

untersucht und zahlreiche Faktoren mit gleicher Wirkung gefunden haben, müssen wir feststellen, daß Colchicin und Derivate von den rein organischen Stoffen die wirksamsten sind, die allen bisher untersuchten synthetischen und natürlich vorkommenden Stoffen quantitativ an Wirksamkeit voraus sind. Es ist denkbar, daß die weitere analytische Untersuchung des Colchicins die synthetischen Versuche zur Darstellung von Mitosegiften auch auf neue Wege leiten wird.

Nachtrag bei der Korrektur (31. XII. 1947)

Verhalten gegen Benzopersäure: Dr. H. Fernholz⁵³) hat im Rahmen seiner Arbeiten die Beobachtung gemacht, daß Colchicin in Übereinstimmung mit Bursian¹⁵) bei Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel gegen Benzopersäure beständig ist, in benzolischer Lösung jedoch 6 Atome Sauerstoff aufnimmt. Der Sauerstoff-Verbrauch rührt jedoch nicht von der Bildung von Oxyden her, sondern von einer Aufspaltung der methoxy-haltigen Ringe. Diese Reaktionsweise der Benzopersäure wurde an einer Reihe von Phenoläthern modellmäßig geprüft. Es gelang, den N-Acetylcolchinolmethyläther unter Ver-

⁵³) Tagung der Ges. dtsh. Chemiker in der brit. Zone in Bonn, demnächst in dieser Ztschr.

brauch von 8 Atomen Sauerstoff zu einer Tetracarbonsäure zu oxydieren, in der die Ringe A und C aufgespalten sind. Diese Substanz wird zur Klärung der Größe des Ringes B von Bedeutung sein.

Synthese des 3,4,5,6-Dibenzocycloheptatriens-1,3,5: Inzwischen haben J. W. Cook, G. T. Dickson und J. D. Loudon⁵⁴) die Synthese dieser Verbindung auf dem gleichen Wege wie H. Wichmann⁴⁴) beschrieben. Die Arbeit der englischen Autoren ist am 13. IX. 1946 zum Druck gegeben; zu diesem Zeitpunkt hatten wir die Verbindung noch nicht in den Händen.

Umlagerung mit Alkali: Dr. J. Ch. Salfeld⁵³) hat inzwischen die durch Umlagerung mit Alkali aus Colchicin entstehende Säure oxydativ abgebaut, wobei Trimellithsäure gefaßt wurde. Die oben angegebene Bildungsmöglichkeit der Säure $C_{12}H_{10}O_6N$ würde beim oxydativen Abbau Hemimellithsäure erwarten lassen. Diese vermutete Reaktionsfolge kann also nicht zutreffen. Die einfachste Erklärung der Bildung der Säure besteht in der Annahme einer Cannizzaro-Reaktion zwischen der Carbonyl- und der Aldenol-Gruppe der Windaus'schen Formel zu einer Oxyssäure, die sich durch Wasserabspaltung zu einer aromatischen Carbonsäure stabilisiert, aus der durch Oxydation die Trimellithsäure hervorgehen kann.

Eingeg. am 3. Juli 1947 [A 55].

⁵⁴) J. Chem. Soc. [London] 1947, 746.

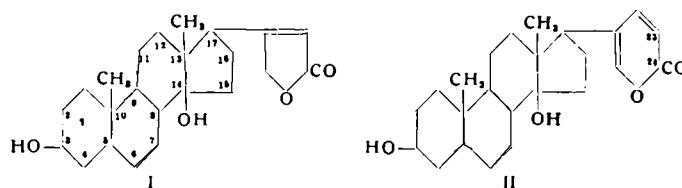
Die pflanzlichen Herzgifte

Von Dozent Dr. RUDOLF TSCHESCHE, Chemisches Staatsinstitut u. Stationslaboratorium der Kinderklinik Hamburg-Eppendorf

Im Jahre 1934 wurde das erste Mal zusammenfassend über dieses Teilgebiet der Steroidforschung in dieser Zeitschrift berichtet¹). Bekanntlich sind die pflanzlichen Herzgifte Glykoside, die sich aus einem Aglykon und ein oder mehreren Zuckern aufbauen. Damals war es gelungen, die schon 1915 von Windaus²) geäußerte Vermutung, daß die Herzgiftaglykone den Sterinen und Gallensäuren nahe verwandt seien, durch Überführung eines Vertreters, nämlich des Uzariogenins in ein Gallensäurederivat exakt zu beweisen³). In ähnlicher Weise gelangte Jacobs⁴) für das Digitoxigenin zu dem gleichen Ergebnis, später wurde von A. Stoll⁵) der Beweis auch für das Aglykon des Scillarens geführt. Durch chemische Verknüpfung der Mehrzahl der anderen bekannten Aglykone untereinander und mit den eben erwähnten wurde diese Feststellung auch für die anderen zwingend^{6a}). Seit dieser Zeit ist nun das Gebiet weiter ausgebaut, die Zahl der in reiner Form isolierten Glykoside bedeutend vermehrt und auch unsere Kenntnisse der feineren konstitutionellen Einzelheiten sind vertieft worden^{6a}).

Die Herzgifte lassen sich nach der Natur des Aglykons in zwei große Gruppen einteilen, je nachdem dieses 23 oder 24 Kohlenstoff-Atome enthält (Tabelle 1). Die erste Gruppe trägt an dem Vierringsystem der Steroide einen einfach ungesättigten Lacton-Fünfring, in dem die Doppelbindung in α, β -Stellung zur Carboxylgruppe steht. Die Vertreter dieses Typs geben die sogenannte Legal-Reaktion, eine Rottfärbung mit Nitroprussid-Natrium und Alkali und den Baljet-Test mit alkalischer Pikrinsäure-Lösung. Die andere Gruppe mit 24 C-Atomen trägt an C_{17} einen zweifach ungesättigten Lacton-Sechsring und gibt die eben erwähnten Reaktionen nicht. Von diesem Typ leiten sich auch die Krötengifte^{6b}) ab. Die beiden Gruppen werden durch die Formeln I und II wiedergegeben. In allen Aglykonen findet sich eine sekundäre Hydroxyl-Gruppe an C_3 , welche die Verknüpfung mit den Zuckern vermittelt und eine tertiäre an C_{14} . Darüber hinaus unterscheiden sich die

einzelnen Vertreter entweder durch die sterischen Verhältnisse an C_3 oder C_5 , zusätzliche Hydroxyl-Gruppen, eine Aldehyd-Gruppe an C_{10} statt eines Methyls oder auch durch eine weitere Doppelbindung im Ringsystem. In der folgenden Tabelle sind die bisher



bekanntesten Aglykone und die Stellung der Substituenten in ihnen aufgeführt; es finden sich Angaben über die sterischen Verhältnisse, soweit diese bekannt sind. Diejenigen Aglykone, die nicht als solche, sondern nur in Form ihrer Anhydroverbindungen bisher gefaßt werden konnten, weil die Glykoside schwer spaltbar sind, sind in Klammern gesetzt. Bei der Hydrolyse tritt Verlust der Hydroxyl-Gruppe an C_{14} als Wasser unter Ausbildung einer neuen Doppelbindung ein. Ebenso stehen solche Aglykone in Klammern, deren Konstitution aus anderen Abwandlungsprodukten abgeleitet werden mußte.

Wie ein Blick auf die Tabelle lehrt, sind bis auf die von Calotropis procera alle Herzgifte Glykoside^{21a, *}) (Vgl. Tab. 2). Unter den Zuckern finden sich eine Reihe von Vertretern, die bisher nur hier in der Natur beobachtet worden sind, so die Digitoxose, die Cymarose, die Oleandrose, die Sarmentose, die Digitalose, die Cerberose und die Antiarose. Von diesen sind die vier zuerst genannten 2-Desoxyzucker und zwar bis auf die Digitoxose Methyläther davon. Die Konstitution der Digitoxose (Formel III) wurde von Micheel^{22, 22a}) bestimmt, die Cymarose^{22b}) ist der 3-Methyläther davon, während die Konfiguration der Oleandrose und Sarmentose nicht bekannt sind. Die Digitalose wurde von O. T. Schmid und Mitarb.^{22, 22a}) aufgeklärt, sie hat die Formel IV und ist eine d-Galaktomethyllose. Ein ähnlicher Zucker dürfte auch die Antiarose und die Cerberose sein.

*) Fußnote 7 bis 21 vgl. Tabelle 2, S. 225.

¹) R. Tschesche, diese Ztschr. 47, 729 [1934].

²) Ber. dtsh. chem. Ges. 48, 202 [1915].

³) R. Tschesche, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 229, 219; Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 7 [1935].

⁴) W. A. Jacobs u. R. C. Elderfield, Science 80, 434 [1934].

⁵) A. Stoll, A. Hofmann u. A. Helfenstein, Helv. chim. Acta 18, 644 [1935].

^{6a}) Inzwischen ist weiter das Digoxigenin durch H. W. Mason und W. Hoehn J. Amer. chem. Soc. 60, 2834 [1938], 61, 1614, [1939] zu 3 α ,12 α -Dioxy-aetiocholanolensäure abgebaut worden. F. Hunziker und T. Reichstein, Helv. chim. Acta 28, 1472 [1945], haben aus Digitoxigenin 3 β -Oxy-aetiocholanolensäure gewonnen. Ferner hat K. Meyer, Helv. chim. Acta 29, 1581 [1946], Gitoxigenin in 3 β -Acetoxy-aetiocholenol(16)-säureester verwandelt können.

^{6b}) In die Literaturzusammenstellung sind in wesentlichen nur die neueren Arbeiten seit 1934 aufgenommen worden, bei den älteren Arbeiten sei auf die Zusammenfassungen von W. A. Jacobs, Physiologic. Rev. 13, 222 [1933], R. C. Elderfield, ebenda 17, 187 [1936], A. Stoll: The Cardiac Glykosides, Pharmaceut. Press London 1937 u. R. Tschesche, Ergebn. Physiol. Biol. Chem. Exp. Pharmacol. 38, 31 [1936] hingewiesen.

^{6b}) Vgl. Behringer, Die Krötengifte; diese Ztschr. 36, 83, 105 [1943].

^{21a}) Zur Isolierung der Glykoside haben T. Reichstein und Mitarb. 6d—h) ein sehr bemerkenswertes Reinigungsverfahren in der adsorptiven Trennung der Acetyl-Derivate an der Aluminiumoxyd-Säule entwickelt. Aus den kristallisierten Acetyl-Derivaten werden die Acetyle durch Behandlung mit Kaliumbicarbonat wieder entfernt.

²²) F. Micheel, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 346 [1930].

^{22a}) Ueber eine neue Synthese der Digitoxose siehe M. Gut u. D. A. Prins, Helv. Chim. Acta 30, 1223 [1947] und B. Iselin u. T. Reichstein, ebenda 27, 1203 [1944].

^{22b}) Zur Synthese der Cymarose vgl. D. A. Prins, Helv. Chim. Acta 29, 378 [1946].

²³) O. T. Schmidt, W. Mayer u. A. Distelmaier, Liebigs Ann. Chem. 555, 26 [1943].

^{22a}) Zur Synthese der Digitalose vgl. O. T. Schmidt u. E. Wernicke, Liebigs Ann. Chem. 558, 70 [1947].

Tabelle 1
Tabelle der Herzgiftaglykone
Aglykone mit 23 C-Atomen:

Namen	Formel	OH an C ₃	OH an C ₄	weit. OH-Grup.	HCO-Grup.	Doppelbdg.	Ring A und B
Digitoxigenin	C ₂₃ H ₃₄ O ₄	OH β	OH				cis
(Thevetigenin)	C ₂₃ H ₃₄ O ₄	OH β	OH				cis
(Uzaringenin)	C ₂₃ H ₃₄ O ₄	OH β	OH		(identisch mit Digitoxigenin?)		trans
(Cerberigenin)	C ₂₃ H ₃₄ O ₄	OH β	OH				cis
Gitoxigenin	C ₂₃ H ₃₄ O ₅	OH β	OH	OH an C ₁₀			cis
Digoxigenin	C ₂₃ H ₃₄ O ₅	OH α	OH	OH an C _{12α}			cis
Sarmentogenin	C ₂₃ H ₃₄ O ₅	OH	OH	OH an C ₁₁ (?)			cis
Periplogenin	C ₂₃ H ₃₄ O ₅	OH	OH	OH an C ₃			cis
Adynerigenin	C ₂₃ H ₃₂ O ₅	OH	OH			von C ₅ -C ₆ von C _x -C _x	cis
Neriantogenin	C ₂₃ H ₃₂ O ₅	OH β	OH	OH an C _x			cis
Strophanthidin	C ₂₃ H ₃₂ O ₅	OH	OH	OH an C ₅	HCO an C ₁₀		cis
Strophanthidol	C ₂₃ H ₃₄ O ₅	OH	OH	OH an C ₄	CH ₂ OH an C ₁₀		cis
Adonitoxigenin	C ₂₃ H ₃₂ O ₅	OH	OH	OH an C _x	HCO an C ₁₀		?
Sarmentosigenin	C ₂₃ H ₃₂ O ₅	?	?	?	?		?
(Antiarigenin)	C ₂₃ H ₃₂ O ₇	OH	OH	OH an C und C _x	HCO an C ₁₀		?
(Calotropagenin)	C ₂₃ H ₃₄ O ₇	OH	OH	OH an C _x , C _x und C _x			?
Ouabagenin	C ₂₃ H ₃₄ O ₈	OH	OH	OH an C _x , C _x und C _x	H ₂ COH an C ₁₀		?
Aglykone mit 24 C-Atomen:							
(Aglykon des Scillaren-A)	C ₂₄ H ₃₂ O ₄	OH β	OH			von C ₅ -C ₆	?
(Aglykon des Scillarosids)	C ₂₄ H ₃₂ O ₄	OH	OH	OH an C ₁₂	acetyl. Enol an C ₁₂	von C _x -C _x	?
Aglykon des Hellebrins	C ₂₄ H ₃₂ O ₄	OH	OH	OH an C ₄	HCO an C ₁₀		?

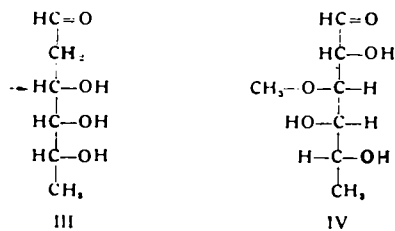
Tabelle 2

Tabelle der Glykoside (v. gesicherter chem. Zusammensetzung)

Die Angaben über die Wirksamkeit sind nur größenordnungsmäßig vergleichbar, da die Werte von verschiedenen Autoren stammen und die Auswertungsmethode mit einer großen Fehlerbreite behaftet ist. Die meisten Bestimmungen sind den Arbeiten von K. K. Chen entnommen, der sich große Verdienste um diese Auswertungen erworben hat.

Name	Formel	Herkunft	vorhandene Zucker	Katz.-Einh. mg/Kg
Digitoxigeninglykoside:				
Digitoxigenin	C ₄₉ H ₇₆ O ₁₉	Digitalis lanata	3 Digitoxose, 1 Glukose, 1 Essigsäure	0,36
Purpureaglykosid-A	C ₄₇ H ₇₄ O ₁₈	Digitalis purpurea	3 Digitoxose, 1 Glukose	0,47
Digitoxin	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₅	Digitalis purpurea	3 Digitoxose, 1 Essigsäure	0,33
Acetyl-digitoxin	C ₄₃ H ₆₈ O ₁₆	Digitalis lanata	3 Digitoxose, 1 Essigsäure	
Somalin ¹⁾	C ₃₀ H ₄₆ O ₇	Adenium somalense	1 Cymarose	
Thevetigeninglykosid:				
Thevetin ²⁾	C ₄₂ H ₆₆ O ₁₀	Thevetia nerifolia	Methylätherzucker vom Typ d. Digitalose, 2 Glukose	0,89
Uzaringeninglykosid:				
Uzarin	C ₂₈ H ₄₂ O ₁₁	Gomphocarpus-Arten	2 Glukose	ca. 4,59
Cerberigeninglykosid:				
Cerberin ³⁾	C ₂₃ H ₃₄ O ₅	Cerbera odollam	1 Cerberose	
Gitoxigeninglykoside:				
Digitoxin	C ₄₉ H ₇₆ O ₂₀	Digitalis lanata	3 Digitoxose, 1 Glukose, 1 Essigsäure	0,39
Purpureaglykosid-B	C ₄₇ H ₇₄ O ₁₉	Digitalis purpurea	3 Digitoxose, 1 Glukose	0,55
Acetyl-gitoxin	C ₄₃ H ₆₈ O ₁₆	Digitalis lanata	3 Digitoxose, 1 Essigsäure	
Gitoxin	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₅	Digitalis purpurea	3 Digitoxose	0,59
Digitalinum verum	C ₃₈ H ₅₈ O ₁₄	Digitalis purpurea	1 Digitalose, 1 Glukose	0,97
Gitalin	C ₃₃ H ₅₀ O ₁₂	Digitalis purpurea	2 Digitoxose	0,53
Oleandrin ¹⁰⁾	C ₃₂ H ₄₈ O ₉	Nerium oleander	1 Oleandrose, 1 Essigsäure	0,20
Desacetyl-oleandrin ¹⁰⁾	C ₃₀ H ₄₆ O ₈	Nerium oleander	1 Oleandrose	0,30
Digoxigeninglykoside:				
Digitoxin	C ₄₉ H ₇₆ O ₂₀	Digitalis lanata	3 Digitoxose, 1 Glukose, 1 Essigsäure	0,23
Digoxin	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₅	Digitalis lanata	3 Digitoxose	0,23
Acetyldigoxin ⁶⁾	C ₄₃ H ₆₈ O ₁₆	Digitalis orientalis und lanata	3 Digitoxose, 1 Essigsäure	
Sarmentogeninglykosid:				
Sarmentocymarin	C ₃₀ H ₄₆ O ₈	Strophanthus sarmentosus	1 Sarmentose	0,20
Periplogeninglykoside:				
Periplocin ¹¹⁾	C ₃₄ H ₅₆ O ₁₃	Periploca graeca	1 Cymarose, 1 Glukose	0,12
Periplocymarin	C ₃₀ H ₄₆ O ₉	Periploca graeca	1 Cymarose	0,16
Emicymarin ¹²⁾	C ₃₀ H ₄₆ O ₈	Strophanthus Eminii	1 Digitalose	0,17
Strophanthidinglykoside:				
Cymarin	C ₃₀ H ₄₆ O ₈	Strophanthus kombe Adonis vernalis, Apocynum cannabinum, androsatifolium und venetum Strophanthus kombe	1 Cymarose	0,11
k-Strophanthin-β	C ₃₈ H ₅₄ O ₁₄	Strophanthus kombe	1 Cymarose, 1 Glukose	0,13
k-Strophanthosid ¹³⁾ (γ-Strophanthin)	C ₄₂ H ₆₄ O ₁₆	Strophanthus kombe	1 Cymarose, 2 Glukose	0,19
Convallatoxin ¹⁴⁾	C ₃₉ H ₅₂ O ₁₀	Convallaria majalis	1 Rhamnose	0,08
Convalliosid ¹⁵⁾	C ₃₈ H ₅₀ O ₁₀	Samen von Convallaria majalis	1 Rhamnose, 1 Glukose	0,21
Adynerigeninglykosid:				
Adynerin ¹⁶⁾	C ₃₈ H ₅₄ O ₇	Nerium oleander	1 Oleandrose (?)	unwirks.
Neriantogeninglykosid:				
Neriantin ¹⁷⁾	C ₂₈ H ₄₂ O ₉	Nerium oleander	1 Glukose	unwirks.
Strophanthidolglykosid:				
Cymarol ¹⁸⁾	C ₁₀ H ₁₆ O ₃	Strophanthus kombe	1 Cymarose	0,10
Sarmentosigeninglykosid:				
Sarmentosid-A ¹⁹⁾	C ₂₃ H ₃₄ O ₁₀	Strophanthus sarmentosus	1 l-Fucose	0,11
Adonitoxigeninglykosid:				
Adonitoxin ²⁰⁾	C ₂₀ H ₃₂ O ₁₀	Adonis vernalis	1 Rhamnose	0,19
Antiarigeninglykoside:				
α-Antiarin ²¹⁾	C ₂₉ H ₄₂ O ₁₁	Antiaris toxicaria	1 Antiarose	0,12
β-Antiarin ²¹⁾	C ₂₉ H ₄₂ O ₁₁	Antiaris toxicaria	1 Rhamnose	0,10
Ouabageninglykosid:				
Ouabain	C ₂₈ H ₄₄ O ₁₂	Strophanthus gratus Acoconthera-Arten	Rhamnose	0,12
Calotropageninglykoside:				
Calotropin ¹⁰⁾	C ₃₈ H ₅₆ O ₉	Calotropis procera	Methylreduktinsäure	0,12
Calotoxin ¹⁰⁾	C ₃₈ H ₅₆ O ₉	Calotropis procera	Oxy-methyl-reduktinsäure (?)	0,11
Uscharin ¹⁰⁾	C ₃₁ H ₄₁ O ₈ NS	Calotropis procera	Methylreduktinsäure, NH ₂ und S-haltige flüchtige Substanz	0,15
Glykoside von Aglykonen mit 24 C-Atomen:				
Scillaren-A	C ₃₆ H ₅₂ O ₁₃	Urginea maritima (weiße Form)	1 Rhamnose, 1 Glukose	0,15
Proscillaridin I	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	Urginea maritima (weiße Form)	1 Rhamnose	
Scillirosid ²⁰⁾	C ₃₂ H ₄₆ O ₁₂	Urginea maritima (rote Form)	1 Glukose, 1 Essigsäure	
Hellebrin ²¹⁾	C ₃₄ H ₅₂ O ₁₅	Helleborus niger	2 Glukose	0,1
Desgluco-hellebrin ²¹⁾	C ₃₄ H ₅₂ O ₁₀	Helleborus niger	1 Rhamnose	0,09

Die Geschwindigkeit mit der die Glykoside durch Säure gespalten werden, ist von der Natur des Zuckers abhängig. Diejenigen Glykoside, in denen das Aglykon mit einem Desoxyzucker verbunden ist, werden leicht hydrolysiert, während Glukose- oder Rhamnose-Derivate längeres Erhitzen mit Salzsäure benötigen,



so daß unter diesen Umständen das Aglykon nicht mehr ohne Veränderung gefaßt werden kann. Man hat sich dann gelegentlich so geholfen, daß man im Aglykon vor der Zuckerabspaltung erst empfindliche Gruppen in geeigneter Weise verändert und dann die Hydrolyse vorgenommen hat. Einen Fortschritt erbrachte hier das Verfahren von *Mannich* und *Siewert*¹⁷⁾, die durch Spaltung mit Aceton-Salzsäure das Aglykon des Ouabains gewinnen konnten. In den Händen von *Reichstein* und Mitarb. hat diese Methode sich zur Gewinnung der Aglykone einer Reihe schwer spaltbarer Glykoside bestens bewährt^{6e-h)}. Enzyme, welche die Glykosidbindung zwischen Aglykon und Zucker zu lösen vermögen, sind bisher nicht aufgefunden worden. Von *A. Stoll*²¹⁾ wurde nur die Beobachtung gemacht, daß Hepatopancreas-Saft von Weinbergsschnecken Scillirosid langsam unter Abspaltung von Glukose anzugreifen vermag.

Finden sich mehrere Molekeln Zucker im Glykosid, so ist immer nur eines direkt mit dem Aglykon über die Hydroxyl-Gruppe an C₃ verbunden, die anderen sind kettenartig aneinander gereiht. In den Pflanzen, in denen die Glykoside gebildet werden, finden sich Enzyme, die darauf eingestellt sind, endständige Glukose abzuspalten und ein zuckerärmeres Glykosid entstehen zu lassen. Die Feststellung dieser wichtigen Beobachtung durch *A. Stoll*^{22a)} schuf die Grundlage, die genuinen Herzgifte erstmals rein zu isolieren. Es mußte bei der Aufarbeitung dafür gesorgt werden, daß die Enzyme sofort zerstört oder ausgeschaltet werden. So findet sich in *Digitalis lanata* die Digilanidase, in *Digitalis purpurea* die Digipurpidase, in *Strophantus kombe* die Strophantobiase, in *Scilla maritima* die Scillarenase und in *Periploca graeca* wurde ein entsprechendes Enzym, die Periplocibiase, beobachtet. Sie entfalten ihre Wirksamkeit aber nur so lange, als noch das Aglykon in der Molekel vorhanden ist, die freien Biosen und Triosen werden nicht gespalten. Die Enzyme von *Strophantus kombe* und von *Periploca graeca* sind mit Wasser extrahierbar, also Lyoenzyme, während die Scillarenase, die Digilanidase und die Digipurpidase Desmoenzyme sind. Durch Spaltung der freien Biosen und Triosen mit α - und β -Glukosidase konnte *Stoll*²⁴⁾ zeigen, daß die Bindung der Zucker untereinander im allgemeinen β -glukosidisch ist, die Herzgift-Enzyme sind also β -Glukosidasen, nur die endständige Glukose im *k*-Strophanthosid ist α -glukosidisch gebunden. (Die Strophantobiase scheint nicht einheitlich und ein Gemisch

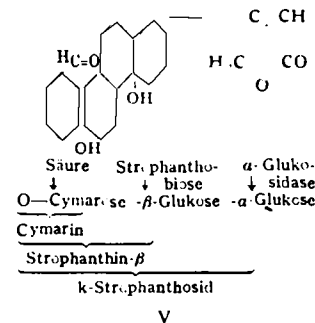
von α - und β -Glukosidase zu sein, da von ihr langsam auch die Bindung der zweiten Glukose mit Cymarose getrennt wird.) Die nachfolgende Tabelle 3 von *A. Stoll*²⁴⁾ gibt die Verhältnisse wieder:

Substrat	Strophantobiase	Scillarenase	Digilanidase, Digipurpidase	Glukosidase aus Hefe	β -Glukosidase (Enulsin)
<i>k</i> -Strophanthosid	—	—	—	++	—
<i>k</i> -Strophanthin- β	++	+	+	—	—
Scillaren-A	+	++	+	—	—
Periplocin	++	—	—	—	—
Lanataglykoside A, B und C	—	—	++	—	—
Strophanthotriose	—	—	—	++	—
Strophantobiose	—	—	—	—	+
Digilanidobiose	—	—	—	—	++
Scillabiose	—	—	—	—	++

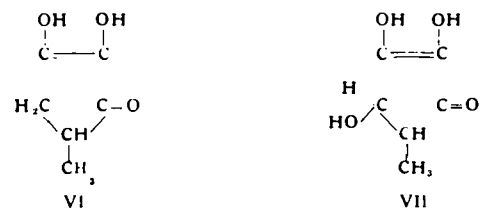
Tabelle 3

Enzymatische Hydrolysen von Herzglykosiden und ihren Zuckern
++ rasche Spaltung, + langsame Spaltung, — keine Spaltung

Wie die Tabelle 3 zeigt, ist die Wirkung der Herzgiftenzyme nicht streng spezifisch, so wird *k*-Strophanthin- β auch durch Scillarenase angegriffen und die Digilanidase, bzw. Digipurpidase vermögen auch Scillaren-A und *k*-Strophanthin- β zu spalten, wenn auch etwas langsamer als die Glykoside, auf die sie eingestellt sind. Formel V gibt die Spaltung des *k*-Strophanthosid^{24a)} durch die einzelnen Enzyme wieder.



Einen etwas anderen Typ stellen die Gifte von *Calotropis procera* dar, in ihnen sind die Zucker nach *G. Hesse*^{18,19)} durch den Rest der Methyl-reduktinsäure (Formel VI) bzw. Oxymethyl-reduktinsäure (Formel VII) ersetzt, außerdem enthält das Uscharin noch Stickstoff, der bei der Hydrolyse als Ammoniak abgespalten wird, und eine schwefelhaltige Komponente niederen Molekulargewichts. In einigen Glykosiden finden sich Acetyl-Gruppen vor, die wie im Oleandrin und Scillarosid im Genin-Teil der Molekel haften, während sie in den Lanataglykosiden in einer Digitoxose Molekel ihren Platz haben.



Durch unsere erweiterten Kenntnisse hinsichtlich der Konstitution der Herzgifte, lassen sich jetzt Feststellungen treffen, in welcher Weise die Wirksamkeit vom chemischen Aufbau abhängt. Der entscheidende Faktor ist das Aglykon, das selbst herzwirksam ist, durch die Bindung an Zucker jedoch eine Steigerung und Modifizierung der Wirksamkeit erfährt. Die Aglykone haben nur eine geringe Wirkungsdauer und werden schnell aus der Zirkulation entfernt. Durch die Zucker wird die Wasser-

^{6a)} C. Mannich u. W. Schneider, Arch. Pharm. 279, 233 [1941].
^{6b)} W. Blome, A. Katz u. T. Reichstein, Pharm. Acta. Helv. 21, 329 [1946].
^{6c)} J. Schmutz u. T. Reichstein, Pharm. Acta. Helv. 22, 359 [1947].
^{6d)} J. Schmutz u. T. Reichstein, Pharm. Acta. Helv. 22, 167 [1947].
^{6e)} A. Katz u. T. Reichstein, Pharm. Acta. Helv. 22, 437 [1947].
^{6f)} J. Schmutz, Pharm. Acta. Helv. 22, 373 [1947].
⁷⁾ M. Hartmann u. E. Schlittler, Helv. chim. Acta 23, 548 [1940].
⁸⁾ K. K. Chen u. A. Ling Chen, J. biol. Chemistry 105, 231 [1934]; dieselben, Amer. J. Physiol. 123, 36 [1938]; R. Tschesche, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2368 [1936].
⁹⁾ T. Matsubara, Bull. chem. Soc. Japan 12, 436 [1937]; Chem. Zbl. 1938, 1, 2887.
¹⁰⁾ W. Neumann, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1547 [1937]; R. Tschesche, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1554 [1937].
¹¹⁾ A. Stoll u. J. Renz, Helv. Chim. Acta 22, 1193 [1939].
¹²⁾ J. D. Lamb u. S. Smith, J. chem. Soc. [London], 1936, 442.
¹³⁾ A. Stoll, J. Renz u. W. Kreis, Helv. Chim. Acta 20, 1484 [1937].
¹⁴⁾ W. Karrer, Helv. Chim. Acta 12, 506 [1929]; R. Tschesche, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 459 [1936]; L. F. Fieser u. R. P. Jacobsen, J. Amer. chem. Soc. 59, 2335 [1937].
¹⁵⁾ R. Tschesche u. W. Haupt, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1377 [1936].
¹⁶⁾ C. Mannich u. G. Siewert, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 737, 750 [1943].
¹⁷⁾ G. Hesse u. F. Reicheneder, Liebigs Ann. Chem. 526, 252 [1936].
¹⁸⁾ Dieselben mit H. Eysenbach, Liebigs Ann. Chem. 537, 67 [1938].
¹⁹⁾ A. Stoll u. J. Renz, Helv. Chim. Acta 25, 43, 377 [1942]; dieselben mit A. Helfenstein, Helv. Chim. Acta 26, 648 [1943].
²⁰⁾ W. Karrer, Helv. Chim. Acta 26, 1363 [1943].
²¹⁾ A. Stoll u. J. Renz, Enzymologia [Den Haag], 7, 362 [1939].

^{24a)} Von E. Rabald u. J. Kraus, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 265, 39 [1940] wird die Bezeichnung Strophanthin- γ bevorzugt.

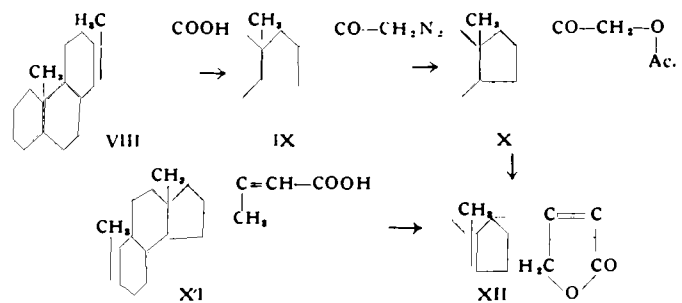
löslichkeit und die Haftfestigkeit vermehrt, die Resorption verbessert und anscheinend auch die Verträglichkeit erhöht. Unerwünschte Steigerungen der Herzfrequenz scheinen mit zunehmender Zahl der Zuckermolekeln zurück zu treten, jedenfalls bei den Digitalisglykosiden. Der ungesättigte Lactonring im Aglykon ist für die Wirksamkeit Voraussetzung, jede Änderung in diesem Teil der Molekel führt zu völligem Verlust der Herzwirksamkeit und setzt sie weitgehend herab. So sind die Iso-Verbindungen, die unter dem Einfluß von Alkali aus den Herzgiften entstehen, nicht mehr oder kaum aktiv und auch die Hydrierung der Doppelbindung in diesem Teil der Molekel schwächt die Wirksamkeit außerordentlich. Durch Abspaltung der tertiären Hydroxyl-Gruppe an C₁₄ als Wasser scheint die Aktivität ebenfalls zum Verschwinden zu kommen. Durch Vermehrung der Hydroxyl-Gruppen im Aglykon, sei es durch Hydroxyle oder eine Aldehyd-Gruppe, tritt eine Steigerung der Wirkung auf, so sind Strophanthidin-, Antiarigenin- und Ouabageninglykoside besonders hoch aktiv.

Einen wesentlichen Faktor bilden auch die sterischen Verhältnisse in der Molekel. In einer Reihe Herzgifte bildender Pflanzen finden sich außer den Glykosid spaltenden Enzymen noch andere, die eine Isomerisierung der Molekel im Aglykon bewirken. Diese Isomerisierung ist mit einer völligen Vernichtung der Herzwirksamkeit verbunden. So entsteht aus Cymar in Allocymarin und aus Emicymarin das Allo-emicymarin. Die Untersuchung dieser Beobachtung hat es außerordentlich wahrscheinlich gemacht, daß durch das Enzym eine Änderung der sterischen Verhältnisse an C₁₇ ausgelöst wird und zwar in der Weise, daß die Seitenkette jetzt in einer Form angegliedert ist, wie sie sonst nicht in den Sterinen und Gallensäuren üblich ist¹⁵⁾. Es tritt eine Umlagerung der β - in die α - Konfiguration auf. Aber auch wenn die räumlichen Verhältnisse an C₁₇ normal sind, kann vielleicht die Einführung einer neuen Doppelbindung im Ringsystem, wie im Adynerin die Herzwirksamkeit zum Verschwinden bringen. Diese neue zusätzliche Doppelbindung wurde wegen ihrer schweren Hydrierbarkeit und anderer Befunde nach C₈-C₉ verlegt. Da aber A. Stoll im Scillarosid eine solche an der gleichen Stelle annimmt, und Scillarosid herzwirksam ist, erscheint es denkbar, daß sie entweder in ihm oder im Adynerin einen anderen Platz hat. Es könnte aber auch im Adynerin eine sterische Besonderheit vorliegen, die noch nicht erkannt wurde.

Die meisten bisher bekannten Herzgifte leiten sich vom Gallensäuretyp ab, also mit cis-Verknüpfung der Ringe A und B, nur in Uzarin findet sich eine trans-Verbindung, vermutlich ist darauf die geringe Herzwirksamkeit zurückzuführen. Dafür tritt eine ausgesprochene spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur auf, die bei den anderen Herzgiften nicht bekannt ist. Die Hydroxyl-Gruppe an C₃ kann sich sowohl in der α - wie in der β -Gruppierung befinden, wobei β vor und α hinter der Papierebene liegend bedeutet, wenn die Gesamtmolekel in der Ebene liegt; die CH₃-Gruppe an C₁₀ ebenfalls in β - Konfiguration angeordnet ist. Gewisse Herzgiftglykoside zeigen noch individuelle Züge, die durch besondere konstitutionelle Eigentümlichkeiten bedingt sind. So ist das Scillarosid ein ausgesprochenes Rattengift, was für die andern Glykoside nicht gilt. Die emetische und diuretische Wirkung ist mehr oder weniger allen eigen, doch treten auch hier gelegentlich besondere Verhältnisse auf.

Nachdem die Konstitution der Herzgifte feststand, haben bald auch Versuche eingesetzt, Verbindungen dieses Typs synthetisch aufzubauen. Für den Aglykon-Teil der Molekel konnte es sich vorerst nur darum handeln, eine Teilsynthese durchzuführen also andere sterische Naturprodukte in Aglykone überzuführen. Diese Absicht konnte von Ruzicka und Mitarb.²⁵⁾ auf zwei Wegen gelöst werden. Ausgehend von der Ätiocholansäure (Formel VIII) wurde über das Diazoketon (Formel IX) das Acetoxoketon (Formel

X) bereitet. Letzteres wurde mit Bromessigester und Zink umgesetzt und lieferte ein ungesättigtes Lacton, das die Gruppierung in der Seitenkette in gleicher Weise, wie die natürlichen Aglykone enthielt. Auch die Oxydation von Nor-allocholansäure (Formel XI) mit Selendioxyd ergab eine Verbindung mit digitaloider Gruppierung in der Seitenkette (Formel XII). So konnten auf zwei verschiedenen Wegen ungesättigte Lactone der Steroid-Gruppe aufgebaut werden und an ihnen gezeigt werden, daß ihr Aufbau ganz dem der pflanzlichen Herzgifte entspricht, wenn die ungesättigte Lactongruppierung an C₁₇ in Betracht gezogen wird^{25a)}. Die synthetischen Verbindungen gaben die Legal-Reaktion und zeigten eine Ultraviolettaborption wie die natürlichen Herzgifte. Damit wurde auch bewiesen, daß die ältere Formulierung mit einer β , γ -ständigen Doppelbindung zur Carboxyl-Gruppe nicht richtig gewesen war. Ausgehend von den entsprechenden in 3-Stellung durch OH in α - und β -Stellung substituierten Aetio- und Alloätiocholansäuren wurden von Ruzicka²⁶⁾ und Mitarb.²⁵⁾, sowie von Fried, Linville und Elderfield²⁶⁾ die vier möglichen 14-Desoxyaglykone synthetisiert, die bis auf die fehlende Hydroxyl-Gruppe an C₁₄ dem Digitoxigenin und Uzarigenin entsprechen, während das dritte und vierte natürliche Isomere dazu bisher nicht bekannt sind. Die Einführung der fehlenden Hydroxyl-Gruppe an C₁₄ ist bisher nicht gelungen^{26a)}.



Die Frage der Glykosidierung der Aglykone wurde von Elderfield²⁷⁾ bearbeitet. Er setzte Strophanthidin mit Acetobromglukose in Gegenwart von Silbercarbonat und wasserfreiem Magnesiumsulfat in trockenem Dioxan um und erhielt das acetylierte Glukose-Derivat des Strophanthidins. Durch Entacetylierung wurde das β -d-Glukosid selbst hergestellt. In entsprechender Weise wurden das β -d-Galaktosid, das β -d-Xylosid und das β -l-Arabinosid gewonnen. Es mag noch darauf hingewiesen sein, daß die Acetylierung dieser synthetischen Glykoside im Zuckeranteil die Herzwirksamkeit vermindert, während Acetyle im Aglykon die Aktivität erhöhen.

Während die chemische Natur der pflanzlichen Herzgifte heute im wesentlichen als gelöst gelten kann, ist die physiologische Bedeutung in den Pflanzen ein noch ungelöstes Problem. Es sind eine Reihe von Vorstellungen geäußert worden, nach denen es sich um Abfallstoffe des Stoffwechsels handelt oder die Glykoside die Transportform sind, in der die Pflanze die nicht wasserlöslichen Steroide weiter leitet, schließlich soll es sich um Abwehrstoffe gegen Parasiten handeln. Alle diese Erklärungen sind meines Erachtens wenig befriedigend. Die gleichzeitige Bildung verschiedener Enzyme, die spezifisch auf die Herzglykoside eingestellt sind, scheint aber darauf hinzudeuten, daß ihnen eine besondere Aufgabe im Leben der Pflanzen zukommt.

Eingeg. am 21. April 1947. [A 37].

^{25b)} In ähnlicher Weise hatten schon vorher R. G. Linville, J. Fried u. R. C. Elderfield, Science [New York] 94, 289 [1941] und W. D. Post, E. R. Blont, F. C. Uhle u. R. C. Elderfield, J. Org. Chemistry 6, 273 [1941] einen solchen Aufbau durchgeführt.

²⁵⁾ J. Fried, R. C. Linville u. R. C. Elderfield, J. Org. Chemistry 7, 362 [1942].

^{25a)} Die Vorarbeiten zur Einführung einer OH-Gruppe an C₁₄ sind jedoch an anderen Steroiden soweit fortgeschritten, dass nur noch die Übertragung dieser Methode auf ein geeignetes Ausgangsmaterial aussteht, um die Partialsynthese der Herzgiftaglykone zu vollenden. Dabei wurde auch die wichtige Feststellung getroffen, dass gegenüber der trans-Verknüpfung der Ringe C und D in den Sterinen und Gallensäuren, die Herzgiftaglykone eine cis-Konstellation an dieser Stelle aufweisen müssen. L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser u. K. Meier, Helv. Chim. Acta 30, 1342 [1947].

²⁵⁾ F. C. Uhle u. R. C. Elderfield, J. org. Chemistry 8, 162 [1943].

¹⁵⁾ R. Tschesche u. K. Bohle, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 654 [1938]; R. Tschesche, K. Bohle u. W. Neumann, ebenda, 71, 1927. [1938].

²⁵⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, u. A. Fürst, Helv. Chim. Acta 25, 65 [1942]; L. Ruzicka, Pl. A. Plattner u. J. Pataki, ebenda 25, 79 [1942]; dieselb. ebenda 25, 425 [1942]; Pl. A. Plattner, L. Ruzicka u. A. Fürst, ebenda 26, 2274 [1943].