung und vergleichendem Papierchromatogramm (System: Benzol-Chloroform-(7:5)/Formamid) mit einem authentischen Präparat identifiziert wurde. Ebenso erwies sich die daraus bereitete

¹⁰⁾ M. FRÈREJACQUE, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 221, 645 (1945); 225, 695 (1947).

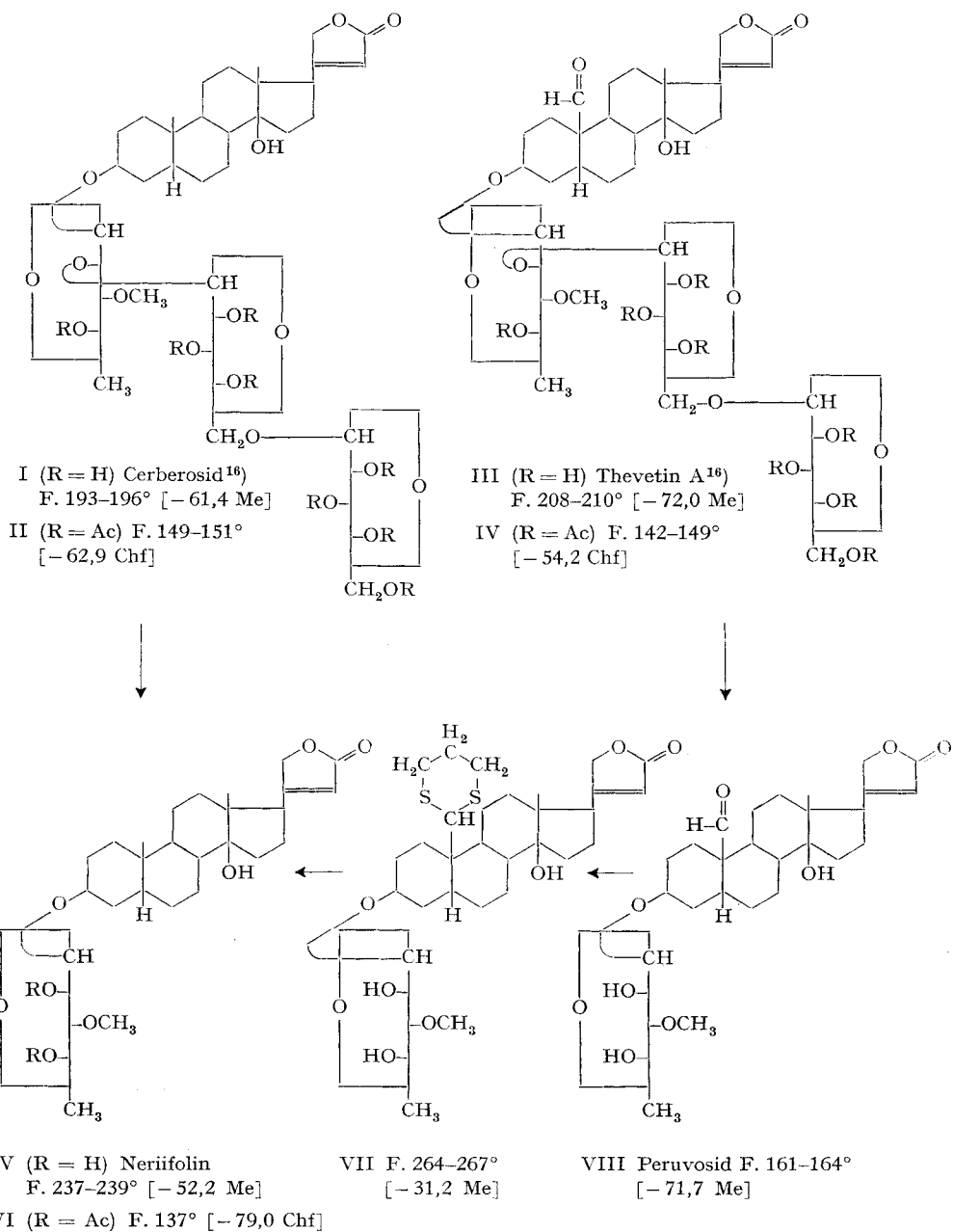
¹¹⁾ S. RANGASWAMI & E. VENKATA RAO, J. Scientific & Industrial Research 17 B, 331 (1958).

¹²⁾ Die früher¹¹⁾ gefundene, um ein O-Atom reichere Formel für Peruvosid beruht wahrscheinlich auf ungenügendem Trocknen zur Analyse.

¹³⁾ S. RANGASWAMI & E. VENKATA RAO, J. Scientific & Industrial Research 18 B, 443 (1959).

¹⁴⁾ A. KATZ, Helv. 41, 1399 (1958).

¹⁵⁾ T. GOLAB, C. H. TRABERT, HERB. JÄGER & T. REICHSTEIN, Helv. 42, 2418 (1959).



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen für Na-Licht an; Abkürzung für Lösungsmittel vgl. Einleitung zum exper. Teil. Ac = CH₃CO.

¹⁶ Die Annahme der Verknüpfung des Gentsibiose-Restes an C-2 der Thevetose ist nicht bewiesen.

O-Acetylverbindung nach Schmelzpunkt, Misch-Smp. und vergleichendem Papierchromatogramm (System: Benzol-Formamid) als identisch mit einer authentischen Probe von Di-O-acetyl-neriifolin (VI).

Damit ist die Struktur und Konfiguration von Peruvosid entsprechend Formel VIII bis auf die Stellung der Oxogruppe bewiesen. Auf Grund von Analogien ist aber kaum zweifelhaft, dass diese sich in 19-Stellung befindet. Peruvosid ist somit das α -L-Thevetosid von Cannogenin¹⁵). Thevetin A ist acetylfrei und gab bei der energischen sauren Hydrolyse ein Zuckergemisch, in dem sich papierchromatographisch Thevetose und Glucose nachweisen liessen. Die Verknüpfung der drei Zucker in Thevetin A ist nicht bewiesen. Es ist aber wahrscheinlich, dass sie gleich ist wie in Cerberosid. In diesem Falle würde Thevetin A die Formel III besitzen.

Nachtrag: Herr Prof. W. KLYNE, Postgraduate Medical School, London, war so freundlich, von Peruvosid die Rotationsdispersionskurve in Methanol aufzunehmen. Diese zeigte einen negativen COTTON-Effekt. Den gleichen Kurvenverlauf zeigt Strophanthidin, während bei 18-Dehydro-tetramethyl-holarrhmin die Kurve wesentlich anders verläuft (vgl. Helv. 41, 250 (1958)). Wir sehen in diesem Befund eine gute Stütze für die Annahme, dass sich die Aldehydgruppe in Peruvosid an C-19 befindet.

Wir danken Herrn Prof. T. REICHSTEIN für sein Interesse an dieser Arbeit und die Förderung des Kontaktes zwischen unsern Arbeitsgruppen in Waltair und Basel. Herrn Prof. R. SIGNER, Bern, danken wir bestens für seine Mithilfe bei der Trennung des Roh-Thevetins durch multiplikative Verteilung, worüber er getrennt berichten wird.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze in verwendeter Ausführungsform bis $200^\circ \pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform-Äther-(1:3), Waschen mit 2N HCl; 2N Na_2CO_3 -Lösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen, zuletzt im Vakuum. Zur Adsorptionschromatographie nach dem Durchlaufverfahren¹⁷) diente Al_2O_3 , das bei 180–190° aktiviert war. Substanzproben zur Drehungsbestimmung und zur Aufnahme der UV.-Spektren wurden 1 Std. bei 60–70°/0,02 Torr getrocknet. Alle Verhältniszahlen bedeuten Verhältnisse von Volumina. Die Papierchromatogramme wurden nach früher gegebenen Vorschriften¹⁸) durchgeführt. Es gelten die folgenden Abkürzungen: Ac = CH_3CO , Ae = Diäthyläther, Al = 95-proz. Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Bu = n-Butanol, Chf = Chloroform, Fmd = Formamid, Me = Methylalkohol, Py = Pyridin, To = Toluol, W = Wasser, Fr = Fraktion, ML = eingedampfte Mutterlauge, Pchr = Papierchromatographie und Papierchromatogramme.

Verteilungschromatographie von Roh-Thevetin aus Thevetia neriifolia. 3,5 g Roh-Thevetin, Smp. 180–183°, aus *Thevetia neriifolia*, wurden in 60 ml W und 30 ml Me gelöst, mit 60 g gereinigtem, trockenem Kieselgur (Hyflo-Super-Cel) homogen vermischt und durch Erwärmen im Vakuum das Me abdestilliert. Diese Mischung wurde auf eine Säule, bereitet aus 1,5 kg Kieselgur-Wasser-(1:1), gebracht. Als Eluiermittel dienten Be-Bu-Gemische, die zu 85% mit W gesättigt waren. Die Fliessgeschwindigkeit betrug 35 ml pro Std. Es wurden Fr zu 200 ml aufgefangen; Temperatur 20–26°. Die erhaltenen Fr sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

¹*Cerberosid (Thevetin B).* Die aus den Fr 9–17 (Tab.) erhaltenen Kristalle wurden aus W umkristallisiert: Smp. 197–201°; $[\alpha]_D^{24} = -61,4^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,50$ in Me). Sie waren nach Smp., Misch-Smp. und vergleichendem Pchr identisch mit authentischen Proben von Thevetin B⁸) und Cerberosid⁹). Zur Analyse wurde 75 Std. bei 100°/0,01 Torr über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_{18}$ (858,95) Ber. C 58,73 H 7,75% Gef. C 58,53 H 7,76%

¹⁷) T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Discuss. Faraday Soc. 7, 305 (1949).

¹⁸) O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 34, 108 (1951).

Verteilungschromatographie von krist. Roh-Thevetin aus *Thevetia nerifolia*

Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand			
		roh		Kristalle	
		Menge in mg	Pchr	Smp. aus W	Menge in mg
1-5	Be-Bu-(65:35) . .	33	KEDDE: negativ	amorph	
6-8	Be-Bu-(65:35) . .	115	B	amorph	
9-17	Be-Bu-(65:35) . .	1871	B	193-199°	1745
18-27	Be-Bu-(65:35) . .	236	B	amorph	
28-29	Be-Bu-(65:35) . .	47	B	amorph	
30-35	Be-Bu-(20:80) . .	106	A, B	amorph	
36-37	Be-Bu-(20:80) . .	906	A	207-210°	734
38-40	Be-Bu-(20:80) . .	128	A	amorph	
41-47	Be-Bu-(20:80) . .	50	KEDDE: negativ	amorph	
48-60	Bu	110	negativ	amorph	

Lactontitration: 21,20 mg verbrauchten 0,236 ml 0,1N KOH; gef. Äquivalentgewicht: 895; ber. $C_{42}H_{66}O_{18}$: 858,95. Die Subst. war acetylfrei.

Acetylierung. 51 mg Cerberosid, Smp. 197-201°, wurden in 1,0 ml Py und 0,7 ml $(Ac)_2O$ gelöst und 72 Std. auf 32° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 86 mg Acetylierungsprodukt, das aus Me-Ae bei -15° 60 mg farblose, sehr kleine Nadeln, Smp. 141-146°, lieferte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Me-Ae bei -15° stieg der Smp. auf 145-149°; $[\alpha]_D^{24} = -56,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,37$ in Chf). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 100°/0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{58}H_{82}O_{26}$ (1195,24) Ber. C 58,27 H 6,92% Gef. C 57,58 H 6,91%

Fermentierung mit Glucosidase aus Aspergillus oryzae. 100 mg Cerberosid Smp. 197-202° wurden in 45 ml W gelöst, mit 110 mg Pilzamyase in 15 ml W versetzt, mit To überschichtet und 12 Tage auf 37° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde 4mal mit je 50 ml Chf ausgeschüttelt, gewaschen mit je 5 ml W, 2N Na_2CO_3 -Lösung und noch einmal W, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft; Rückstand 81 mg. Anschliessend wurde 4mal mit Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Die gleich gewaschenen und getrockneten Auszüge gaben 14 mg Rückstand, welcher nur schwache KEDDE-Reaktion zeigte.

Der Chf-Auszug gab durch Kristallisation aus 1 ml W 48 mg Klötze Smp. 217-222-(228°); nach dem Umkristallisieren aus 0,6 ml W stieg der Smp. auf 228-233°; $[\alpha]_D^{22} = -62,1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 3,57$ in Me); nach Pchr im System To-Bu-(4:1)/W, Front, identisch mit einer authentischen Probe von Thevebiosid ($R_F = 0,42$).

Fermentierung mit Fermentgemisch aus den Samen von Cerbera odollam. 72 mg Cerberosid, Smp. 192-199°, wurden in 10 ml W gelöst, mit 88 mg *Cerbera-odollam*-Enzym in 1 ml W versetzt, mit 0,2 ml To überschichtet und 9 Tage auf 37° erwärmt. Hierauf wurden 50 ml Alk zugesetzt und der dabei ausgefallene flockige Niederschlag durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Super-Cel) gedichtetes Filter abgenutscht. Das klare Filtrat wurde im Vakuum auf 10 ml eingengt und 5mal mit Chf ausgeschüttelt. Die mit W, 10-proz. $KHCO_3$ -Lösung und W gewaschenen Auszüge gaben nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 16 mg Chf-Extrakt. 8 weitere, analog ausgeführte Ausschüttelungen mit Chf-Alk-(2:1) gaben 44 mg Chf-Alk-(2:1)-lösliche Anteile. Der Chloroform-Extrakt wurde an 1,0 g Al_2O_3 chromatographiert. Aus den mit Be-Chf-(20:80) erhaltenen Eluat (12 mg) wurden 7 mg Blättchen, Smp. 240-243°, erhalten; $[\alpha]_D^{25} = -43,7^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,69$ in Me); nach Misch-Smp. und vergleichendem Papierchromatogramm (System Be-Chf-(7:5)/Fmd; Front) identisch mit Neriifolin (V).

Thevetin A. Die aus den Fr 36-37 (Tab.) erhaltenen Kristalle wurden 2mal aus W umkristallisiert: farblose Nadeln, Smp. 208-210°; $[\alpha]_D^{24} = -72,0^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,48$ in Me); $-71,8^\circ \pm 2^\circ$

($c = 1,20$ in Me). Zur Analyse wurde 11 Std. bei $100^\circ/0,01$ Torr über P_2O_5 bis zur Gewichts-konstanz getrocknet.

$C_{42}H_{66}O_{19}$ (874,95)	Ber. C 57,66	H 7,60	OCH_3 3,54%
$C_{42}H_{64}O_{19}$ (872,93)	Ber. „ 57,78	„ 7,39	„ 3,56%
	Gef. „ 57,85	„ 7,80	„ 3,72%

17,844 mg verbrauchten bei der Lactontitration 0,200 ml 0,1N KOH; gef. Äquivalentgewicht: 892. Bei der Bestimmung wurde keine leichtflüchtige Säure gebildet, die Substanz ist also acetylfrei. Misch-Smp. mit einer authentischen Probe von Thevetin A ohne Depression.

Acetylierung. 53 mg Thevetin A (Kristalle II. Qual., Smp. $200-205^\circ$) wurden in 1,0 ml Py und 1,0 ml $(Ac)_2O$ gelöst und 72 Std. auf 37° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 78 mg neutrales Rohprodukt, das aus Me-Ae bei -15° 35 mg farblose Nadeln, Smp. $142-150^\circ$, gab. Diese wurden noch 2mal aus Me-Ae umkristallisiert: Smp. $143-149^\circ$; $[\alpha]_D^{26} = -54,2^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,86$ in Chf). Zur Analyse wurde 6 Std. bei $100^\circ/0,01$ Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{58}H_{80}O_{27}$ (1209,22)	Ber. C 57,61	H 6,67%	
$C_{58}H_{82}O_{27}$ (1211,24)	Ber. „ 57,51	„ 6,83%	
	Gef. C 57,23	H 6,80%	

Fermentierung mit Fermentgemisch aus Cerbera-odollam-Samen zu Peruvosid (VIII). 150 mg Thevetin A, Smp. $207-210^\circ$, wurden in 21 ml W gelöst und mit der Lösung von 500 mg Fermentgemisch in 5 ml W versetzt. Nach Übersichten mit 0,2 ml To wurde 12 Tage auf 37° erwärmt. Die trübe Lösung wurde mit 200 ml Alk versetzt, der dabei ausgefallene, flockige Niederschlag durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Super-Cel) gedichtetes Filter abfiltriert und der Niederschlag mehrere Male mit Alk nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum auf 10 ml eingengt und die wässrige Lösung 5mal mit je 50 ml Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Lösungen wurden mit je 10 ml W, 10-proz. $KHCO_3$ -Lösung (2mal) und W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; Rückstand 98 mg. Anschliessend wurde 5mal mit je 50 ml Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Die gleich gewaschenen und getrockneten Auszüge gaben 0,5 mg Rückstand, der nicht untersucht wurde.

Der Rückstand der Chf-Lösung gab aus Me-Ae 55 mg Spiesse, Smp. $160-170^\circ$; nach dem Umkrist. aus An-Ae, Smp. $157-162^\circ$ (Blasenbildung). $[\alpha]_D^{22} = -71,7^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,54$ in Me).

$C_{30}H_{46}O_9$ (550,67)	Ber. C 65,43	H 8,42	OCH_3 5,63%
$C_{30}H_{44}O_9$ (548,65)	Ber. „ 65,67	„ 8,08	„ 5,66%
	Gef. „ 65,20	„ 8,40	„ 5,83%

Eine authentische Probe von Peruvosid aus *Thevetia nerifolia* schmolz unter den gleichen Bedingungen bei $155-163^\circ$; bei weiterem Erwärmen erstarrten ca. 5%, die dann bei $228-232^\circ$ schmolzen; Misch-Smp. $153-164^\circ$. Vergleich im Pchr-System Chf/Fmd (Front): beide Präparate zeigten $R_F = 0,659$ ($R_M = +0,285$); Periplogenin zeigt unter den gleichen Bedingungen $R_F = 0,690$.

Fermentierung mit Strophanthobiase. 150 mg Thevetin A, Smp. $207-212^\circ$, wurden in 26 ml W gelöst, mit 409 mg Strophanthobiase in 8 ml W versetzt und nach dem Übersichten mit 0,2 ml To 12 Tage auf 37° erwärmt. Die gleiche wie bei der vorstehenden Fermentierung beschriebene Aufarbeitung gab 132 mg Chf-lösliche und 12 mg Chf-Alk-(2:1)-lösliche Anteile. Der Chf-Extrakt gab aus Me-Ae 39 mg Spiesse, Smp. $158-163^\circ$; nach dem Umkristallisieren aus An-Ae stieg der Smp. auf $160-164^\circ$; $[\alpha]_D^{23} = -69,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,30$ in Me); nach Pchr (System Chf/Fmd, Front) und Misch-Smp. ist das Präparat identisch mit dem durch Thevetinase-Fermentierung erhaltenen Produkt. – Durch Chromatographie der Mutterlaugen an Al_2O_3 liessen sich aus den mit Chf eluierten Fr (51 mg) noch 26 mg Kristalle, Smp. $158-160^\circ$, erhalten.

Reaktion von Peruvosid (VIII) mit 1,3-Propandithiol zum Thioketal VII. 62 mg Peruvosid (VIII), Smp. $160-163^\circ$, wurden in 3,0 ml 0,5-proz. methanolischer HCl gelöst, mit 1,2 ml Propandithiol versetzt und 24 Std. bei 20° verschlossen stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand an 3,0 g Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fr dienten je 6 ml Lösungsmittel. Aus den mit Be-Chf-(1:1) und Be-Chf-(2:8) abgelösten Fr (42 mg) wurden aus An-Ae insgesamt 37 mg farblose Prismen Smp. $265-268^\circ$ erhalten (zuweilen wurde auch eine Form mit Smp. $207-209^\circ$ erhalten); $[\alpha]_D^{26} = -30,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,267$ in Me). Zur Analyse wurde 6 Std. bei $100^\circ/0,01$ Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{33}H_{50}O_8S_2$ (638,85)	Ber. C 62,04	H 7,89	S 10,04%	Gef. C 62,23	H 8,15	S 9,98%
-------------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	---------

In einem zweiten Ansatz wurden 100 mg Peruvosid (VIII), Smp. 160–163°, in 5 ml 0,5-proz. methanolischer HCl gelöst, mit 1,1 ml 1,3-Propandithiol versetzt und 27 Std. bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Chf aufgenommen. Die Chf-Lösung wurde 3mal mit 10-proz. KHCO₃-Lösung und 2mal mit W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft; Rückstand 204 mg. Dieser gab aus An-Ae 97 mg VII, Smp. 258 bis 262°.

Reduktive Entschwefelung des Thioketals VII zu Neriifolin (V). 75 mg Thioketal VII wurden in 2 ml Feinsprit verflüssigt und mit 2 ml einer Suspension von RANEY-Nickel¹⁹⁾ in Alk auf der Maschine geschüttelt. Nach je 2 Std. wurden kleine Proben der Lösung entnommen, durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Super-Cel) gedichtetes Filter abgenutscht und eingedampft. Der Rückstand wurde im Pchr (System Be-Chf-(7:5)/Fmd) auf gebildetes Neriifolin geprüft. Nach insgesamt 11½ Std. Reaktionsdauer wurde die Lösung durch Kieselgur (Hyflo-Super-Cel) abgenutscht. Der Rückstand des eingedampften Filtrates wurde in Chf aufgenommen, gewaschen mit 10-proz. KHCO₃-Lösung und W, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft; Rückstand 64 mg. Diese wurden an 3,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Zum Eluieren jeder Fr dienten je 6 ml Lösungsmittel. Die ersten mit Be-Chf-(6:4) abgelösten Fr (17 mg) gaben aus An-Ae 12 mg Thioketal VII, Smp. 264–267°; $[\alpha]_D^{25} = -31,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,190$ in Me). Die ML und Kristalle aller übrigen Fr wurden vereinigt (33 mg) und erneut mit RANEY-Nickel-Suspension in Alk geschüttelt. Nach 4 Std. wurde gleich wie oben beschrieben aufgearbeitet. Der neutrale Rückstand (30 mg) wurde an 1,2 g Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fr dienten je 3 ml Lösungsmittel. Die mit Be-Chf-(7:3); Be-Chf-(4:6) und Be-Chf-(2:8) abgelösten Fr (7,5 mg) gaben aus Ae 6 mg Kristalle, Smp. 148–155°/230–235°; Mischprobe mit Neriifolin vom Smp. 237–239°: 231–235° (ohne Depression); $[\alpha]_D^{25} = -41,3^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,576$ in Me). Im Pchr (System Be-Chf-(7:5)/Fmd) einheitlich: Laufstrecke gleich wie Neriifolin.

Die Kristalle wurden in 0,3 ml Py und 0,2 ml (Ac)₂O gelöst und 24 Std. auf 38° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 5 mg neutrales Rohprodukt. Dieses gab aus Ae 3 mg flache Plättchen, Smp. 138–144°; Mischprobe mit Di-O-acetyl-neriifolin (VI) ohne Depr.; auch nach Pchr (System Be/Fmd) waren die beiden Produkte identisch.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Trennung von Roh-Thevetin in die reinen Komponenten Cerberosid (Thevetin B) und Thevetin A durch Verteilungschromatographie beschrieben. Die Konstitution I von Cerberosid folgt aus der Überführung in Thevebiosid und in Neriifolin (V) mit Pilzamylase bzw. einem Fermentpräparat aus den Samen von *Cerbera odollam*. Thevetin A (III) geht durch Einwirkung von Strophanthobiase oder dem erwähnten Fermentpräparat aus *Cerbera odollam* in Peruvosid (VIII) über. Das letztere stellt das α -L-Thevetosid von Cannogenin dar. Durch Reaktion mit 1,3-Propandithiol wurde das cyclische Thioketal VII gebildet, welches durch katalytische Entschwefelung mit RANEY-Nickel in Neriifolin (V) überging.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel
Pharmaceutical Laboratories Andhra University, Waltair (Indien)

¹⁹⁾ Hergestellt nach Organic Synthesis 27, 15 (1941).