

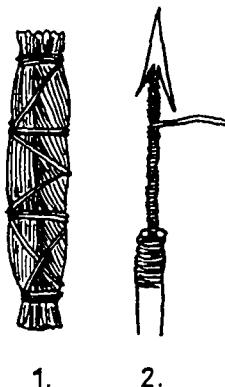
# Chemie der herzaktiven Glykoside

Von Prof. Dr. T. REICHSTEIN, Basel

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel\*)

Der zusammenfassende Bericht bringt einen Überblick über das gesamte Gebiet der herzwirksamen Glykoside. Behandelt werden die natürlichen Vorkommen der Glykoside, die Chemie der Aglycone und der Zuckeranteile, die sterischen Besonderheiten beider Bausteine, Abbaureaktionen, Strukturbeweise, Syntheseversuche und kurz die biologische Wirksamkeit. Neben den pflanzlichen Glykosiden werden im Zusammenhang die tierischen Wirkstoffe (Krötengifte) mit ähnlicher Konstitution besprochen.

Die Verwendung von Drogen, deren Wirksamkeit auf ihrem Gehalt an herzaktiven Glykosiden beruht, reicht sehr weit zurück. Vielfach wurden sie für kriminelle Zwecke benutzt oder zur Bereitung von Pfeilgiften, die in einigen tropischen und subtropischen Ländern heute noch ausgiebig verwendet werden<sup>1-7</sup>) (Bild 1<sup>8</sup>).



1. 2.

A 367.1

Bild 1

1. Giftmasse in Maislischen eingewickelt und verschnürt.
2. Vergiftete Pfeilspitze. Das unterhalb der Spitze aufgestrichene Gift ist mit einem Streifen aus weichem Leder umwickelt

Reisende waren immer wieder von der raschen und außerordentlich starken Wirkung der Pfeilgifte beeindruckt.

Ausgangsmaterial sind hauptsächlich die Samen einiger *Strophantus*-Arten (West- und Ostafrika), Extrakte aus *Adenium*-Arten (Ostafrika), *Acokanthera*-Arten (Süd- und Ostafrika), *Calotropis procera* (Nordafrika), *Antiaris toxicaria* (Indonesien), *Mansonia altissima* (Westafrika) und aus *Periploca nigrescens*<sup>9</sup>) (Westafrika). In Indonesien kommen die Gifte teilweise zusammen mit Alkaloiden der *Strychnos*-Gruppe (in beschränktem Umfang auch *Amarillidaceen* u. a.) vor. In Südamerika wird *Curare* verwendet.

Einige wenige glykosid-führende Drogen sind auch schon lange als Arzneimittel bekannt. Eine der ältesten Medizinpflanzen dieser Gruppe ist die Meerzwiebel (*Scilla maritima* L.). *Stoll* gibt in seiner grundlegenden Monographie<sup>10</sup>) auch die Reproduktion eines ägyptischen Papyrus, der ca. aus der Zeit 1500 v. Chr. stammt und in dem die Verwendung von *Scilla* als Herzmittel angedeutet ist.

In der chinesischen Medizin werden Krötengifte für ähnliche Zwecke offenbar auch schon seit sehr langer Zeit verwendet<sup>11</sup>). Die Wirkstoffe der Krötensekrete sind zwar keine eigentlichen Glykoside, aber chemisch mit diesen verwandt. Umgekehrt ist die Verwendung der *Strophantus*-Arten in der Medizin erst recht jungen Datums, obgleich Samen dieser Pflanzen seit sicher sehr langer Zeit in Afrika ausgiebig als Pfeilgifflieferanten benutzt wurden.

## Digitalis-Wirkstoffe:

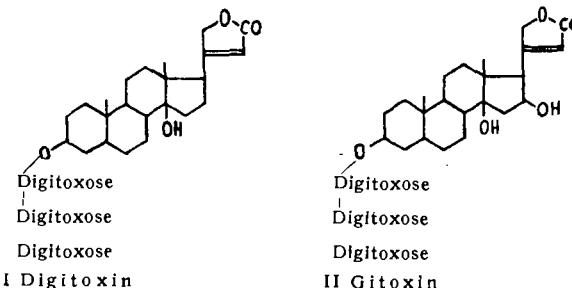
Medizinisch den wichtigsten Platz als Herzmittel nehmen auch heute noch unbestritten die *Digitalis*-Arten ein, vor allem die rotblühende (*Digitalis purpurea*) und die wollhaarige Art (*Digitalis lanata*).

Die Bedeutung der *Digitalis*-Arten ist relativ spät erkannt worden. Die ältesten Rezepte über *Digitalis purpurea* sollen aus dem Mittelalter stammen, hauptsächlich aus England und Irland. Die Droge wurde vorwiegend für äußerlichen Gebrauch bei schlecht heilenden Wunden empfohlen. In der Volksmedizin verschiedener Länder werden noch eine Reihe anderer Glykosid-Drogen für denselben Zweck benutzt<sup>12</sup>). In die moderne Medizin wurde der rote Fingerhut von dem schottischen Arzt *William Withering* eingeführt. In seiner berühmt gewordenen Monographie<sup>13</sup>) gibt er genaue Anweisungen, wie die Droge zu verwenden sei. Diese Ratschläge werden noch heute als ausgezeichnet anerkannt. Das Prinzip ist, daß der Kranke mit der Droge sozusagen titriert wird, indem man wiederholt kleine Dosen bis zum Eintritt sichtbarer Wirkung gibt. Auf diesem Wege kann sich der Arzt von der sehr wechselnden Wirkungsstärke der empfindlichen *Digitalis*-Präparate weitgehend unabhängig machen und die Gefahr einer Überdosierung vermeiden. Das benötigt aber gute Beobachtungsgabe und einen relativ erheblichen Zeitaufwand. Solche Forderungen sind heute schwer zu erfüllen und daher ist man zu-

nehmend bestrebt, Präparate mit konstanter Wirkungsstärke zu verwenden. Dazu eignen sich biologisch standardisiertes Digitalisblatt oder einheitliche, möglichst kristallisierte Wirkstoffe, deren genaue Kenntnis Grundbedingung ist.

## Isolierung reiner Stoffe aus Digitalis

Seit *Witherings* Veröffentlichung sind die Blätter des roten Fingerhuts pharmakologisch und chemisch ausgiebig untersucht worden. Allein die Isolierung der Wirkstoffe in reiner Form hat sehr viel Mühe gekostet. Das erste, stark wirksame Kristallisat ist von *Nativelle*<sup>14</sup>) 1869 beschrieben worden; er nannte es „*Digitaline cristallisée*“. Wahrscheinlich war es nahezu reines Gitoxin oder ein Gemisch von diesem mit Digitoxin. Erst 1920 berichtete *Cloetta*<sup>15</sup>) über die Isolierung von reinem Digitoxin<sup>16</sup>) und über seine pharmakologischen und chemischen Eigenschaften. Außer Digitoxin haben *Windaus*, *Kilianni*, *Cloetta* und andere aus demselben Material noch Gitoxin<sup>17</sup>) und das schlecht charakterisierte Gitalin<sup>18</sup>) isoliert, insgesamt also 3 kristalline Glykoside. In Digitoxin (I) und Gitoxin (II) sind nur die Verknüpfungsarten der Zucker noch nicht genau bekannt.



Gitoxin besitzt lediglich eine HO-Gruppe mehr als Digitoxin, die Stoffe sind also auch chemisch sehr nahe verwandt.

Sie werden als Hauptwirkstoffe erhalten, wenn man die Blätter ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen schonend mit Wasser extrahiert. Es ist bemerkenswert, daß bis ca. 1945 keiner von ihnen medizinisch viel verwendet wurde. Sie galten als zu toxisch und die Droge selbst oder galenische Präparate wurden vorgezogen. In den letzten Jahren erfreut sich aber gerade Digitoxin besonders in Amerika als Herzmittel großer Beliebtheit.

Den vorläufigen Schlußstein zu den Isolierungsarbeiten legten 1935 *Stoll* und *Kreis*<sup>19</sup>). Sie konnten zeigen, daß die zwei genannten Glykoside nicht als solche in den Blättern vorkommen, sondern daß sie erst beim Extrahieren mit Wasser durch Einwirkung von Fermenten entstehen. Durch Anwendung von Extraktionsmethoden, welche den fermentativen Abbau verhindern, gelang es ihnen, die nativen Glykoside zu isolieren. Sie nannten sie *Purpurea*-Glykosid A und *Purpurea*-Glykosid B. Die Stoffe sind stark wasserlöslich und konnten bisher nicht kristallisiert werden. *Purpurea*-Glykosid A wird in wässriger Lösung durch die Blattfermente (Digipurpidase) rasch in je 1 Mol krist. Digitoxin und D-Glucose gespalten. Analog kann *Purpurea*-Glykosid B fermentativ in Gitoxin und D-Glucose zerlegt werden. Es handelt sich also um Tetraglykoside<sup>20</sup>). Da sie

- \*) Vorgetragen auf der Winterversammlung der Schweizer. Chemischen Gesellschaft in Bern, 25. Februar 1951. — Ich danke Herrn P.-D. Dr. H. Dahn für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.
- 1) *H. Pabisch*, Z. Österr. Apoth.-Ver. 47, 509 [1909]; *Chem. Zbl.* 1910, I, 112.
- 2) *E. Vogt*, Thèse, Paris 1912.
- 3) *E. Perrot et E. Vogt*: *Poisons de flèches et poisons d'épreuve*, Paris 1913.
- 4) *L. Lewin*: *Die Pfeilgifte*, Leipzig 1923.
- 5) *A. Tschirch*, *Pharmacogn.*, I, 1053 [1910]; III, 471 [1923].
- 6) *C. Wehmer*: *Die Pflanzenstoffe*, 968, 2. Aufl., Jena 1929—1935.
- 7) Die Zulus in Südafrika kennen Pfeil und Bogen nicht, sie verwenden die Gifte für ihre Speere.
- 8) Entnommen aus *K. Braun*, *Acokanthera*-Arten als Giftpflanzen, Z. angew. Botanik 14, 511, 534 [1932].
- 9) Möglicherweise handelt es sich auch um *Omphalogonus nigritanus* N. E. Br., die leicht mit *Periploca nigrescens* Afzel verwechselt werden kann.
- 10) *A. Stoll*: *The cardiac Glycosides*, London 1937.
- 11) Vgl. *H. Behringer*, diese Ztschr. 56, 83 [1943].
- 12) Vgl. *K. Schläpfer*, J. Int. Coll. Surgeons 6, 443 [1943].
- 13) *An Account of the Foxglove, and some of its Medical Uses, with practical remarks on dropsy and other diseases*, Birmingham 1785.
- 14) *J. Pharmac. Chim.* [4] 9, 255 [1869]; 16, 430 [1872]; 20, 81 [1874].
- 15) *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol.* 88, 113 [1920]; *Chem. Zbl.* 1921, I, 451; frühere Präparate waren nicht rein.
- 16) Das heute käufliche Digitoxin ist selten rein. Vgl. *A. Petit*, *M. Pesez*, *P. Bellet* u. *G. Amard*, *Bull. soc. chim. France* 17, 288 [1950].
- 17) *A. Windaus* u. *G. Schwarte*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 58, 1515 [1925].
- 18) *F. Kraft*, *Schweiz. Wschr. Chem. Pharmac.* 49, 161, 173, 236 [1911]; *Arch. Pharmaz.* 250, 118 [1912]; *H. Kilianni*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 48, 334 [1915]; *M. Cloetta*, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* 112, 261 [1926]; *Chem. Zbl.* 1926, II, 771.
- 19) *Helv. Chim. Acta* 18, 120 [1935].
- 20) Die Glucose ist wahrscheinlich an der letzten Digitoxose-Einheit gebunden, was aber nicht bewiesen ist.

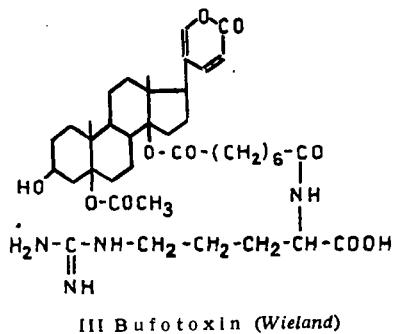
nicht kristallisieren, ist ihre Reinigung schwierig und sie sind weder als Standard-Substanzen noch zur Bereitung leicht dosierbarer, klinisch konstant wirkender Präparate geeignet. Vom praktischen Standpunkt aus ist es daher besonders wertvoll, daß es *Stoll* und *Kreis*<sup>21)</sup> schon 1933 gelang, aus der nahe verwandten Art *Digitalis lanata* drei Glykoside zu isolieren, die diese Bedingungen weitgehend erfüllen. Sie werden als *Digitalanid A*, *B* und *C* bezeichnet. Alle drei enthalten eine Acetoxyl-Gruppe an einer HO-Gruppe<sup>22)</sup> im Zuckeranteil. Sonst sind die *Digitalanide A* und *B* genau gleich gebaut wie die *Purpurea*-Glykoside *A* und *B* und sie zeigen auch pharmakologisch nahezu dieselbe Wirkung wie diese<sup>23)</sup>. Der Hauptvorteil der *Digitalanide* ist aber, daß sie kristallisieren und sich unter Anwendung der nötigen Mühe völlig reinigen lassen. Daher sind sie geeignet, in genau dosierbarer und konstanter Form angewendet zu werden.

Die *Digitalis*-Forschung scheint damit noch nicht ganz abgeschlossen. 1948-1949 haben japanische Forscher<sup>24, 25)</sup> über ein neues Glykosid aus *Digitalis* berichtet, das saure Natur besitzt, sich vom Gitoxygenin ableitet und pharmakologisch besondere Eigenschaften zeigen soll. Sie nannten es *Digicorin*, doch ist zu wenig Genaues darüber bekannt, um hier näher darauf eingehen zu können.

Dieses Beispiel sollte ein Bild von dem Arbeitsaufwand vermitteln, der für die Isolierung oft geleistet werden muß. Ähnlich ist es bei verschiedenen anderen Glykosid-Drogen, z. B. bei den *Strophanthus*-Arten und bei *Scilla* gegangen. Auf Grund der vielseitigen Erfahrungen und ausgearbeiteten analytischen Methoden ist es allerdings in gewissen Fällen heute möglich, rascher zum Ziel zu gelangen.

### Vorkommen von Stoffen mit Digitalis-Wirkung

Digitalis-artig wirkende Stoffe<sup>26)</sup> kommen vor allem in Pflanzen vor, einige wie die Krötengifte auch im Tierreich. Die Krötengifte sind keine Glykoside, im Steroid-Anteil zeigen sie aber größte Verwandtschaft mit den pflanzlichen Glykosiden. In den nativen, im Krötensekret enthaltenen Giften, den *Bufotoxinen*, übernimmt das *Suberylarginin* teilweise die Rolle des Zuckers. Für *Bufotoxin* wurde von *Wieland*<sup>27)</sup> z. B. die Formel III vorgeschlagen. Durch Fermente, die im Sekret vorhanden sind, wird



der *Suberylargin*-Rest hydrolytisch abgespalten<sup>28)</sup>. Die so entstehenden *Bufoxygenine* entsprechen in ihrem Bau vollständig einem Typus der pflanzlichen Aglykone (möglicherweise sind einige sogar identisch). Während aber beim Übergang Glykosid → Aglykon die biologische Wirksamkeit in der Regel merklich absinkt, tritt beim Übergang *Bufotoxin* → *Bufoxygenin*, soweit bekannt, eine merkliche Steigerung der Toxizität ein<sup>29)</sup>.

Die eigentlichen pflanzlichen Glykoside werden in sehr verschiedenen Familien angetroffen, wobei die *Apocynaceae* und *Asclepiadaceae* besonders reich sind (bei den *Apocynaceae* die Gattungen: *Acocanthera* und evtl. *Carissa*, *Adenium*, *Apocynum*,

<sup>21)</sup> Helv. Chim. Acta 16, 1049 [1933].

<sup>22)</sup> Es ist unsicher, welche HO-Gruppe den Essigsäurerest trägt.

<sup>23)</sup> *Digitalanid C* enthält Digoxigenin als Aglykon, es zeigt auch pharmakologisch eine etwas andere Wirkung.

<sup>24)</sup> K. Tamura, Y. Kobayashi u. K. Tokita, Jap. Med. J. 1, 206 [1948]; Chem. Abstr. 44, 1650 [1950].

<sup>25)</sup> M. Ishidate u. T. Takemoto, Acta Phytochim. (Tokyo) 15, 201, 207, 213 [1949]; Chem. Abstr. 44, 3512 [1950].

<sup>26)</sup> Es sind auch digitalisartig wirkende Alkaliole bekannt, wie die *Erythrophleum*-Alkaliole, die hier nicht besprochen werden.

<sup>27)</sup> H. Wieland, G. Hesse u. R. Hüttel, Liebigs Ann. Chem. 524, 203 [1936].

<sup>28)</sup> Durch Säure oder andere rein chemische Mittel ist es bisher noch nie gelungen, ein *Bufoxygenin* unversehrt aus einem *Bufotoxin* abzuspalten. Es wurden nur inaktive Umwandlungsprodukte erhalten.

<sup>29)</sup> Dies gilt für intravenöse Injektion. Die Genine mit doppelt ungesättigtem 6-Ring-Lakton sind bei dieser Prüfung hochwirksam. Bei pflanzlichen Glykosiden von diesem Typ kann die Entfernung des Zuckers bei der genannten Prüfungsart somit auch zu einer Erhöhung der Aktivität führen.

*Cerbera*, *Hancornva*, *Nerium*, *Strophanthus*, *Thevetia* und *Urechites*. Für die *Asclepiadaceae* finden sich in der Literatur positive Hinweise für folgende Gattungen: *Asclepias*, *Calotropis*, *Cryptostegia*, *Cyananchum*, *Daemia*, *Dregea*, *Gomphocarpus*, *Gymnema*, *Menabea*, *Morrema*, *Pachycarpus*, *Periploca*, *Sarcobatus*, *Schizoglossum* und *Xysmalobium*, doch sind nicht alle diese Befunde völlig gesichert). In Tabelle 1<sup>30)</sup> sind eine Reihe von Pflanzen zusammengestellt, aus denen herzwirksame Glykoside isoliert wurden.

Pflanze	Pflanzenfamilie	Glykosid
<i>Acocanthera schimperi</i> B. et H.	<i>Apocynaceae</i>	Ouabain
" <i>venenata</i> G. Don	"	Acovenosid A, B u. C
<i>Adenium honghel</i> A. D. C.	"	Honghelin, Honghelosid A u. C, Digitalinum verum
" <i>somalense</i> Balf. fil.	"	Somalin
<i>Adonis amurensis</i> Reg. et Radl.	<i>Ranunculaceae</i>	Cymarin
" <i>vernalis</i> L.	"	Adonitoxin
<i>Antiaris toxicaria</i> L.	<i>Moroideae</i>	α- u. β- <i>Antilarin</i>
<i>Apocynum cambricum</i> L.	<i>Apocynaceae</i>	Cymarin
<i>Bowiea volubilis</i> Harvey	<i>Liliaceae</i>	Bovosid A, B u. C
<i>Calotropis procera</i> R. Br.	<i>Asclepiadaceae</i>	Uscharin, Calactin, Calotropin, Calotoxin
" <i>gigantea</i> R. Br.	"	Cheirotoxin, Cheirosid A
<i>Cheiranthus Cheiri</i> L.	<i>Cruciferae</i>	Cerberin (= Acetyl-neriifolin) usw.
<i>Cerbera odollam</i> Gaertn.	<i>Apocynaceae</i>	Convallatoxin, Convallatosid
<i>Convallaria majalis</i> L.	<i>Liliaceae</i>	Corchortoxin (= <i>Strophantidin</i> ? <sup>31)</sup> )
<i>Corchorus capsularis</i> L.	<i>Tiliaceae</i>	<i>Strophantidin</i> <sup>31)</sup>
" <i>olitorius</i> L.	"	Alloglaucotoxigenin, Corotoxigenin, Coroglaucigenin, Glauconigenin
<i>Coronilla glauca</i> L.	<i>Papilionatae</i>	<i>Cryptograndosid</i> A u. B, Digitalinum verum
<i>Cryptostegia grandiflora</i> R. Br.	<i>Asclepiadaceae</i>	Digitalanid A, B u. C, Digitalinum verum, <i>Digicorin</i>
<i>Digitalis lanata</i> Ehrh.	<i>Scrophulariaceae</i>	Purpureaglucosid A u. B, Digitalinum verum, <i>Digicorin</i>
" <i>purpurea</i> L.	"	Evonosid
<i>Evonymus europaea</i> L.	<i>Celastraceae</i>	Gofrusid A u. B
<i>Gomphocarpus fruticosus</i> (L.) R. Br.	<i>Asclepiadaceae</i>	Hellebrin
<i>Helleborus niger</i> L.	<i>Ranunculaceae</i>	Mansonin (amorph)
<i>Mansonia altissima</i> A. Chev.	<i>Sterculiaceae</i>	Oleandrin
<i>Nerium oleander</i> L.	<i>Apocynaceae</i>	Odorosid A-G.
" <i>odorum</i> Sol.	"	Periplocin
<i>Periploca graeca</i> L.	<i>Asclepiadaceae</i>	Scillaren A u. B
<i>Scilla maritima</i> L. (Var. <i>alba</i> )	<i>Liliaceae</i>	Scillirosid
" L. (Var. <i>rosea</i> )	"	Ouabain
<i>Strophanthus gratus</i> Franch.	<i>Apocynaceae</i>	Strophantosid, Cymarol
" <i>Kombé Oliv.</i>	"	Tanghlinin, Desacetyl-tanghinin usw.
<i>Tanacetum veneniferum</i> Poir.	<i>Apocynaceae</i>	Thevetin usw.
<i>Thevetia nerifolia</i> Juss.	"	"
" <i>uccoti</i> DC.	"	Transvaalin
<i>Urginea burkei</i> Baker	<i>Liliaceae</i>	Rubellin
" <i>rubella</i>	"	Urechitin, Urechitoxin
<i>Urechites suberecta</i> Müll. Argov.	<i>Apocynaceae</i>	Uzarlin usw.
<i>Xysmalobium undulatum</i> R. Br.	<i>Asclepiadaceae</i>	

Tabelle 1

Es ist ersichtlich, daß herzaktive Glykoside in recht verschiedenen Familien vorkommen, mit Anhäufung in den zwei genannten.

### Allgemeines über Glykoside

Einige elementare Tatsachen der Zuckerchemie sind zum richtigen Verständnis der Glykoside unerlässlich.

Glykoside<sup>32)</sup> sind gemischte Cycloacetale von Zuckern mit einem Alkohol, Phenol oder Amin. Alle drei Gruppen kommen in der Natur weit verbreitet vor; im folgenden werden praktisch ausschließlich Glykoside behandelt, die als zuckerfreien Baustein einen Alkohol enthalten<sup>33)</sup>. Bekanntlich kann ein Zucker mit einem Alkohol hauptsächlich vier verschiedene Glykoside bilden. Nehmen wir als Beispiel D-Glucose und

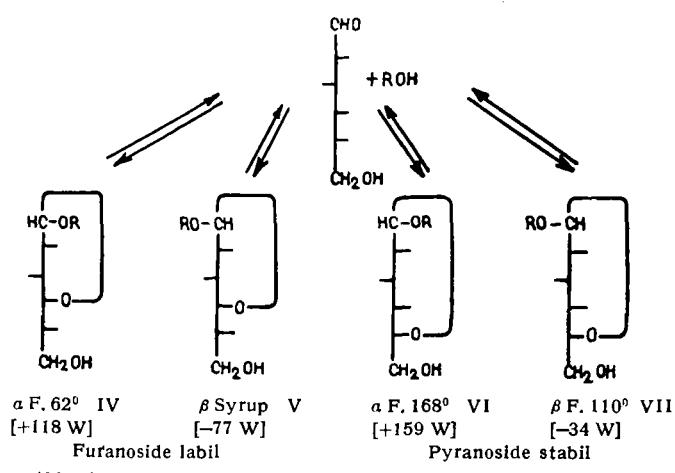
<sup>30)</sup> Diese Tabelle macht keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

<sup>31)</sup> P. Karrer u. P. Banerjea, Helv. Chim. Acta 32, 2385 [1949]; G. Soliman u. W. Saleh, J. Chem. Soc. [London] 1950, 2198.

<sup>32)</sup> Im deutschen Sprachgebrauch bedeutet Glucosid ein Derivat der Glucose und Glykosid ein solches eines beliebigen anderen Zuckers. In Frankreich werden die Glykoside (also die Abkömmlinge aller Zucker außer Glucose) vorwiegend als hétérosides bezeichnet, obwohl man auch dafür teilweise den Ausdruck glycosides oder glucosides verwendet.

<sup>33)</sup> Zu den Phenol-glykosiden gehören u. a. viele Blüten- und Pflanzenfarbstoffe, Cumarin- und Chromon-Derivate, die Anthrachinon-glykoside u. a. Zu den Aminoglykosiden vor allem die Nucleinsäuren und ihre Bausteline.

lassen sie mit Methanol in Gegenwart von Säure reagieren, so bilden sich vorwiegend IV bis VII<sup>34</sup>):



(Die Zahlen in eckigen Klammern bedeuten die spez. Drehung für Na-Licht in Wasser)

Da bei dieser Reaktion an C-1 ein neues Asymmetriezentrum entsteht, so sind sowohl beim 5-Ring (Furanosid) wie beim 6-Ring (Pyranosid) je zwei Formen möglich, die man als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form bezeichnet. Die sehr großen Unterschiede in der spez. Drehung zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form sind sehr charakteristisch; aus ihnen kann man die Konfiguration an C-1 in der Regel sofort erschließen (vgl. später).

Glykosid-Bildung wird durch  $H^+$ -Ionen katalysiert, ebenso die hydrolytische Spaltung. Bemerkenswert ist der sehr große Unterschied in der Bildungs- und Spaltungsgeschwindigkeit zwischen Pyranosiden und Furanosiden. Letztere bilden sich viel rascher und werden viel leichter hydrolytisch gespalten als die Pyranoside. Der Unterschied in den Reaktionsgeschwindigkeiten macht mehrere Zehnerpotenzen aus (Tab. 2). Bei den Furanosiden genügt für eine völlige Spaltung ungefähr einstündiges Erwärmen mit 0,1-n Säure. Unter diesen

	D-Glucose <sup>35</sup> )	D-Arabinose <sup>36</sup> )	L-Desoxyribose <sup>37</sup> )
- $\alpha$ -pyroid	0,00025	0,00064	0,18
- $\beta$ -pyroid	0,00030	0,00064	0,22
$\alpha, \beta$ -furloid	0,045	0,0068	1,4

Tabelle 2  
Hydrolysengeschwindigkeit der Methylglykoside in 0,01-n Salzsäure bei 100°

$$k = \frac{1}{t} \log \frac{r_0 - r_\infty}{r - r_\infty} \quad (t \text{ in min})$$

Bedingungen werden Pyranoside kaum verändert; um sie zu spalten, muß in der Regel mehrere Stunden mit 1- bis 2-n Säure auf 100° erhitzt werden.

Die Ringgröße der zwei Glykosid-Typen ist von Haworth und seinen Mitarbeitern<sup>38</sup>) besonders durch erschöpfende Methylierung exakt bewiesen worden. Es zeigte sich, daß bei „normalen“ Zuckern tatsächlich nur die Zahl der Ringglieder für die auffallenden Beständigkeitsschiede verantwortlich ist, so daß man aus der Hydrolysegeschwindigkeit eines Glykosids in der Regel sofort schließen kann, ob es sich um ein Furanosid oder um ein Pyranosid handelt (Ausnahmen s. unten). Die räumliche Anordnung der HO-Gruppen im Zuckerteil spielt eine geringe Rolle.

Die Bezeichnung  $\alpha$  und  $\beta$  war ursprünglich willkürlich. Wegen der sehr großen Unterschiede in der spez. Drehung zwischen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form wurde aber schon früh vermutet, daß man aus der Drehung auch auf die Konfiguration schließen darf. Aus Gründen, auf die ich hier nicht weiter eingehen kann, wurde dem stark rechtsdrehenden  $\alpha$ -D-Glucopyranosid die Formel VI zugeschrieben, bei der in der Fischer'schen Projektionsweise die  $-OCH_3$ -Gruppe nach rechts gerichtet ist. Es ist ferner bisher Brauch gewesen, den Antipoden dieser Verbindung, welche also dieselbe absolute spez. Drehung, aber mit umgekehrtem Vorzeichen besitzt, als  $\alpha$ -L-Glucopyranosid zu bezeichnen<sup>39</sup>). Da es sich um das Spiegelbild der D-Form handelt, muß hier die  $CH_3O$ -Gruppe nach links gerichtet sein. Daraus ergibt sich die folgende Definition: Von zwei

<sup>34</sup>) Es ist nicht ausgeschlossen, daß sich spurenweise auch noch offenkettige Acetale, sowie Glykoside mit 4- oder 7-gliedrigem Ring bilden. Die letzteren werden als Septanoside bezeichnet und können auf indirektem Weg synthetisiert werden. Auch Derivate mit 1,2-Äthyleneoxyd-Ring sind bekannt, aber bisher nur solche, in denen die 5-ständige Hydroxyl-Gruppe die Rolle der alkoholischen Komponente übernimmt, wie das Glucosan (A. Pictet u. P. Castan, Helv. Chim. Acta 3, 645 [1920]) und analoge Anhydrozucker.

<sup>35</sup>) W. N. Haworth, Ber. dtsch. chem. Ges. 65 A, 34 [1932].

<sup>36</sup>) E. M. Montgomery u. C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. 59, 992 [1937].

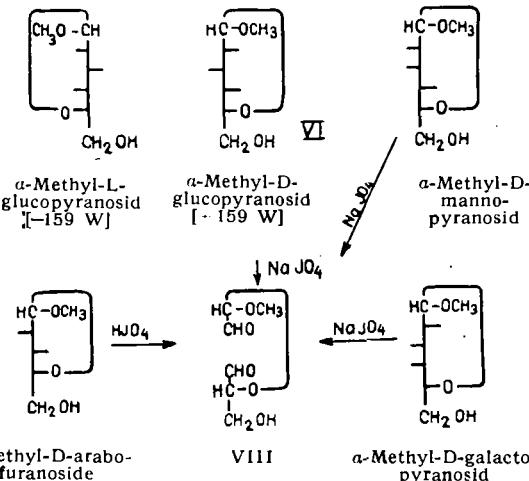
<sup>37</sup>) Berechnet nach W. G. Overend, M. Stacey u. J. Stanek, J. Chem. Soc. [London] 1949, 2841.

<sup>38</sup>) The Constitution of Sugars, London 1929.

<sup>39</sup>) Von amerikanischer Seite ist vorgeschlagen worden, mit  $\alpha$  und  $\beta$  immer dieselbe absolute Konfiguration zu bezeichnen, gleichgültig ob es sich um die D- oder L-Reihe handelt. Vgl. z. B. L. F. Fieser u. M. Fieser, Organic Chemistry, 2nd Ed., p. 388 [1950]. Dies hätte ohne Zweifel gewisse Vorteile. Hier wird aber weiter die klassische Schreibweise verwendet.

Pyranosiden eines Zuckers der D-Reihe ist das stärker rechtsdrehende die  $\alpha$ -Form; in der L-Reihe wird das stärker linksdrehende als  $\alpha$ -Form bezeichnet.

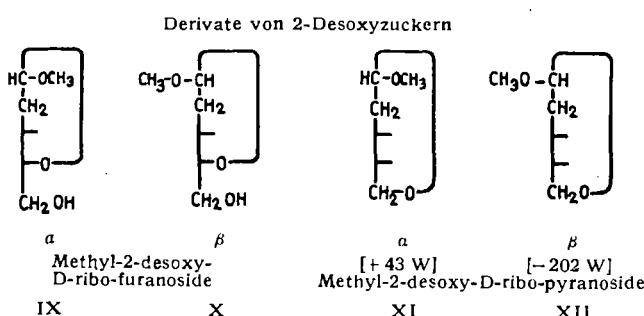
Die Bezeichnung  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form stützte sich bis vor kurzem fast ausschließlich auf optische Daten. Daß die  $\alpha$ - (oder  $\beta$ -) Glykoside von verschiedenen Zuckern an C-1 tatsächlich dieselbe absolute Konfiguration besitzen, ist exakt besonders von Jackson und Hudson<sup>40</sup>) durch Abbau mit Perjodsäure oder Natrium-metaperjodat<sup>41</sup>) bewiesen worden. Aus  $\alpha$ -D-Glucopyranosid (VI) entsteht dabei der Dialdehyd (VIII), der in Form der entsprechenden Dicarbonsäure charakterisiert wurde. Außer dem ursprünglichen C-Atom 5, das für alle Hexosen der D-Reihe definiitionsgemäß<sup>42</sup>) gleiche Konfiguration besitzt, enthält dieser Dialdehyd nur noch das Asymmetriezentrum C-1. Falls alle  $\alpha$ -D-Pyranoside der Hexosen gleich gebaut sind, so muß derselbe Dialdehyd VIII auch aus anderen  $\alpha$ -Methyl-D-hexapyranosiden entstehen. Jackson u. Hudson erhielten ihn tatsächlich aus  $\alpha$ -Methyl-D-galactopyranosid,  $\alpha$ -Methyl-D-manno-pyranosid und  $\alpha$ -Methyl-D-gulopyranosid und konnten so zeigen, daß diese Stoffe an C-1 tatsächlich dieselbe absolute Konfiguration besitzen wie VI. Auch ein Furanosid von Pentosen konnte so direkt verknüpft werden:  $\alpha$ -Methyl-D-arabo-furanosid gab denselben Aldehyd<sup>42</sup>, <sup>43</sup>).



Glykoside können manchmal auch mit Fermenten hydrolytisch gespalten werden. Im Gegensatz zur Spaltung mit Säure ist die fermentative Hydrolyse von der Konstitution und Konfiguration sehr stark abhängig. Die Fermente spalten fast stets entweder nur die  $\alpha$ - oder nur die  $\beta$ -Formen. Einige vermögen nur Derivate der D-Glucose zu hydrolyseren.

Gegen Alkalien ist die glykosidische Bindung zwischen Zucker und alkoholischer Komponente sowohl bei Pyranosiden wie bei Furanosiden sehr beständig. Hingegen werden gewisse Phenol-glykoside mit Alkali teilweise überraschend leicht in Phenol und Zuckerahydrat gespalten<sup>44</sup>); das ist einer der Gründe, warum gewisse Anthrachinon-Glykoside gegen Alkali so empfindlich sind. Freie Zucker sind, zum Unterschied von den Glykosiden, gegen Alkali bekanntlich auch empfindlich.

Besondere Eigenschaften zeigen 2-Desoxyzucker, die gerade in zahlreichen herzwirksamen Glykosiden vorkommen<sup>45</sup>) und auf die deshalb kurz eingegangen werden muß. Bei der 2-Desoxy-D-glucose<sup>46</sup>) sind die zwei pyroïden Methylglucoside (analog XI und XII) bekannt sowie ein Gemisch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form der Methylfuranoside (analog IX und X). Dasselbe gilt für die



<sup>40</sup>) E. L. Jackson u. C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. 59, 994 [1937].

<sup>41</sup>) In neuerer Zeit wird statt Perjodsäure mit Vorteil das neutral reagierende Natrium-metaperjodat verwendet; vgl. E. L. Jackson u. C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. 61, 1530 [1939].

<sup>42</sup>) Diese Versuche sagen natürlich nichts darüber aus, ob die RO-Gruppe in den  $\alpha$ -D-Glucosiden wirklich nach rechts gerichtet ist.

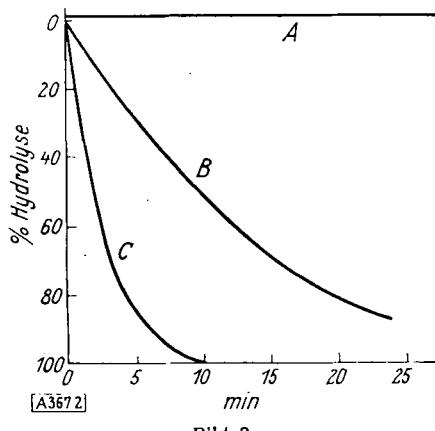
<sup>43</sup>) E. L. Jackson u. C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. 59, 994 [1937].

<sup>44</sup>) E. M. Montgomery, N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. 65, 3 [1943].

<sup>45</sup>) Sonst kommt in der Natur noch besonders die 2-Desoxy-D-ribose (D-Erythro-2-desoxy-pentose) vor, und zwar in den Desoxypentose-nucleinsäuren (bes. Thymusnucleinsäure usw.). Ein Zucker ganz besonderer Art ist die im Streptomycin enthaltene Streptose, die aber bisher noch nicht in freier Form isoliert wurde.

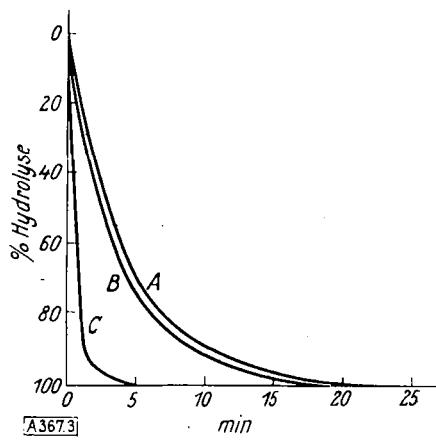
<sup>46</sup>) W. G. Overend, M. Stacey u. J. Stanek, J. Chem. Soc. [London] 1949, 2836.

2-Desoxy-L-ribose<sup>47</sup>); es wurden die in Bild 2 und 3 gezeigten Hydrolysegeschwindigkeiten gefunden (vgl. Tab. 2).



Hydrolysegeschwindigkeit von  $\beta$ -Methyl-D-glucopyranosid (A; 1 nHCl),  $\alpha$ -Methyl-2-desoxy-D-glucopyranosid (B; 0,05-n. HCl) u.  $\alpha\beta$ -Methyl-2-desoxy-D-glucofuranosid (C; 0,005-n. HCl) bei 15° nach Overend<sup>48</sup>.

Daraus ergibt sich, daß die Glykoside der 2-Desoxyzucker um mehrere Größenordnungen rascher hydrolysierbar sind als die entspr. Derivate normaler Zucker mit HO-Gruppe an C-2. Schon die Pyranoside der 2-Desoxyzucker werden rascher hydrolysiert als normale Furanoside und die 2-Desoxy-furanoside noch erheblich schneller. Ebenso ist die Bildung der Glykoside aus 2-Desoxyzuckern im Vergleich zu normalen Zuckern beschleunigt. Auch die freien 2-Desoxyzucker sind gegen Säure erheblich empfindlicher als normale Zucker.



Hydrolysegeschwindigkeit der Methyl-2-desoxy-riboside (0,005-n. HCl, 100°) nach Overend<sup>48</sup>. A =  $\alpha$ -Pyranosid, B =  $\beta$ -Pyranosid, C =  $\alpha\beta$ -Furanosid

### Strukturbestimmung der eigentlichen herzaktiven Glykoside

Im allgemeinen sind 3 Fragen abzuklären:

- 1) Bau des Zuckers,
- 2) Bau des Aglykons, d. h. der zuckerfreien Komponente,
- 3) Verknüpfungsart der beiden Teile.

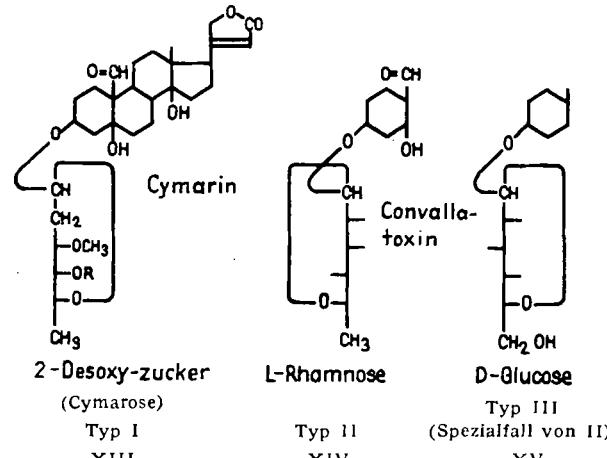
### Spaltung der Glykoside

Um die beiden Bausteine für sich untersuchen zu können, muß man die Glykoside in der Regel hydrolytisch spalten. Dabei macht es selten Schwierigkeiten, den oder die Zucker durch Säure-Hydrolyse freizusetzen. Ob dabei gleichzeitig auch das Aglykon in unversehrtem Zustand gefaßt werden kann, ist vor allem davon abhängig, mit was für einem Zucker es direkt verknüpft ist. Es sind 3 Typen (XIII, XIV, XV) zu unterscheiden.

In Typ I ist das Aglykon mit einem 2-Desoxyzucker (z. B. Cymarose) verbunden; ob an diesem noch ein weiterer Zucker angegliedert ist (R = Zuckerrest), ist gleichgültig. Die Spaltung mit 0,05-n.  $H_2SO_4$  ist in  $1/2$  h bei 70° vollständig; das Aglykon bleibt intakt.

<sup>47</sup> In den Formeln wurden der Einfachheit halber die D-Formen eingesetzt.

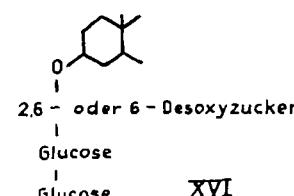
Für Glykoside vom Typus II und III war bis 1942 keine Methode bekannt, das Aglykon unversehrt zu fassen. Die normale Hydrolyse mit Säure (auch Alkoholysen) benötigt so energische Bedingungen, daß zwar der Zucker erhalten wird, das Aglykon aber nur in anhydrisierter Form, wobei fast stets 2 Isomere und weitere Umwandlungsprodukte entstehen. 1942 gelang es Mannich u. Siewert<sup>48</sup>, das Ouabain (entspr. Typ II) in Ouabagenin und L-Rhamnose zu spalten, indem sie das Glykosid in Aceton mit 1% HCl ca. 2 Wochen bei 20° stehen ließen. Es entstehen z. T. Aceton-Derivate und andere Produkte, die durch milde Hydrolyse in wäßrig-alkoholischer Säure gespalten werden.



Die Methode war auch für weitere derartige Glykoside (Convallatoxin, Emicymarin, Acovenosid A, Desglucohellebrin) brauchbar, während sie in anderen Fällen versagt hat (Neriifolin). Als Ausweg für eine Konstitutionsbestimmung wurde dann z. B. (Cheirosid A) so vorgegangen, daß das Glykosid mit Alkali in die Isoverbindung übergeführt und diese energisch hydrolysiert wurde. Es läßt sich dann in gewissen Fällen das Isoverbinden erhalten, weil es gegen Säure beständiger ist als das Genin selbst. Bei anderen Glykosiden (Neriifolin)<sup>49</sup> wurde der Lakton-Ring des acetylierten Glykosids zur Carboxyl-Gruppe abgebaut, die tertiäre HO-Gruppe entfernt, die Glykosid-Bindung anschließend hydrolysiert unter Isolierung der Aetiosäure. Endlich kann ein gewisser Aufschluß auch durch direkte Oxydation des Glykosids mit  $CrO_3$  erhalten werden<sup>49, 50</sup>. Oft gelingt es auf diesem Wege, in schlechter Ausbeute das dem Genin entsprechende Keton dabei zu fassen<sup>49</sup>.

Etwas bessere Aussichten hat jeweils Typ III (XV), der eigentlich nur einen Spezialfall von Typ II (XIV) mit einer D-Glucose als Zucker ist. Es hat sich in jüngster Zeit gezeigt, daß für diesen Typ gewisse Fermente brauchbar sind (z. B. Fermente der Coronilla-Samen<sup>51</sup>, Luzernesamen<sup>52</sup>), eine Reihe von Pilzenzymen<sup>53</sup>, bes. aus *Aspergillus oryzae* wie das im Handel erhältliche „Luzizym<sup>54</sup>“ und der Hepatopankreas-Saft der Weinbergschnecke<sup>55</sup>).

Sehr häufig liegen Di-, Tri- oder Tetraglykoside vor, bei denen es oft erwünscht ist, die Zucker stufenweise abzuspalten. Das Aglykon ist bevorzugt zunächst mit einer Methylpentose oder einem 2-Desoxyzucker (jedenfalls nicht mit D-Glucose) verknüpft, an denen noch 1 oder 2 D-Glucose-Moleküle eingreifen.



- <sup>48</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 737 [1942].  
<sup>49</sup> H. Helfenberger u. T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 31, 2097 [1948].  
<sup>50</sup> E. Steinberger u. A. Katz, Pharmac. Acta Helveticae 22, 1 [1947].  
<sup>51</sup> A. Stoll, A. Pereira u. J. Renz, Helv. Chim. Acta 32, 293 [1949].  
<sup>52</sup> A. Stoll u. J. Renz, ebenda 33, 286 [1950].  
<sup>53</sup> A. Stoll, J. Renz u. A. Brack, ebenda 34, 397 [1951].  
<sup>54</sup> Produkt der Luitpold-Werke, München; es ist nach Privatangaben von Prof. R. Tschesche zur Spaltung von Uzarin gut geeignet.  
<sup>55</sup> H. Huber, F. Blüdenbacher, K. Mohr, P. Speiser u. T. Reichstein, Helv. chim. acta 34, 46 [1951]. Über Abspaltung weiter entfernter Glucosid-Moleküle mit diesem Fermentpräparat siehe frühere Literatur dasselbst.

Für derartige Triglykoside sind viele Fermente bekannt<sup>58</sup>), welche die beiden Glucose-moleküle abzuspalten vermögen, so daß ein Monoglykosid erhalten wird.

Bei den *Calotropis*-glykosiden wurden Glykoside gefunden<sup>57</sup>), die außer den normalen Bestandteilen auch noch Stickstoff und Schwefel enthalten. Bisher ist dies aber ein Einzelfall geblieben. Die *Calotropis*-Wirkstoffe sind keine Glykoside im strengen Sinne, einige von ihnen enthalten Methylreduktinsäure und Oxy-methylreduktinsäure.

### Die Zucker

Die herzaktiven Glykoside enthalten eine erstaunliche Anzahl verschiedener Zucker, von denen eine ganze Anzahl noch nie in anderen Naturprodukten aufgefunden wurden.

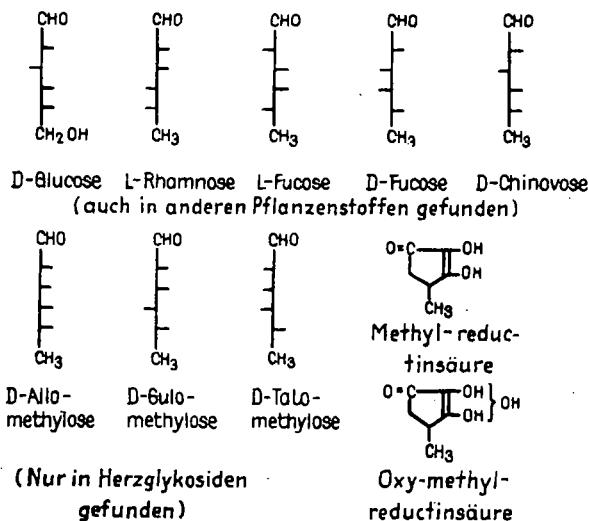


Tabelle 3

In herzaktiven Glykosiden gefundene normale Zucker (OH an C-2)

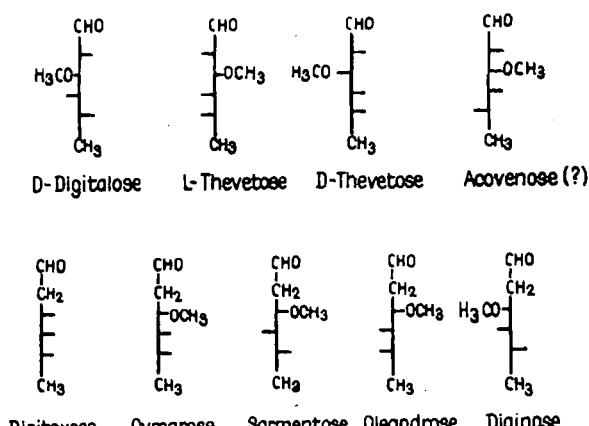


Tabelle 4

Methyläther und 2-Desoxyzucker, die nur in herzaktiven Glykosiden gefunden wurden

Die Konstitution der Acovenose ist noch unsicher; für alle anderen Zucker ist sie sichergestellt und durch Synthese bewiesen worden. Bei den letzten 3 Methyläthern von Tab. 4 wurde die Konstitution überhaupt erst durch Synthese erschlossen. Es ist auffallend, daß bei den bisher aufgefundenen Methyläthern die Methyl-Gruppe sich stets in 3-Stellung befindet.

### Die Aglykone

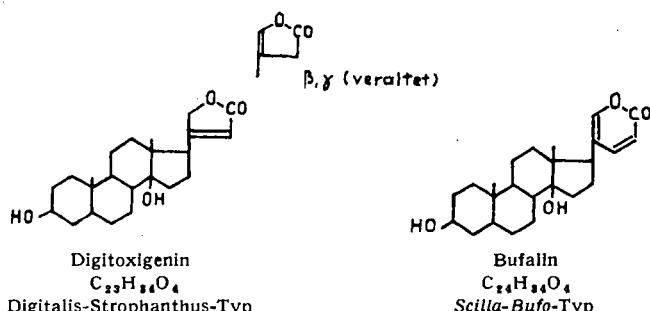
Die Aglykone oder Genine, d. h. die zuckerfreien Bausteine der wichtigsten pflanzlichen und tierischen Herzgifte sind vor allem durch die Arbeiten von *Windaus* und seinen Schülern, dann von *Jacobs*, *Wieland*, *Stoll*, *Tschesche*, *Elderfield* und anderen als Steroide erkannt worden. Ihre Besonderheit ist, daß sie

<sup>58</sup>) Vgl. die Zusammenstellung bei A. Stoll u. J. Renz, Enzymologia [Den Haag] 7, 362 [1939]. Für gewisse Fälle hat sich das Enzym aus den Samen von *Adenium multiflorum*, A. Hunger u. T. Reichstein, Helv. chim. acta 33, 1993 [1950] als besonders geeignet erwiesen. In anderen war der Hepatopankreassatz der Weinbergschnecke brauchbar. M. Fréjacque, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 225, 695 [1947]; 226, 835 [1948]; weitere Literatur siehe H. Huber, F. Blüdornbacher, K. Mohr, P. Speiser u. T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 34, 53, Fußn. 5 [1951].

<sup>59</sup>) G. Hesse u. E. Reicheneder, Liebigs Ann. Chem. 526, 252 [1936]; G. Hesse, L. J. Heuser, F. Hütt u. F. Reicheneder, ebenda 569, 130 [1950].

- 1) Als Seitenkette einen ungesättigten Lakton-Ring enthalten,
- 2) An C-14 eine HIO-Gruppe tragen,
- 3) An C-14 die umgekehrte Konfiguration ( $\beta$ -Konfiguration) besitzen als alle anderen bisher bekannten natürlichen Steroide, daß somit die Ringe C und D *cis*-ständig verknüpft sind.

Je nach der Art des Lakton-Ringes können wir die 2 folgenden Typen unterscheiden.



I. Digitalis-Strophanthus-Typ; er enthält einen einfach  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lakton-Fünfring und total 23 C-Atome. Früher glaubte man, daß die Doppelbindung sich in  $\beta,\gamma$ -Stellung befindet. Die richtige  $\alpha,\beta$ -Formulierung wurde 1941 von *Elderfield* und Mitarb.<sup>58</sup>) durch Vergleich mit synthetischen Modellsubstanzen und besonders auf Grund des UV-Absorptionsspektrums aufgestellt sowie von *Ruzicka* und Mitarb.<sup>59</sup>) durch Teilsynthese bewiesen.

II. Scilla-Bufo-Typ mit doppelt ungesättigtem Sechsring-lakton und total 24 C-Atomen. Die heute gültige Formulierung ist zuerst von *Stoll* u. Mitarb.<sup>60</sup>) für die *Scilla*-Glykoside vorgeschlagen worden.

Die Bruttoformeln dieser zwei Typen differieren nur um 1 C-Atom; dies erlaubt im allgemeinen nicht, sie auf Grund der Verbrennungswerte mit Sicherheit zu unterscheiden<sup>61</sup>). Hierzu ist vor allem das UV-Absorptionsspektrum geeignet (Bild 4). Digitoxigenin sowie alle Glykoside und Aglykone vom Typ I zeigen ein Maximum bei ca. 217  $\mu\text{m}$  ( $\log \epsilon = \text{ca. } 4,24$ )<sup>63</sup>), also in einem Bereich, der mit den üblichen Hilfsmitteln eben noch knapp erreichbar ist<sup>64</sup>).

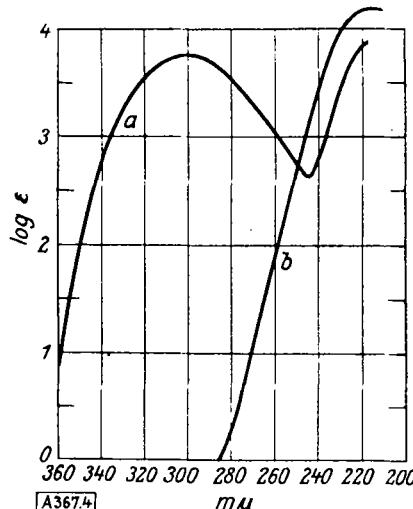


Bild 4  
UV-Absorptionsspektren (in Alkohol) von Bufalin (Kurve a) und Digitoxigenin (Kurve b)<sup>65</sup>

Bei sorgfältiger Ausführung erlaubt die genaue Bestimmung der Höhe der Extinktion des Maximums eine gute Schätzung des Molekulargewichtes.

Typ II zeigt den aus der Kurve ersichtlichen charakteristischen Verlauf mit einem Maximum bei etwa 300  $\mu\text{m}$ , also in einem leicht zugänglichen Gebiet;  $\log \epsilon = \text{ca. } 3,73$ .

<sup>58</sup>) W. D. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle u. R. C. Elderfield, J. Org. Chemistry 6, 273 [1941].

<sup>59</sup>) L. Ruzicka, T. Reichstein u. A. Fürst, Helv. Chim. Acta 24, 76 [1941]; L. Ruzicka, Pl. A. Plattner u. A. Fürst, ebenda 25, 79 [1942].

<sup>60</sup>) A. Stoll, A. Hoffmann u. A. Helfenstein, ebenda 18, 644 [1935].

<sup>61</sup>) Die Verbrennungswerte von Glykosiden sind ohnehin oft mit einer relativ großen Unsicherheit belastet, da es oft schwer ist, sie vollständig zu trocknen, ohne daß gleichzeitig teilweise Zersetzung eintritt.

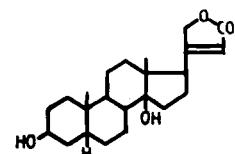
<sup>62</sup>) Aufgenommen mit Beckman Quarz-Spektrophotometer, Modell DU.

<sup>63</sup>) Soweit sie keine anderen absorbierenden Gruppierungen besitzen.

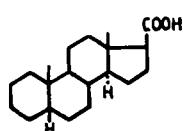
<sup>64</sup>) Besonders wichtig ist reiner Alkohol als Lösungsmittel.

## Konstitutionsbeweise

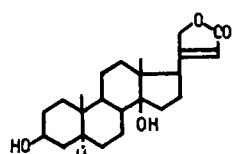
Den sicheren Beweis für die Steroid-Natur erbrachten zuerst Jacobs und Elderfield<sup>65)</sup> (1934) am Digitoxigenin. Es gelang ihnen, diesen Stoff durch einen mehrstufigen Abbau in Ätiocholansäure überzuführen. Aus Uzarin erhielt Tschesche<sup>66)</sup> in ähnlicher Weise Ätio-allocholansäure.



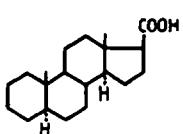
Digitoxigenin



Ätiocholansäure



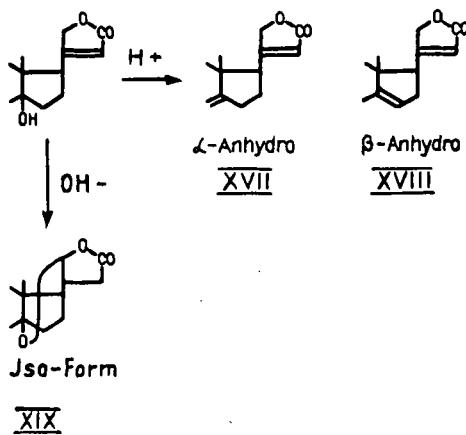
Uzarin (?)



Allo-ätiocholansäure

## Digitalis-Strophanthus-Typ

Im Digitoxigenin waren noch zwei HO-Gruppen unterzubringen. Die eine war acetylierbar und zu einer Keto-Gruppe oxydierbar, daher sekundär. Die andere war nicht acetylierbar und nicht dehydrierbar, aber mit Säure leicht in Form von Wasser abspaltbar (wobei 2 Isomere, das  $\alpha$ - und das  $\beta$ -Anhydro-digitoxigenin (XVII, XVIII) entstanden) und daher tertiär. Die sekundäre HO-Gruppe wurde hauptsächlich auf Grund von Analogieschlüssen in 3-Stellung platziert. Für die tertiäre HO-Gruppe ergab sich, daß sie in der Nähe des Laktonringes liegen

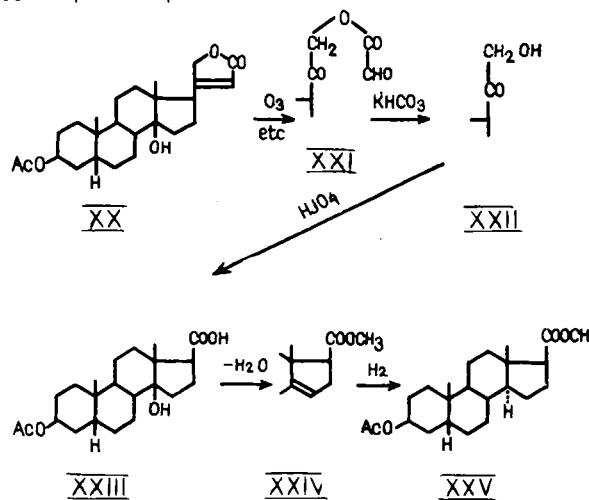


muß, da sie bei der durch Alkali bewirkten Isomerisierung mit diesem in Reaktion tritt (XIX). Sie wurde daher in 14-Stellung angenommen, wobei sich für die Isomerisierungsreaktion eine einleuchtende Formulierung ergab, die allen Eigenschaften der Isoverbindung gerecht wird.

Die so erhaltene Formel des Digitoxigenins konnte in der Folge völlig bestätigt und in Bezug auf einige stereochemische Details noch präzisiert werden. Zur Konstitutionsermittlung benützten wir besonders die Oxydation der Geninacetate entweder mit  $\text{KMnO}_4$  oder mit Ozon. Für die Stoffe vom Digitalis-Strophanthus-Typ ist besonders letztere empfehlenswert.

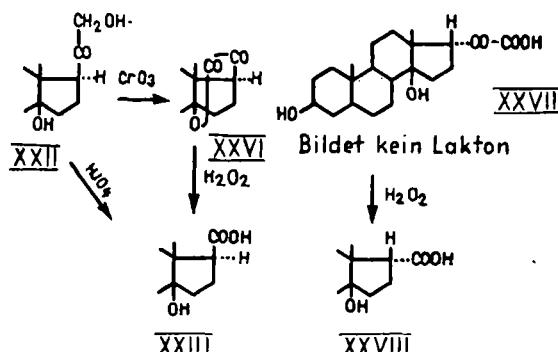
Digitoxigenin-acetat XX wird dabei mit Ozon bei  $-80^\circ$  behandelt und das entstehende Ozonid reduktiv gespalten<sup>67)</sup>. Der so erhaltene Glyoxylsäure-ester XXI wird mit  $\text{KHCO}_3$  in wäßrigem Methanol verseift, wobei das Ketol XXII entsteht. Dieses gibt mit  $\text{HJO}_4$  die Ätiosäure XXIII. Dieselbe Säure kann aus Digitoxigenin-acetat XX auch direkt mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton erhalten werden, doch ist die Ausbeute schlecht. Die Säure wird mit Diazomethan verestert und die tert. HO-Gruppe mit  $\text{POCl}_3$  in Pyridin abgespalten. Es entsteht dann nur ein Isomeres mit leicht hydrierbarer Doppelbindung in 14:15-Stellung

(XXIV). Die Hydrierung gab die bekannte  $3\beta$ -Acetoxy-ätiocholansäure XXV. Dieser Abbau ist beweisend für die räumliche Stellung der Gruppen  $3\beta$  und  $17\beta$ .



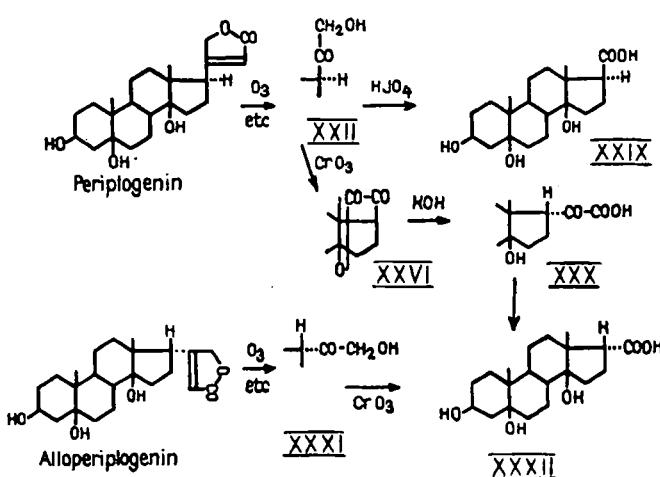
Es blieb noch die räumliche Lage der tertiären HO-Gruppe zu sichern. Schon die leichte Isomerisierung mit Alkali spricht sehr stark dafür, daß sie die  $14\beta$ -Konfiguration besitzen muß. Da aber der Mechanismus dieser Isomerisierungsreaktion nicht sicher abgeklärt ist, bestand die Möglichkeit, daß dabei gleichzeitig auch am Asymmetriezentrum C-17 eine räumliche Umkehrung stattfindet, wodurch eine Ringbildung auch dann möglich wäre, wenn sich die zwei Gruppen ursprünglich auf verschiedenen Seiten des Ringsystems befunden hätten. Ich glaube daher, daß der folgende Beweis von Nutzen war.

Das oben genannte Ketol XXII gibt mit  $\text{CrO}_3$  nicht, wie vermutet werden konnte, eine Säure, sondern ein Ketolakton XXVI (solche sind früher schon von Jacobs und Elderfield beschrieben worden).



Dies zeigt eindeutig, daß die Ketol-Seitenkette, also auch die ursprüngliche Lakton-Seitenkette, sich auf derselben Seite des Ringsystems befinden muß wie die tertiäre HO-Gruppe an C-14. Das Ketolakton gibt dementsprechend auch beim Abbau mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  die oben erwähnte Ätiosäure XXIII mit  $17\beta$ -ständiger HOOC-Gruppe. Wird das Ketolakton XXVI mit Alkali erwärmt, so entsteht, wie schon Jacobs und Elderfield in analogen Fällen beobachteten, eine Ketosäure (XXVII), die nicht mehr laktonisiert. Es ist Umkehrung am Asymmetriezentrum C-17 eingetreten. Die Ketosäure gibt beim Abbau mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  eine Ätiosäure XXVIII mit  $17\alpha$ -ständiger HOOC-Gruppe.

Ein analoger Abbau ist beim Periplogenin und beim Allo-periplogenin durchgeführt worden<sup>68), 69)</sup>. Die sogenannten Allo-glykoside und Allo-aglykone sind Isomerisierungsprodukte, die durch längere Einwirkung bestimmter Enzyme aus *Strophanthus*-Samen entstehen.



<sup>65)</sup> Science [New York] 80, 434, 533 [1934].

<sup>66)</sup> Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 222, 50 [1933]; Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 7 [1935].

<sup>67)</sup> K. Meyer u. T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 30, 1508 [1947].

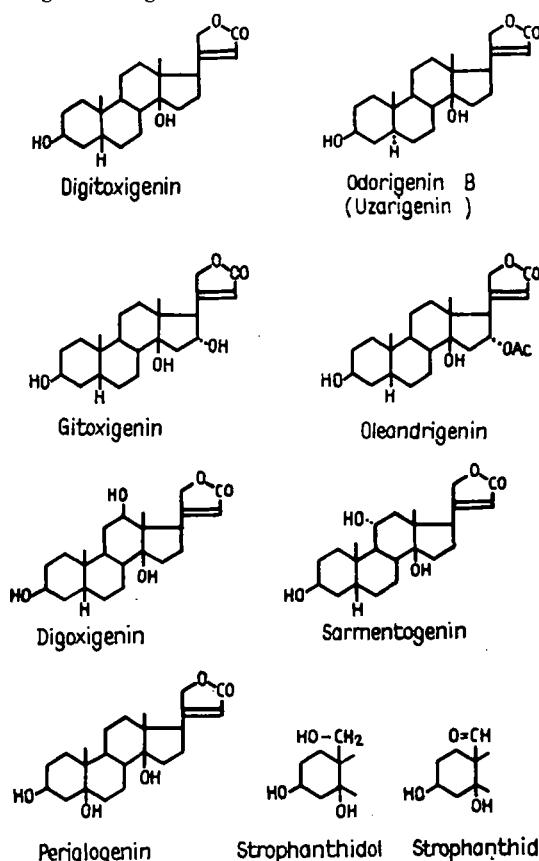
<sup>68)</sup> P. Speiser u. T. Reichstein, ebenda 30, 2143 [1947]; 31, 622 [1948].

<sup>69)</sup> Allo-digitoxigenin ist nicht bekannt.

Abbau des Periplogenins gab ein Ketol XXII, das mit  $\text{HJO}_4$  die Ätiosäure XXIX mit normaler  $17\beta$ -ständiger  $\text{HOOC}$ -Gruppe lieferte. Mit  $\text{CrO}_3$  wurde wieder ein Ketolakton XXVI erhalten. Dieses gab mit  $\text{KOH}$  eine Ketosäure XXX, die nicht laktonisiert und mit  $\text{H}_2\text{O}_4$  eine Ätiosäure mit  $17\alpha$ -ständiger  $\text{HOOC}$ -Gruppe (XXXII) lieferte. Dieselbe Säure ließ sich leicht aus Alloperiplogenin erhalten, das mit Ozon zum Ketol XXXI abgebaut wird. Bemerkenswerterweise gab dieses Ketol mit  $\text{CrO}_3$  kein Ketolakton, sondern sofort die genannte  $17\alpha$ -Säure XXXII.

Die Alloverbindungen unterscheiden sich demnach nur durch räumlichen Bau an C-17 von den normalen Stoffen. Es bestätigt sich, daß bei den genannten Abbaureaktionen keine unvorhergesehenen räumlichen Umlagerungen eintreten. Auch im Periplogenin konnte die räumliche Lage aller Substituenten bewiesen werden; sie befinden sich alle in  $\beta$ -Stellung<sup>70</sup>). Daselbe gilt für Strophanthidin<sup>70, 71</sup> und Strophanthidol, die mit Periplogenin direkt verknüpft werden konnten.

Die Konstitution und Konfiguration der folgenden Aglykone kann als gesichert gelten:



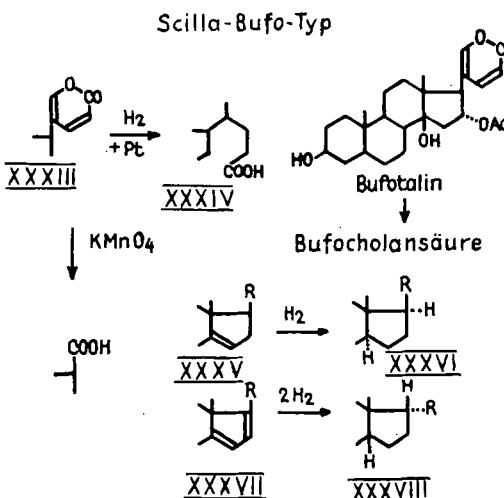
Eine große Anzahl ist noch nicht aufgeklärt, die bekanntesten davon sind Antiarogenin und Ouabagenin.

#### Scilla-Bufo-Typ

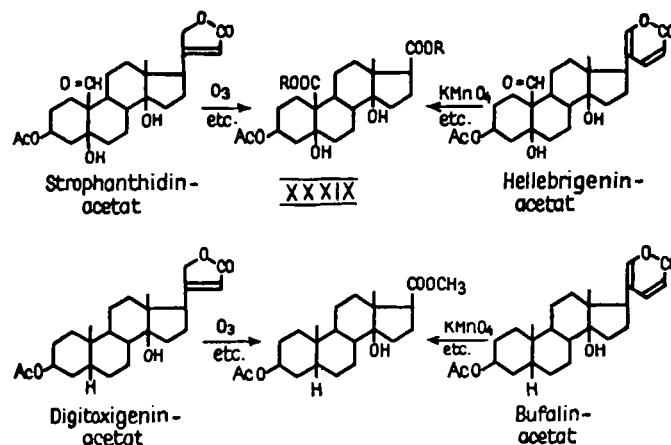
Für den sicheren Nachweis des Sterin-Gerüstes haben hier sowohl reduktive wie oxydative Abbaumethoden gedient.

Bei der Hydrierung wird der Cumulin-Ring XXXIII nicht nur abgesättigt, sondern vorwiegend auch hydrogenolytisch gespalten. Es entsteht die normale Seitenkette der Gallensäuren XXXIV. Obgleich dabei ein neues Asymmetriezentrum an C-20 gebildet wird, wurde die an C-20 isomere Säure bisher nicht gefunden. Wieland u. Mitarb.<sup>72</sup>) haben diese Reaktion zuerst am Bufotalin beobachtet. Die Überführung eines Aglykons auf diesem Wege in ein bekanntes Sterin-Derivat gelang erstmals Stoll, Hoffmann und Helfenstein<sup>73</sup>). Sie konnten so aus Scillaren A die Allocholansäure erhalten und die Steroid-Natur der Scilla-Glykoside beweisen. Wieland ist dies beim Bufotalin nicht gelungen. Wie man heute weiß, besitzt dieses Bufogenin eine Acetoxy-Gruppe in 16-Stellung<sup>74</sup>). Bei Entfernung der 14-ständigen HO-Gruppe wird unter verschärften Bedingungen auch die 16-ständige abgespalten; es entsteht ein in 14,16-Stellung

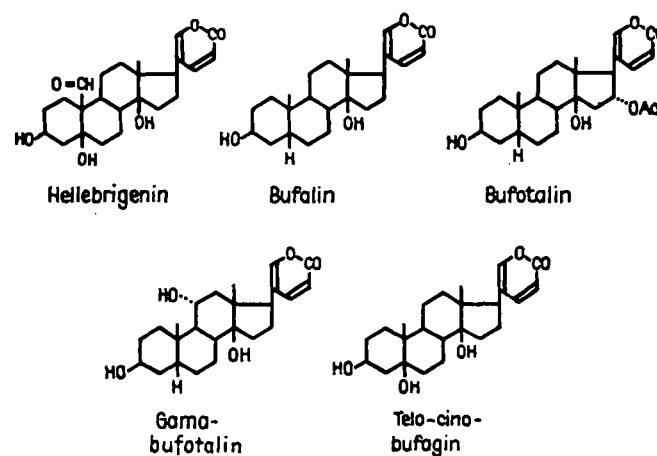
ungesättigtes Derivat. Während einfach in 14-Stellung ungesättigte  $17\beta$ -Sterioide XXXV bei der Hydrierung meistens nur die normalen ( $14\alpha$ )-Derivate XXXVI liefern, geben die 14,16-doppelten ungesättigten (XXXVII) vorwiegend die isomeren  $14\beta, 17\alpha$ -Produkte<sup>75, 76</sup> (XXXVIII). Daher war die von Wieland und Mitarb.<sup>72</sup>) erhaltene Iso-bufocholansäure wahrscheinlich  $14\beta, 17\alpha$ -Cholansäure und weder mit Cholansäure noch mit Allocholansäure identisch<sup>74</sup>).



Auch der oxydative Abbau ist erfolgreich beschritten worden. Hier werden die besten Resultate mit  $\text{KMnO}_4$  erzielt. Mit Ozon erhält man Gemische, deren Zusammensetzung noch nicht genau ermittelt ist<sup>77</sup>). So ist die Konstitution und Konfiguration von Hellebrigenin durch Verknüpfung mit Strophanthidin bewiesen worden; beide gaben dieselbe Dicarbonsäure XXXIX, die als Dimethylester charakterisiert wurde<sup>78</sup>). Analog wurde



Bufochin mit Digitoxigenin verknüpft und dasselbe gelang mit einigen anderen Krötengiften. Teilweise wurde in den so erhaltenen Säuren auch noch die 14-ständige HO-Gruppe in der früher erwähnten Weise entfernt. — Die Formeln der folgenden Stoffe sind mit solchen Reaktionen völlig gesichert worden:



<sup>70</sup> Zu demselben Ergebnis kamen unabhängig Pl. A. Plattner, A. Segre u. O. Ernst, Helv. Chim. Acta 30, 1432 [1947].

<sup>71</sup> P. Speiser, ebenda 32, 1368 [1949].

<sup>72</sup> H. Wieland, G. Hesse u. H. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 493, 272 [1932]. Dagegen wurden bei den hydrierten Laktonen 2 Isomere isoliert: H. Wieland u. H. Behringer, ebenda 549, 209 [1941].

<sup>73</sup> Helv. Chim. Acta 18, 644 [1935].

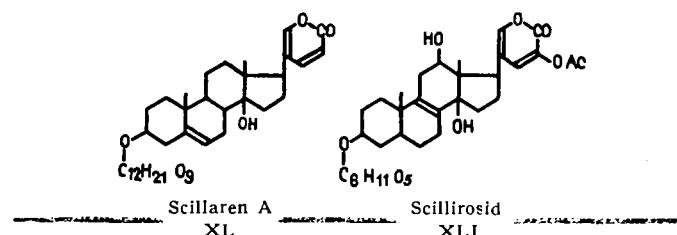
<sup>74</sup> K. Meyer, Helv. Chim. Acta 32, 1993 [1949].

<sup>75</sup> K. Meyer, ebenda 29, 718 [1946].

<sup>76</sup> Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki u. Kd. Meier, ebenda 29, 942 [1946].

<sup>77</sup> K. Meyer, ebenda 32, 1238 [1949]. <sup>78</sup> J. Schmutz, ebenda 32, 1442 [1949].

Für die Scilla-Glykoside gaben Stoll und Mitarb. die Formeln XL und XL I.



Scillirosid enthält als Besonderheit eine Acetoxy-Gruppe im Laktonring; hingegen ist die Lage der Doppelbindung und der HO-Gruppe nicht streng bewiesen.

Es ergibt sich, daß den in ihrer Konstitution gesicherten Krötengiften jeweils genau ein pflanzliches Aglykon entspricht, das sich lediglich im Bau des Laktonrings von den tierischen Produkten unterscheidet.

#### Verknüpfungsart der Zucker mit den Aglykonen

In den Formeln wurde der Zuckeranteil durchweg pyrid, also mit 6-Ring formuliert. Dies ist nicht streng bewiesen<sup>79)</sup>. Furoide Ringe dürften aber ausgeschlossen sein, da die entsprechenden Glykoside sonst viel leichter hydrolysierbar sein müßten. 7-Ringe sind nur bei Glucose möglich (nicht aber bei den meist vorkommenden Methylpentosen) und sind höchst unwahrscheinlich. Wir können daher mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß in allen bisher erwähnten Fällen normale Pyranoside vorliegen. Es muß dann für die Monoglykoside nur noch zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form entschieden werden. Wie in der Einleitung erwähnt, ist dies für Glykoside mit optisch inaktiven Alkoholen aus der spez. Drehung leicht möglich. Dasselbe Prinzip ist auch bei Glykosiden mit optisch aktiven Alkoholen verwendbar, wenn man den Drehungsbeitrag der alkoholischen Komponente berücksichtigt. Dieses Verfahren ist von W. Klyne<sup>80)</sup> für die Konfigurationsbestimmung der herzaktiven Glykoside verwendet worden. Danach ist die molare Drehung eines Glykosids ungefähr gleich der Summe der molaren Drehung des Aglykons plus der molaren Drehung des gleich gebauten ( $\alpha$ - oder  $\beta$ )-Methylglykosids (molare Drehung  $[M]_D = [\alpha]_D \cdot \frac{\text{Mol.-Gew.}}{100}$ ).

	[M]_D
Für Strophanthidin	Gef. $= + 170^\circ$
Für $\alpha$ -Methyl-L-rhamnosid- $\langle 1,5 \rangle$	Gef. $= - 111^\circ$
Für Strophanthidin- $\alpha$ -L-rhamnosid- $\langle 1,5 \rangle$	Ber. $= + 59^\circ$
Für Strophanthidin (wie oben)	Gef. $= + 170^\circ$
Für $\beta$ -Methyl-L-rhamnosid- $\langle 1,5 \rangle$	Gef. $= + 170^\circ$
Für Strophanthidin- $\beta$ -L-rhamnosid- $\langle 1,5 \rangle$	Ber. $= + 340^\circ$
Convallatoxin	$[M]_D = 0^\circ$
Strophanthidin	$[M]_D = + 170^\circ$
Drehungsbeitrag des Zuckeranteils	$(\Delta C) = - 170^\circ$
$\alpha$ -Methyl-L-rhamnosid	Gef. $[M]_D = - 111^\circ$
$\beta$ -Methyl-L-rhamnosid	Gef. $[M]_D = + 170^\circ$

Tabelle 5

Für Convallatoxin, das natürliche Strophanthidin-L-rhamnosid- $\langle 1,5 \rangle$ , wurde eine Drehung von  $0^\circ$  gefunden. Nach Tabelle 5 handelt es sich somit um das  $\alpha$ -Rhamnosid.

Fehlergrenze: Wenn  $[\alpha]_D$  auf  $\pm 2^\circ$  genau bestimmt ist, so ergibt sich für  $[M]_D$  bei einem Molekulargewicht von 600 die Fehlergrenze  $\pm 12^\circ$ ; ebenso groß ist sie für die Summe der Komponenten ( $[M]_D$  Methylglykosid +  $[M]_D$  Aglykon), so daß eine Differenz von  $\pm 25^\circ$  noch innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegt. Dies gilt, wenn alle Komponenten in demselben Lösungsmittel gemessen wurden<sup>81)</sup>. Da die Differenz der  $[M]_D$ -Werte zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glykosid aber immer ungefähr ca.  $300^\circ$  beträgt, so ist eine eindeutige Zuordnung fast in allen Fällen leicht möglich.

<sup>79)</sup> Ein solcher Beweis könnte wahrscheinlich durch erschöpfende Methylierung leicht erbracht werden.

<sup>80)</sup> Proc. Biochem. Soc. 288th Meeting, Biochemic. J. 47, xli [1950].

<sup>81)</sup> Am zweckmäßigsten ist hier Alkohol, da die Methylglykoside in Chloroform meist unlöslich sind. Wurden verschiedene Lösungsmittel verwendet, so ist die Fehlergrenze viel größer. Bei Pyridin ungefähr  $100^\circ$ .

Für eine tabellarische Übersicht ist es praktisch, den Drehungsbeitrag des Zuckeranteils ( $\Delta C$ ) wie folgt zu berechnen, indem man  $[M]_D$  des Aglykons von  $[M]_D$  des Glykosids abzieht. Für obiges Beispiel ergibt sich

Convallatoxin .....	$[M]_D = 0^\circ$
Strophanthidin .....	$[M]_D = + 170^\circ$
$\Delta C = - 170^\circ$	

Wenn man jetzt weiß, daß es sich beim Zuckeranteil des Convallatoxins um L-Rhamnose handelt, so muß man nur noch feststellen, ob der ( $\Delta C$ )-Wert dem  $[M]_D$  von  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Methyl-L-rhamnosid entspricht.

$\alpha$ -Methyl-L-rhamnosid	Gef. $[M]_D = - 111^\circ$
$\beta$ -Methyl-L-rhamnosid	" " $= + 170^\circ$

Das Convallatoxin ist somit ein  $\alpha$ -L-Rhamnosid.

Klyne hat solche Rechnungen für eine größere Anzahl teilsynthetischer sowie natürlicher Glykoside durchgeführt (Tabelle 6 und 7).

Glykosid	[M]_D	Aglykon	[M]_D	Zucker	$\Delta C$
Convallatoxin	0	Strophanthidin	+ 170	L-Rhamnose	- 170
$\beta$ -Antiarin	0	Antiarigenin	+ 178	"	- 178
Quabain	- 197	Ouabagenin	+ 48	"	- 245
Desglu-					
hellebrin	- 140	Hellebrigenin	+ 71	"	- 211
Evomonosid	- 161	?	?	"	?
$\alpha$ -Methyl-L-rhamnosid- $\langle 1,5 \rangle$		$[M]_D = - 111^\circ$			
$\beta$ -Methyl-L-rhamnosid- $\langle 1,5 \rangle$		$[M]_D = + 170^\circ$			

Tabelle 6

Glykosid	[M]_D	Aglykon	[M]_D	Zucker	$\Delta C$
Cymarin	+ 192	Strophanthidin	+ 170	D-Cymarose	+ 22
Cymarol	+ 150	Strophanthidol	+ 156	"	- 6
Periplocymarin	+ 155	Periplogenin	+ 116	"	+ 39
Somalin	+ 49	Digitoxigenin	+ 71	"	- 22
Honghelosid A	- 81	Oleandrogenin	- 37	"	- 44
$\alpha$ -Methyl-D-Cymarosid- $\langle 1,5 \rangle$		$[M]_D = + 370^\circ$			
$\beta$ -Methyl-D-Cymarosid- $\langle 1,5 \rangle$		$[M]_D = (\sim + 40^\circ)$			

Tabelle 7

$\alpha$ -Methyl-D-Cymarosid zeigt  $[M]_D = + 370^\circ$ .  $\beta$ -Methyl-D-Cymarosid ist zwar nicht bekannt, es kann aber auf Grund von Vergleichen und von bekannten Regeln in der Zuckerchemie angenommen werden, daß es  $[M]_D = \text{ca. } + 40^\circ$  zeigen sollte.

Die 5 natürlichen D-Cymaroside gehören somit zur  $\beta$ -Reihe, die 5 natürlichen L-Rhamnoside zur  $\alpha$ -Reihe.

Für eine Reihe von Monoglykosiden ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 8;  $\Delta C$  = Drehungsbeitrag des Zuckeranteils in den Glykosiden; Anzahl = Zahl der Glykoside mit dem betreffenden Zucker).

Zucker	$[M]_D$ der Methylglykopyranoside	Anzahl	$\Delta C$	Konfiguration an C-1
	$\alpha$ $\beta$			
D-Cymarose	+ 370      (+ 40) <sup>82)</sup>	5	- 44, - 22, - 6 + 22, + 39	$\beta$
D-Diginose	+ 142 <sup>83)</sup> (- 200)	3	- 97, - 159, - 78	$\beta$
D-Sarmentose	+ 275	2	- 119, - 151	$\beta$
D-Digitalose	+ 240      (- 100)	2	- 24, - 44	$\beta$
D-Thevetose	(+ 260)      (- 110)	1	- 126	$\beta$
L-Rhamnose	- 111      + 117	3	- 170, - 178, - 211	$\alpha$
L-Thevetose	(- 260)      (+ 110)	1	- 338	$\alpha$
L-Oleandrose	(- 200) <sup>84)</sup> (+ 140)	1	- 263	$\alpha$

Tabelle 8

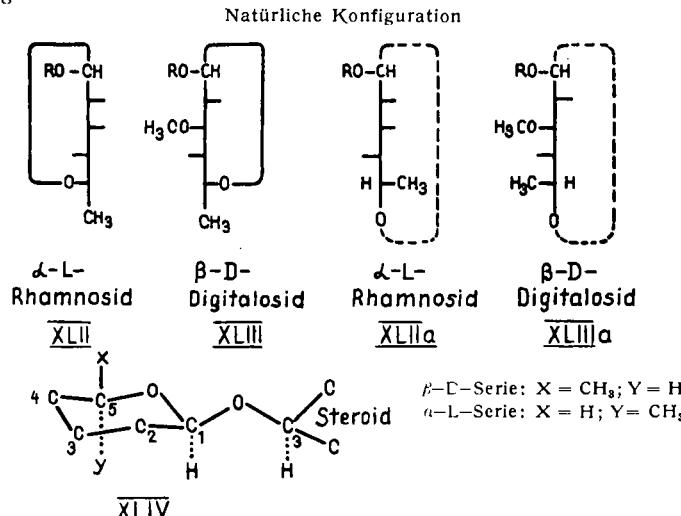
Für die Gruppe der herzaktiven Glykoside erhält man daraus, daß alle natürlichen D-Glykoside der  $\beta$ -Reihe und alle natürlichen L-Glykoside der  $\alpha$ -Reihe angehören. Wenn man sich an die in der Einleitung gegebene Definition erinnert, so folgt, daß

<sup>82)</sup> Die in Klammern gegebenen Werte sind meist nicht direkt bestimmt, sondern aus anderen errechnet.

<sup>83)</sup> Reinheit zweifelhaft.

<sup>84)</sup> Drehungsbeitrag der 2-ständigen HO-Gruppe aus Unterschied zwischen  $\alpha$ -Methyl-D-glucosid und  $\alpha$ -Methyl-2-desoxy-D-glucosid- $\langle 1,5 \rangle$  berechnet. Diesen bei der geschätzten Drehung des  $\alpha$ -Methyl-D-thevetosids abgezogen und zuletzt Vorzeichen gewechselt.

sämtliche natürlichen Glykoside dieser Gruppe an C-1 dieselbe Konfiguration besitzen, zu der die folgenden zwei Beispiele gegeben seien:



In der üblichen *Fischer*-sehen Projektion sieht man, daß die Konfiguration von  $\alpha$ -L-Glykosiden (XLII) und  $\beta$ -D-Glykosiden (XLIII) an C-1 genau gleich ist. Die  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe ist jeweils nach links gerichtet. Da definitionsgemäß bei den Methylpentosen und Hexosen die Zuordnung zur L- bzw. D-Reihe auf Grund der Lage der HO-Gruppe an C-5 erfolgt, ergibt sich ein noch besseres Bild über die Gleichheit der Konfiguration obiger Formen, wenn man die Moleköl, statt nach *Fischer* auf die ganze gestreckte C-Kette, auf die wirkliche an der Ringbildung beteiligten Atome projiziert und diese gestreckt denkt (und sonst weiter in der von *Fischer* vorgeschlagenen Weise projiziert). Es ergeben sich dann die 2 rechtsstehenden Formeln XLIIa, XLIIIa. Der einzige Unterschied zwischen D- und L-Reihe besteht also in der Lage der endständigen Methyl-Gruppe. (Der Bau an C-2 bis C-4 ist natürlich von der Lage der einzelnen HO-Gruppen abhängig). Die Projektion einer Raumformel, in der der Zuckeranteil eine Sesselform hat, ergibt das von *Klyne* skizzierte Bild XLIV (X =  $\text{CH}_3$  für die  $\beta$ -D-Reihe und Y =  $\text{CH}_3$  für die  $\alpha$ -L-Reihe).

### Teilsynthesen

Die in den herzaktiven Glykosiden vorkommenden Zucker sind fast alle synthetisch zugänglich. Von den natürlichen Aglykonen ist noch kein einziges künstlich bereitet worden, obwohl die Versuche zur Teilsynthese bereits weit vorgeschritten sind<sup>85)</sup>. Auch die Überführung eines natürlichen Aglykons in ein anderes ist nur in einem Falle (Periplogenin aus Strophanthin<sup>71)</sup>) gelungen. Hingegen konnte die Verknüpfung von Aglykonen mit Zuckern durchgeführt werden<sup>86)</sup>; das erste natürliche Glykosid, das so erhalten wurde, war Convallatoxin<sup>87)</sup>. Man bediente sich dabei der Methode von *Königs* und *Knorr*, wonach das Aglykon mit einem Acetobromzucker in Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  oder  $\text{Ag}_2\text{O}$  umgesetzt wird. Besonders vorteilhaft ist eine von *Meystre* und *Miescher*<sup>88)</sup> angegebene Ausführungsform. Diese Methode liefert je nach dem Bau des Zuckers fast ausschließlich die  $\alpha$ - oder die  $\beta$ -Form. In der hier beschriebenen Stoffgruppe ist es bisher noch nicht gelungen, die Bildung der anderen Form zu erzwingen oder sie durch nachträgliche Umlagerung zu erhalten. Man ist also bisher vom Zufall abhängig, ob man bei einer solchen Teilsynthese die natürliche oder die an C-1 des Zuckeranteils isomere Form erhält. Bei der Teilsynthese des Convallatoxins ist zufällig die natürliche  $\alpha$ -Form entstanden.

Bisher sind in der Natur nur 2 Glykoside aufgefunden worden, die sich dadurch unterscheiden, daß dasselbe Aglykon einmal mit der L-Form und das zweite Mal mit der D-Form desselben Zuckers verknüpft ist. Beide wurden erstmals von *Frèrejacque* beschrieben. Es sind dies Neriifolin und Honghelin. Beide enthalten als Aglykon Digitoxigenin (Tabelle 9).

Glykosid	Aglykon	Zucker	Konfiguration an C-1 von Zucker
Neriifolin	Digitoxigenin	L-Thevetose	$\alpha$
Honghelin	Digitoxigenin	D-Thevetose	$\beta$

Tabelle 9

<sup>85)</sup> Vgl. besonders zahlreiche Arbeiten von *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner* u. *Mitarb.*, 1941–1943.  
<sup>86)</sup> *F. C. Uhle* u. *R. C. Elderfield*, *J. Org. Chemistry* 8, 162 [1943].  
<sup>87)</sup> *K. Reyle*, *K. Meyer* u. *T. Reichstein*, *Helv. Chim. Acta* 33, 1541 [1950].  
<sup>88)</sup> *Ch. Meystre* u. *K. Miescher*, ebenda 27, 231 [1944].

Im Neriifolin ist diese mit L-Thevetose verbunden, und zwar auf Grund der obigen Ausführungen in der  $\alpha$ -Form. Beim Honghelin liegt ein Derivat der D-Thevetose vor, und nach *Klynes* Berechnungen muß es sich um ein  $\beta$ -Glykosid handeln.

Die *Königs-Knorr*-Synthese liefert mit einem optisch inaktiven Alkohol immer entweder die  $\alpha$ - oder die  $\beta$ -Form, und zwar ganz gleichgültig, ob man einen Zucker der L-Reihe oder denselben Zucker der D-Reihe verwendet. Bei optisch aktiven Alkoholen könnten Unterschiede auftreten; der Einfluß der alkoholischen Komponente scheint aber gering zu sein. Wenn man also Digitoxigenin sowohl mit L-Thevetose wie mit D-Thevetose umsetzt, so ist es höchst wahrscheinlich, daß man in beiden Fällen das  $\alpha$ -Derivat oder in beiden Fällen das  $\beta$ -Derivat erhält, daß man somit wenigstens eines der natürlichen Glykoside so gewinnen kann. Dies hat sich in dem konkreten Fall der zwei Thevetoside bestätigt. Das aus der D-Form erhaltene Derivat war mit Honghelin identisch<sup>89)</sup>. Wenn man die Isomeren herstellen will, die bei der *Königs-Knorr*-Synthese nicht entstehen, so muß man daher nach anderen Methoden suchen.

### Einfluß der Zucker und der Aglykone auf die biologische Wirksamkeit

**Zucker.** Die Art, besonders aber die Zahl der Zucker hat merklichen Einfluß auf die biologische Wirksamkeit. Wenn nur ein Zucker vorhanden ist, so ist dieser Einfluß nicht sehr groß. Daher zeigen Monoglykoside, die dasselbe Aglykon enthalten, in der Regel eine ähnliche Aktivität. In Tabelle 10 werden die Toxizitäten (bei intravenöser Injektion) von vier Monoglykosiden des Digitoxigenins und von drei des Strophanthidins verglichen.

Geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg <sup>90)</sup> Katze i. v.	
Digitoxigenin-Derivate	
$\beta$ -D-Glucosid (künstlich)	$0,1247 \pm 0,0119$
Odorosid A (D-Diginose)	$0,1859$
Neriifolin (L-Thevetose)	$0,1961 \pm 0,0102$
Somalin (D-Cymarose)	$0,2877 \pm 0,0871^{91)}$
Strophanthidin-Derivate	
Convallatoxin (L-Rhamnose)	$0,0790 \pm 0,0031$
$\beta$ -D-Glucosid	$0,0913 \pm 0,0025$
Cymarin (D-Cymarose)	$0,1101 \pm 0,0037$

Tabelle 10  
Toxizität von Mono-glykosiden mit gleichem Aglykon und verschiedenen Zuckern

Der Eintritt eines zweiten und dritten Zuckers verursacht in der Regel (nicht immer) eine merkliche Erniedrigung der Wirksamkeit, die viel stärker sein kann, als der Vergrößerung des Molekulargewichts entspricht. In Tabelle 11 sind Glykoside des Digitoxigenins, Strophanthidins und Ouabagenins mit steigender Anzahl von Zuckern aufgeführt. Es zeigt sich, daß die Toxizität des Aglykons in dieser Gruppe (Digitalis-Strophanthus-Typ!) merklich schwächer ist als die der Monoglykoside<sup>92)</sup>.

Zucker	Geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg Katze i. v.
Digitoxigenin	$0,4591 \pm 0,0363$
Neriifolin	$0,1961 \pm 0,0102$
Thevetiosid	$1,004 \pm 0,1114$
Thevetin	$0,889 \pm 0,0316$
Strophanthidin	$0,3250 \pm 0,0232$
Cymarin	$0,1101 \pm 0,0037$
$\kappa$ -Strophanthin- $\beta$	$0,1282 \pm 0,0031$
Strophanthosid	$0,1865 \pm 0,0111$
Ouabagenin	$0,2389 \pm 0,0234$
Ouabain	$0,1160 \pm 0,0027$

Tabelle 11  
Steigender Zuckergehalt am gleichen Aglykon

<sup>89)</sup> *K. Reyle* (unpubliziert, Dissert. Basel).

<sup>90)</sup> Werte von Dr. *K. K. Chen*.

<sup>91)</sup> Dieser Wert wurde von Dr. *K. K. Chen* an 10 Katzen ermittelt (Privatmitteilung vom 2. 1950). Er wurde hier eingesetzt, um einen besseren Vergleich zu haben. Alle Werte der Tabelle sind unter genau gleichen Bedingungen ermittelt. *R. Müller*, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 1, C 88 [1943]; 2, 203 [1944], fand für Somalin 0,372 mg/kg.

<sup>92)</sup> Auch der Wirkungscharakter des Aglykons ist anders, insbesondere ist die Haftfestigkeit viel geringer, was bei dieser Art der Toxizitäts-Prüfung natürlich nicht direkt ersichtlich ist.

Für die praktische Verwendung in der Medizin kommt es aber nicht nur darauf an, ein möglichst stark wirksames Produkt zu haben (die Zahlen der Tabelle geben ja nur die Toxizitätswerte), da man bei einem schwächer wirksamen leicht die Dosis entsprechend erhöhen kann. Polyglykoside haben viele Vorteile. Für therapeutische Zwecke stehen heute sehr viele Stoffe dieser Gruppe zur Verfügung. Welche am besten geeignet sind, kann nur durch sehr eingehende pharmakologische Untersuchungen und genaue klinische Prüfung entschieden werden.

### Empfindliche Stellen in der Moleköl

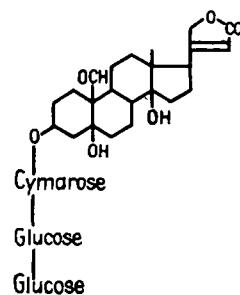
Am Beispiel des Strophanthosids soll noch angedeutet werden, durch was für Einflüsse die Wirksamkeit eines herzwirksamen Glykosids verändert oder zerstört werden kann.

Enzyme können ein oder zwei Mol D-Glucose hydrolytisch abspalten, wobei die Toxizität nicht sehr stark geändert wird, wohl aber die Löslichkeit und die klinische Wirksamkeit. Ferner kann durch Enzyme eine Isomerisierung an C-17 („Allomerisierung“) eintreten, wodurch die Wirksamkeit fast vollständig verlorengeht.

Alkali liefert Isomerisierung des Laktone rings. Die entstehende Iso-Verbindung ist biologisch unwirksam. Verdünnte Mineralsäuren bewirken bei Strophanthosid zunächst Abspaltung

des ganzen Zuckers. Das entstehende Aglykon ist bei Injektion noch stark toxisch, besitzt aber nur geringe „Haftfestigkeit“ am Herzmuskel und ist therapeutisch nicht verwendbar.

### Empfindliche Punkte in der Glykosid-Moleköl



#### Enzyme:

- a) Abspaltung v. Glucose
- b) Allomerisierung

Alkali: Isomerisierung

#### Säure:

- a) Abspaltung v. Zucker
- b) Wasserabspaltung

Stärkere Säuren führen außerdem zu Anhydrisierung (Abspaltung der tert. HO-Gruppen). Bei Glykosiden, die keine 2-Desoxyzucker enthalten, kann die Anhydrisierung teilweise vor der Abspaltung der Zucker erfolgen.

Eingeg. am 12. Juni 1951

[A 367]

## Zur Chemie und Biologie der Mitosegifte

Von Prof. Dr. HANS LETTRÉ

Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg

Der Aufbau und Stoffwechsel der Zelle und deren Beziehungen zum umgebenden Medium werden erörtert. Weiterhin wird die Chemie der Mitosegifte behandelt und die Wirkung dieser Stoffe auf die einzelnen Phasen der Zellteilung beschrieben. Hieraus wird der Chemismus der Zellteilung abgeleitet. Besonderheiten der Tumorzelle und ihrer Relation zum Milieu werden diskutiert.

### A) Einleitung

Seit 1939 habe ich mich mit den sog. Mitosegiften<sup>1)</sup> beschäftigt, Verbindungen, welche die mitotische Teilung kernhaltiger Zellen stören. Mit dieser Definition ist zugleich das Aufgabengebiet in seiner Zweiteilung dargelegt: Auf der einen Seite die chemischen Substanzen, deren Darstellung und Konstitutionsaufklärung notwendig sind. Auf der anderen Seite das biologische System, das in seinem Chemismus, insbes. dem der Teilung, und in seiner Wechselwirkung mit den chemischen Faktoren zu analysieren ist. Darüber hinaus führen diese Arbeiten unmittelbar zu dem Problem des ungehemmten Wachstums der Tumorzellen und dessen Beeinflussung.

### B) Die Zelle

Der Kristall, der aus einer gesättigten Lösung heranwächst, ist in seinem Innern homogen aufgebaut und besteht aus der gleichen Substanz, die in der Lösung enthalten ist. Kleine Kristalle sind gegenüber großen thermodynamisch instabil und besitzen größere Löslichkeit. Beim Kristallwachstum strebt die Oberfläche oder das Verhältnis von Oberfläche zu Masse einem Minimalwert zu, so weit die Kristallform es zuläßt. Im Gegensatz hierzu sind biologische Systeme in einem Nährmedium 1. in ihrem Inneren heterogen aufgebaut und 2. in ihrer Zusammensetzung von der des Milieus verschieden. Sie wachsen nicht durch Größenzunahme der einzelnen biologischen Einheit, sondern durch Vermehrung der Zahl der Einheiten. Die Oberfläche der belebten Systeme strebt einem Maximalwert zu oder das Verhältnis von Oberfläche zu Masse sucht konstant zu bleiben<sup>2)</sup>. Die Differenz zwischen der Zusammensetzung von Umgebung und Zelle und die Existenz eines Stoffwechsels sind die innere Ursache für die zelluläre Struktur der belebten Systeme. Nach Rashevsky<sup>3)</sup> kann man aus den Diffusionsgeschwindigkeiten von Stoffen, die in die

Zelle eindringen, und solchen, die von ihr abgegeben werden, einen kritischen Zelldurchmesser bestimmen, der nicht überschritten werden darf, wenn eine gleichmäßige Versorgung aller Punkte in der Zelle vorliegen soll. Bei Überschreitung der kritischen Zellgröße muß zur Wiederherstellung des Gleichgewichtszustandes eine Teilung des Systems stattfinden.

Morphologisch besteht die tierische Zelle aus dem Zellplasma, in dem der Zellkern enthalten ist. Von Zellart zu Zellart wechselnd enthält das Zellplasma verschiedene Mengen von strukturierten Plasmabestandteilen (Mitochondrien, Mikrosomen). Chemisch unterscheiden sich diese Zellbezirke dadurch, daß im Zellkern nur die Thymonucleinsäure enthalten ist, während die Ribonucleinsäure vornehmlich im Zellplasma, aber auch im Zellkern (im Nucleolus) enthalten ist.

Die Fermente des Stoffwechsels sind an verschiedenen Stellen der Zelle lokalisiert. Nach den Untersuchungen über die Fermentlokalisation und -trennung in Homogenaten von Zellen (vgl. die Zusammenfassung von Schneider und Hogeboom<sup>4)</sup>) ist das Fermentsystem der Glykolyse im nicht strukturierten Zellplasma, das der Atmung in den Mitochondrien enthalten (Bild 1). Morphologisch mannigfaltiger sind die

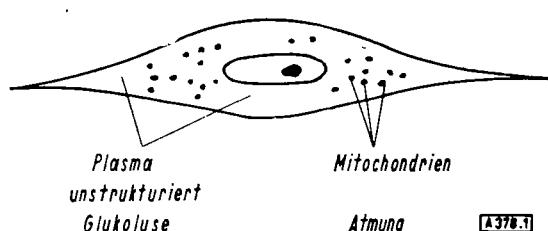


Bild 1

Zelle mit Kern und Kernkörperchen (Nucleolus). Lokalisation des glykolytischen Stoffwechsels im nichtstrukturierten Zellplasma; Lokalisation des oxydativen Stoffwechsels (Häminfermente, Cyclophorase) in den Mitochondrien des Zellplasmas

<sup>1)</sup> H. Lettré, *Ergebn. Physiol.* 46, 379 [1950]; diese *Ztschr.* 53, 363 [1941]; 55, 265 [1942]; 56, 193 [1943]; 60, 57, 164 [1948]; 61, 390 [1949].

<sup>2)</sup> H. Lettré, *Z. Elektrochem.* 55, [1951] im Druck.

<sup>3)</sup> Mathematical Biophysics, Chicago 1938.

<sup>4)</sup> Cancer Res. 11, 1 [1951].