

Besonderheiten der Zucker von herzaktiven Glykosiden

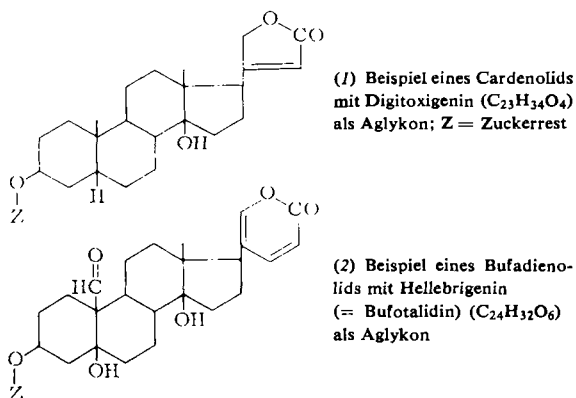
VON PROF. DR. T. REICHSTEIN [1]

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER UNIVERSITÄT BASEL (SCHWEIZ)

Wenn man die Zuckerkomponenten der digitaloiden Lactone (sowie zweier weiterer kleiner Stoffgruppen) mit denjenigen der übrigen natürlichen Glykoside der höheren Pflanzen vergleicht, so ergeben sich auffallende Unterschiede: Nicht digitaloide Glykoside enthalten als Bausteine fast stets einen oder mehrere der acht Zucker D-Glucose, D-Glucuronsäure, D-Xylose, L-Arabinose, D-Galactose, D-Galacturonsäure, L-Fucose, L-Rhamnose. Oligosaccharid-Anteile enthalten fast stets die Hexose „innen“, d. h. direkt an das Aglykon gebunden, Pentosen und Methylpentosen „außen“. Oligosaccharid-Anteile mit mehr als zwei Zuckern scheinen oft verzweigt zu sein. In herzaktiven Glykosiden (und zwei verwandten kleinen Stoffgruppen) kommen von den acht Zuckern nur D-Glucose und L-Rhamnose häufig vor. Sehr oft werden zahlreiche andere Zucker gefunden, besonders Hexamethylösen. Oligosaccharid-Anteile enthalten die Hexose (D-Glucose) immer „außen“. Oligosaccharid-Anteile mit mehr als zwei Zuckern sind, soweit bekannt, immer linear gebaut.

1. Definition und Fragestellung

Die herzaktiven Glykoside sind Sterinderivate, die in vielen höheren Pflanzen angetroffen werden [2]. Sie haben ihren Namen nach der spezifischen „digitalisartigen“ Wirkung auf den Herzmuskel erhalten. Nach dem Bau des Aglykons können sie chemisch in zwei Hauptgruppen, die Cardenolide (1) mit C_{23} -Genin und die Bufadienolide (2) mit C_{24} -Genin eingeteilt werden.



[1] Nach Vorträgen in Lindau (25. Juni 1961) und Marburg (14. Juli 1961).

[2] Übersichtsreferate: [a] R. Tschesche in H. Lettré, H. H. Hoffen u. R. Tschesche: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe. F. Enke-Verlag, Stuttgart 1954, Bd. 1, S. 287; [b] Ch. Tamm, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 13, 137 (1956); [c] L. F. Fieser u. M. Fieser: Steroide. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 801.

Dieses Aglykon oder Genin (der Steroid-Teil) ist glykosidisch mit einem oder mehreren Zuckern verknüpft. Von anderen Glykosiden sind sie somit nur durch den besonderen Bau der Geninkomponente unterschieden; von anderen Steroidglykosiden nur durch die „Seitenkette“, die hier als Lactonring vorliegt. Es ist auffallend, daß diese kleine Besonderheit sich sehr stark auf die Natur der Zucker auswirkt, die am anderen Ende des Moleküls gebunden sind. Enthält doch diese eng umgrenzte Stoffgruppe eine sehr große Vielfalt von Zuckern, darunter zahlreiche, die in anderen Naturprodukten aus höheren Pflanzen oder Tieren kaum angetroffen werden [3]. Im folgenden sollen vor allem diese Unterschiede bei den Zuckern besprochen werden.

Um die Unterschiede zu verdeutlichen, fassen wir als Gruppe A willkürlich alle wichtigen Typen von Zuckerderivaten aus höheren Pflanzen [4] oder Tieren zusammen, mit Ausnahme der herzwirksamen Glykoside sowie zweier weiterer kleiner Gruppen. Aus den weiter unten angegebenen Beispielen folgt, daß in Gruppe A die acht in Tabelle 1 zusammengefaßten Zucker mengenmäßig weitaus überwiegen. Dies gilt besonders für die eigentlichen Glykoside.

Tabelle 1. Zucker in Glykosiden der Gruppe A (siehe Text)

D-Glucose	D-Glucuronsäure.	D-Xylose	L-Fucose
D-Galactose	D-Galacturonsäure	L-Arabinose	L-Rhamnose

[3] Übersicht: T. Reichstein u. Ek. Weiss, Adv. Carbohydrate Chem. 17 (1962), im Druck.

[4] Bakterien und andere Mikroorganismen haben oft einen komplizierten Stoffwechsel und werden hier nicht berücksichtigt.

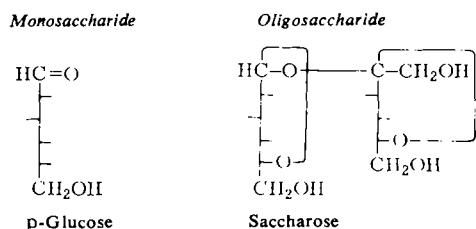
Dem stellen wir Gruppe B gegenüber. Sie umfaßt die herzaktiven Glykoside und die erwähnten zwei kleinen Stoffklassen, nämlich die Digitaloglykoside [5] sowie die Esterglykoside, die vermutlich das C-nor-D-homo-Steroidgerüst enthalten; letztere wurden in verschiedenen Asclepiadaceen gefunden. In den Verbindungen der Gruppe B kommen sehr viele Zucker vor, die sich von den in Tabelle I aufgeführten unterscheiden.

2. Beispiele für Gruppe A

Zucker treten in der Natur vorwiegend in drei Stoffklassen auf: als freie Zucker (Mono-, Oligo- und Polysaccharide) [6], als Ester und als Glykoside. Bei letzteren kann man zwischen N, S und O-Glykosiden unterscheiden. Außerdem gibt es die C-Glykosylverbindungen, die aber in Wirklichkeit Derivate von Zuckeralkoholen sind.

2.1. Freie Zucker

Beispiele:



Polysaccharide: Cellulose, Stärke, Glykogen, Pentosane, Pektine, Gummiarten, Chitin, Muco-polysaccharide

Unter allen Stoffklassen der Gruppe A weisen die freien Zucker die größte Mannigfaltigkeit auf. Überwiegend beteiligt sind die acht in Tabelle 1 genannten Komponenten. Relativ häufig [7] sind die sechs weiteren in Tabelle 2 angegebenen Zucker, deren Verwandtschaft mit

Tabelle 2. Zucker, die neben den in Tabelle 1 genannten Verbindungen in Mono-, Oligo- und Polysacchariden häufig vorkommen

D-Mannose	D-Glucosamin	D-Mannosamin
D-Fructose	D-Galactosamin	D Neuraminsäure (Sialinsäure)

D-Glucose und D-Galactose offensichtlich ist, und mit denen sie auch biogenetisch verknüpft sind [8]. Nur in Einzelfällen wurden die folgenden Zucker beobachtet [9]: L-Galactose (Leinsamen, Rotalgen), D-Sedoheptulose, D-Mannoheptulose, D-Arabinose (Flechten), D-

[5] Name nach R. Tschesche u. G. Buschauer, Liebigs Ann. Chem. 603, 59 (1957).

[6] Von diesen sind die Oligo- und Polysaccharide auch Glykoside. Ihre Biosynthese verläuft aber nur teilweise ähnlich wie die der Glykoside von Phenolen oder Steroiden.

[7] Verbreitung der Aminozucker: *R. Kuhn*, *Angew. Chem.* 69, 23 (1957).

[8] S. Roseman, Ann. Rev. Biochem. 28, 559 (1959); P. Kohn, R. J. Winzler u. R. C. Hoffmann, J. biol. Chemistry 237, 304 (1962) und dort zitierte Literatur.

[9] Gemeint sind relativ stabile Endprodukte. Kurzlebige Zwischenprodukte, z. B. der Photosynthese, können hier nicht berücksichtigt werden. Es ist kaum zweifelhaft, daß sich mit modernen Methoden in Zukunft noch weitere Zucker nachweisen lassen werden. Die Tatsache, daß die acht in Tabelle 1 zusammengefaßten Zucker dominieren, dürfte dadurch kaum geändert werden.

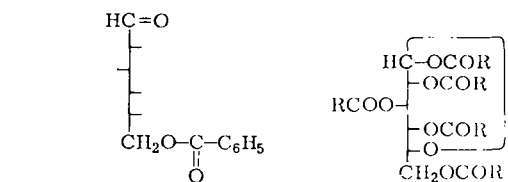
Mannuronsäure, L-Iduronsäure [10], 2-O-Methyl-L-fucose (*Prunus*), 3-O-Methyl-D-galactose (*Ulmus*), Mureaminsäure (Bakterien), L-Acofriose (*Picea nigra*).

Für die Biosynthese der Oligo- und Polysaccharide gibt es mindestens zwei Wege: über Zucker-1-phosphorsäureester mit Phosphorylasen [11] oder über Nucleotid-Derivate, besonders Uridin-diphosphat-D-glucose [12], mit speziellen Enzymen. Gewöhnliche Glykoside scheinen fast nur auf letztgenanntem Weg gebildet zu werden [13]. Möglicherweise hängt die Vielfalt der am Bau der Polysaccharide beteiligten Zucker damit zusammen, daß jene auf verschiedenen Wegen entstehen.

In den anderen Stoffklassen der Gruppe A ist die Mannigfaltigkeit der Zucker viel geringer.

2.2. Ester von Zuckern

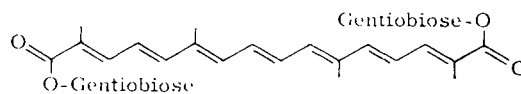
Beispiele:



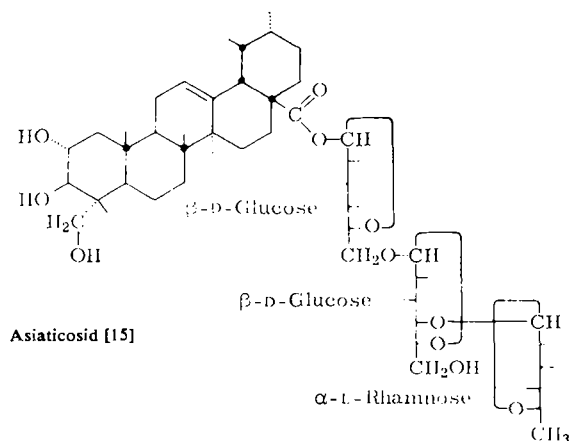
Vaccinin (in *Ericaceae*)

α - und β -Bindung, Gerbstoffe des Tannin-Typus

Anorganische Ester, besonders mit H_3PO_4 , H_2SO_4

Crocin (in *Crocus sativus*) [14]

Steviosid (siehe Formel (14) im Abschnitt 2.343): enthält 1 D-Glucose (als Ester gebunden) und 1 Sophorose (glykosidisch gebunden)



Asiaticosid [15]

$$\alpha\text{-L-Rhamnose} \quad \begin{array}{c} | \\ \text{---} \text{O} \text{---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

[10] Vermutliche Biosynthese bei Kaninchen: B. Jacobson u. E. A. Davidson, J. biol. Chemistry 237, 638 (1962).

[11] Vgl. z. B. F. Leuthardt: Lehrbuch der physiologischen Chemie, 14. Auflage, W. de Gruyter & Co., Berlin 1961, S. 298, 308.

[12] W. Z. Hassid, Biochem. Soc. Symposia 21, 63 (1962).

[13] Synthese von Phenolglucuroniden: *G. J. Dutton u. I. D. E. Storey*, *Biochem. J.* **53**, xxxvii (1953); Biosynthese von Rutin: *G. A. Barber u. E. F. Neufeld*, *Biochem. biophysical Research Commun.* **6**, 44 (1961).

[14a] P. Karrer, F. Benz u. M. Stoll, *Helv. chim. Acta* 16, 297 (1933).

[14b] R. Kuhn u. A. Winterstein, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 344 (1934) und dort zitierte Literatur.

[15] P. Boiteau, A. Buzas, E. Lederer *u.* J. Polonsky, *Nature* (London) 163, 258 (1949); *Bull. Soc. Chim. biol.* 31, 46 (1949); *Chem. Abstr.* 43, 8053 (1949); M. Frèrejacque, *Bull. Soc. Chim. biol.* 31, 1510 (1949); *Chem. Abstr.* 44, 6584 (1950); J. Polonsky, E. Sach *u.* E. Lederer, *Bull. Soc. chim. France* 1959, 880; J. Polonsky *u.* J. Zylber, *ibid.* 1961, 1586.

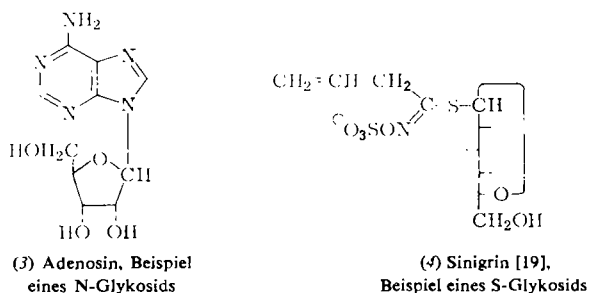
Ester von Zuckern sind bei den Gerbstoffen häufig. In organischen Estern wurden bisher nur D-Glucose und L-Rhamnose gefunden.

2.3. Glykoside

Für den Vergleich mit den Verbindungen der Gruppe B sind vor allem die eigentlichen Glykoside der Gruppe A wichtig, insbesondere die O-Glykoside.

2.31. N-Glykoside

Beispiel: Adenosin, Formel (3). Die N-Glykoside spielen als Nucleotide im Zellgeschehen eine bedeutende Rolle. Als Zucker wurden in dieser Stoffklasse bisher nur D-Ribose und 2-Desoxy-D-ribose gefunden. Die Biosynthese dieser Zucker aus D-Glucose [16] verläuft über den 5-Phosphorsäureester der D-Ribulose, die auch bei der Photosynthese [17,18] de novo entsteht. Der schließlich gebildete D-Ribose-5-phosphorsäureester ist zur Biosynthese von Nucleotiden geeignet [16], offenbar aber nicht zur Bildung von O-Glykosiden. Vermutlich wird D-Ribose daher in O-Glykosiden kaum angetroffen.

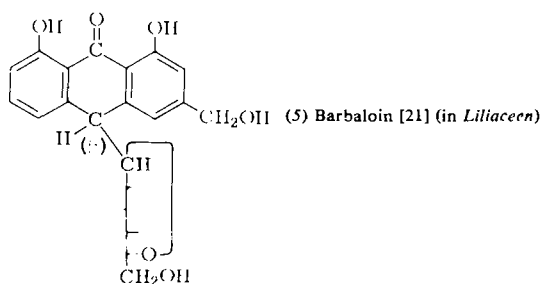


2.32. S-Glykoside

Beispiel: Sinigrin, Formel (4). Zu dieser Stoffklasse gehören die Senfölglykoside [20]. Bisher wurde in dieser Stoffklasse nur D-Glucose als Zucker beobachtet.

2.33. C-Glykosylverbindungen

Beispiele: Barbaloin (5) und Carminsäure (6).



[16] J. N. Davidson: The Biochemistry of the Nucleic Acids. 4. Aufl., Methuen & Co. Ltd., London 1960, S. 171, 191.

[17] H. A. Krebs u. H. L. Kornberg, Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmacol. 49, 212 (1957).

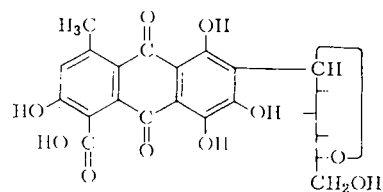
[18] J. A. Bassham u. M. Calvin: The Path of Carbon in Photosynthesis. Prentice Hall Inc., Englewood Cliffs N. J. 1957; vgl. auch die Sammelreferate in W. Ruhland: Handbuch der Pflanzenphysiologie. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960, Bd. 5.

[19] Neue Formel nach M. G. Ettlinger u. A. J. Lundeen, J. Amer. chem. Soc. 78, 4172 (1956).

[20] Senfölglykoside, Übersicht: A. Kjaer, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 18, 122 (1960).

[21] Formel und Teilsynthese nach N. Mühlemann, Pharmac. Acta Helvetiae 27, 17 (1952); J. E. Hay u. L. J. Haynes, J. chem. Soc. (London) 1956, 3141, vgl. auch H. Böhme u. J. Bertram, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 288, 510 (1955); R. A. Barnes u. W. Holfeld, Chem. and Ind. 1956, 873.

(6) Carminsäure [22] (in Coccus Cacti)



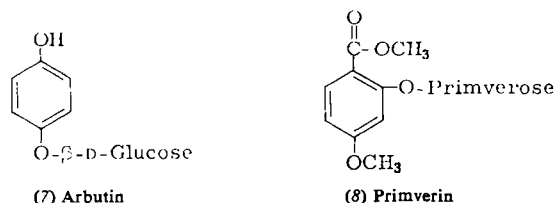
Zu dieser interessanten Stoffgruppe gehören auch Bergenin (aus *Bergenia crassifolia* v. a.) [23], Homonataloin [24], Vitexin (Flavonderivat aus *Vitex littoralis* (Verbenaceae) und *Polygonum orientale*) [25]. Stoffe dieser Art sind vielleicht weiter verbreitet als man es bisher weiß, denn ihr Nachweis benötigt besondere Methoden und die Konstitutionsermittlung ebenfalls. Bisher ist in solchen Stoffen nur der D-Glucosylrest beobachtet worden.

2.34. O-Glykoside

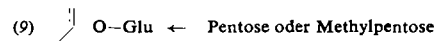
Diese in der Natur sehr verbreitete Stoffklasse kann man je nach der Natur des Aglykons in phenolische, aliphatische und alicyclische Glykoside unterteilen. Nur ausnahmsweise trifft man hier Zucker an, die in Tabelle 1 nicht enthalten sind [25a].

2.341. Phenolglykoside

Sie sind im Pflanzenreich sehr verbreitet (Flavone, Anthocyanine, Anthrachinon-Derivate). Zwei einfache Beispiele sind in den Formeln (7) und (8) wiedergegeben.



Als Zuckerbausteine wurden beobachtet: D-Glucose, D-Galactose, D-Xylose, L-Arabinose, L-Rhamnose und in wenigen Fällen (bei Umbelliferen) Apiose. Außer dem letztgenannten handelt es sich wieder ausschließlich um Vertreter der acht in Tabelle 1 genannten Zucker. Von Interesse ist es, die Verknüpfungsart bei den Disacchariden festzuhalten. Sie entspricht immer dem Schema (9) (bei herzaktiven Glykosiden wird stets die gegenteilige Reihenfolge beobachtet), die Glucose haftet also direkt am Aglucon,



die Pentose oder Methylpentose sitzt außen. Die Verknüpfung folgt der Klyneschen Regel [26], d. h. sie ist

[22] O. Dimroth u. H. Kämmerer, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 471 (1920); M. A. Ali u. L. J. Haynes, J. chem. Soc. (London) 1959, 1033.

[23] J. E. Hay u. L. J. Haynes, J. chem. Soc. (London) 1958, 2231.

[24] L. J. Haynes, J. I. Henderson u. J. M. Tyler, Chem. and Ind. 1960, 50; J. chem. Soc. (London) 1960, 4879.

[25] W. H. Evans, A. McGookin, L. Jurd, A. Robertson u. W. R. N. Williamson, J. chem. Soc. (London) 1957, 3510; L. Jurd, T. A. Geissman u. M. K. Seikel, Arch. Biochem. Biophysics 67, 284 (1957); L. Hörhamner, H. Wagner, H. Nieschlag u. G. Wildt, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 292, 380 (1959).

[25a] Z. B. D-Glucosylmethylese in α - und β -Chinovin und in Purginsäure, D-Fucose in Convolvulin und Jalapin, Literatur: T. Reichstein u. Ek. Weiss [3].

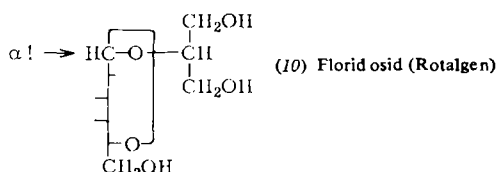
[26] W. Klyne, Biochem. J. 47, xli (1950). Die Regel besagt, daß in herzirksamen Glykosiden D-Zucker β -glykosidisch und L-Zucker α -glykosidisch gebunden sind. Sie gilt weitgehend auch für andere Glykoside aus höheren Pflanzen, nicht aber für Stoffe aus Bakterien und anderen Mikroorganismen und nicht für Polysaccharide (vgl. z. B. Stärke).

bevorzugt α -L- oder β -D-glykosidisch. So wurden in Phenolglykosiden die folgenden Bioside gefunden:

Primverose = 6-[β -D-Xylosido]-D-glucose
 Vicianose = 6-[α -L-Arabinosido]-D-glucose [27]
 Rutinose = 6-[α -L-Rhamnosido]-D-glucose [28]
 Apiosido-D-glucose (in Umbelliferen) [29]
 Robinobiose = 6-[α -L-Rhamnosido]-D-galactose [30]

2.342. Aliphatische Glykoside

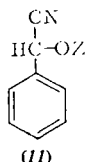
Glykoside rein aliphatischer Alkohole sind in Pflanzen selten. *Beispiele*: Floridosid (10) und 3-[α -D-Mannosido]-floridosid in Rotalgen. α - und β -D-Glucoside des Ribitols finden sich u. a. als Bestandteile der Teichonsäuren



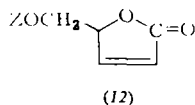
auch in Bakterien [31]. Für das Tierreich wären besonders die Cerebroside [32] zu erwähnen. D-Galactose ist der Zucker dieser biologisch wichtigen Stoffe, während die nah verwandten Ganglioside [33] zusätzlich D-Glucose, N-Acetyl-galactosamin und N-Acetyl-neuraminsäure (Sialinsäure) enthalten.

2.343. Alicyclische Glykoside

Diese sind in Pflanzen sehr verbreitet. Die Formeln (11) bis (16) geben einige Beispiele. Außer der gelegentlich angetroffenen D-Glucomethylose handelt es sich bei den



(11) HCN-Glykoside [34]
 Z = D-Glucose,
 Gentiobiose, Vicianose



(12) Ranunculin [35]
 Z = D-Glucose

[27] Enzymatische Synthese: K. Wallenfels u. D. Beck, Liebigs Ann. Chem. 630, 46 (1960) und dort zitierte Literatur.

[28] Von G. Zemlén u. A. Gerecs, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 1318 (1935), auf Grund der Synthese [ibid. 67, 2049 (1934)], als β -L-Derivat formuliert. Die molekulare Drehung spricht aber eindeutig dafür, daß α -Konfiguration vorliegt.

[29] Übersicht: C. S. Hudson, Adv. Carbohydrate Chem. 4, 57 (1949); Synthese der D-Apiose: P. A. J. Gorin u. A. S. Perlin, Canad. J. Chem. 36, 480 (1958); Chem. Abstr. 52, 12772 (1958); L-Apiose: F. Weygand u. R. Schmiedchen, Chem. Ber. 92, 535 (1959).

[30] Von G. Zemlén, A. Gerecs u. H. Flesch, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 774 (1938), identifiziert auf Grund der Synthese von G. Zemlén u. A. Gerecs, ibid. 68, 2054 (1935). Von G. Zemlén u. R. Bognár, ibid. 74, 1783 (1941), als 6- β -L-Rhamnopyranosid angesprochen. Auch hier liegt nach der molekularen Drehung der Derivate eindeutig ein α -L-Rhamnopyranosid vor.

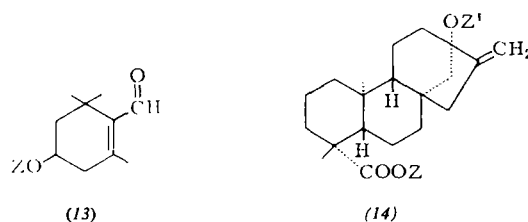
[31] J. Baddiley, J. G. Buchanan u. F. E. Hardy, J. chem. Soc. (London) 1961, 2180; A. R. Archibald, J. J. Armstrong, J. Baddiley u. J. B. Hay, Nature (London) 191, 570 (1961); J. Baddiley, J. G. Buchanan, U. L. Rajbhandary u. A. R. Sanderson, Biochem. J. 82, 439 (1962) und dort zitierte Literatur.

[32] Vgl. z. B. H. Thierfelder u. E. Klenk: Die Chemie der Cerebroside und Phosphatide. J. Springer Verlag, Berlin 1930; E. Klenk, Naturwissenschaften 40, 449 (1953).

[33] R. Kuhn et al., Angew. Chem. 72, 805 (1960); 73, 580 (1961); E. Klenk u. W. Gielen, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 326, 158 (1961) und dort zitierte Literatur.

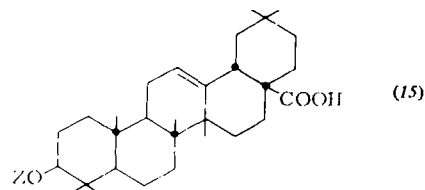
[34] P. Seifert in K. Paech u. M. V. Tracey: Moderne Methoden der Pflanzenanalyse. Springer Verlag, Berlin 1955, Bd. 4, S. 676.

[35] R. Hill u. R. van Heyningen, Biochem. J. 49, 332 (1951).



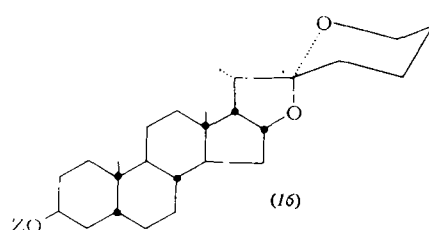
(13) Picrocrocin [14b]
 Z = D-Glucose

(14) Steviosid (*Stevia rebaudiana*, Compositae) [36]
 300-mal süßer als Rohrzucker
 Z = D-Glucose (verestert!)
 Z' = Sophorose (= 2- β -D-Glucosido-glucose), glykosidisch verknüpft



Beispiel der Triterpen-Saponine [37] mit Oleanolsäure als Genin (C₃₀-Genin) und bis zu 4 Zuckern pro Molekül

Z = D-Glucose
 D-Galactose
 D-Glucuronsäure
 L-Arabinose
 L-Rhamnose
 D-Glucomethylose (α -Chinovin)



Beispiel der Spirostan-Saponine [38] mit Sarsasapogenin als Genin (C₂₇-Genin) und bis zu 6 Zuckern pro Molekül

Z = D-Glucose
 D-Galactose
 D-Glucuronsäure
 L-Rhamnose
 D-Xylose (Digitonin)

Zuckerbausteinen durchweg wieder um Vertreter der acht in Tabelle I aufgeführten Substanzen. Die Saponine der Triterpen- und Spirostanreihe enthalten meist mehrere (bis zu 4 bzw. 6) Zucker. Die Verknüpfung ist in keinem Fall gesichert. Besser unterrichtet sind wir über den Bau der Zuckerkette bei einigen steroiden Alkaloidglykosiden (z. B. Formeln (17) und (18)). Die Struktur der Zuckerkette konnte hier durch Methylierung aufgeklärt werden. Bemerkenswert ist die starke Verzweigung.

[36] Isolierung: M. Bridel u. R. Lavielle, Bull. Soc. Chim. biol. 13, 781 (1931); J. Pharmac. Chim. 14, 99, 154 (1931).

Zucker: H. B. Wood jr., R. Allerton, H. W. Diehl u. H. G. Fletcher jr., J. org. Chemistry 20, 875 (1955); E. Vis u. H. G. Fletcher jr., J. Amer. chem. Soc. 78, 4709 (1956).

Aglykon: E. Mosettig u. W. R. Nes, J. org. Chemistry 20, 884 (1955); F. Dolder, H. Lichti, E. Mosettig u. P. Quitt, J. Amer. chem. Soc. 82, 246 (1960); E. Mosettig, P. Quitt, U. Beglinger, J. A. Waters, H. Vorbruegg u. C. Djerassi, ibid. 83, 3163 (1961); C. Djerassi, P. Quitt, E. Mosettig, R. C. Cambie, P. S. Rutledge u. L. H. Briggs, ibid. 83, 3720 (1961).

[37] M. Steiner u. H. Holtzem in K. Paech u. M. V. Tracey: Moderne Methoden der Pflanzenanalyse. Springer-Verlag, Berlin 1955, Bd. 3, S. 58.

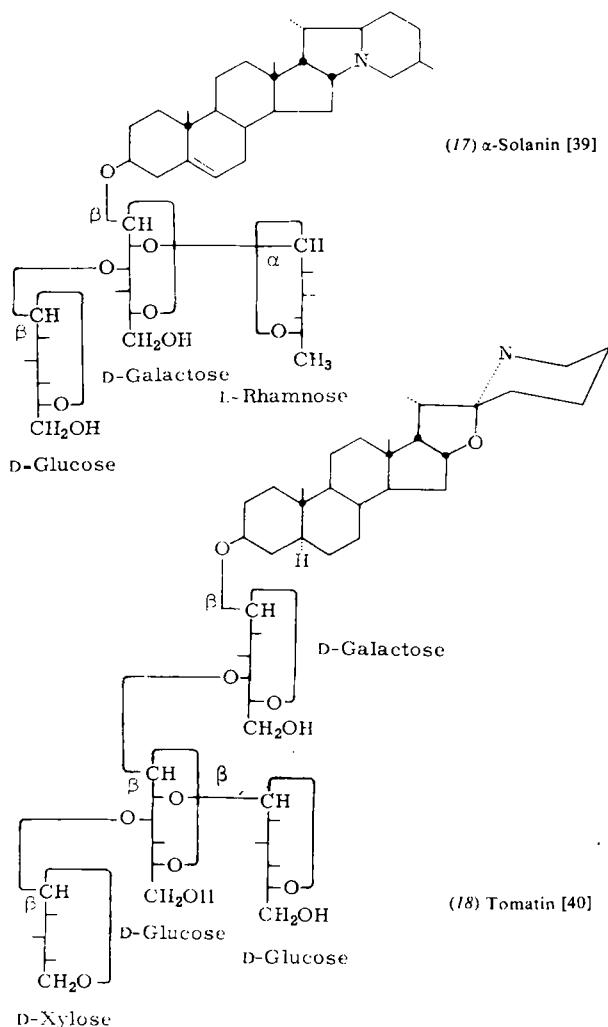
[38] L. F. Fieser u. M. Fieser: Steroide. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 893.

3. Beispiele für Gruppe B

In der Gruppe B fassen wir die Cardenolide (1), Bufadienolide (2), Digitanolglykoside, z. B. (25) und (26), sowie die Esterglykoside von C-nor-D-homo-Steroiden, z. B. (27) und (28), zusammen. Die Zucker dieser Substanzen wurden in einer neueren Übersicht ausführlich besprochen [3]. Hier sollen nur die Unterschiede gegenüber Gruppe A hervorgehoben werden.

3.1. Cardenolide

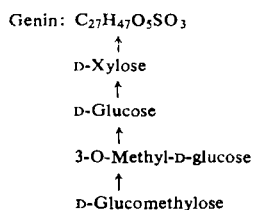
Beispiele:



Pentose und Methylpentose sitzen hier wie bei den Phenylglykosiden „außen“. Es ist möglich, daß die Zuckerketten der Triterpen- und der Spirostan-Saponine teilweise nach einem ähnlichen Prinzip aufgebaut sind.

2.344. Holothurin A

Schließlich sei ein Glykosid tierischen Ursprungs erwähnt, das Holothurin (es gibt eine Gruppe verwandter Stoffe dieses Namens). Die Struktur seines Aglykons ist nicht sicher geklärt, aber der Bau der Zuckerkette ist in groben Zügen bekannt. Nach Chanley et al. [41] soll sie entsprechend Schema (19) gebaut sein. Der Stoff zeichnet sich physiologisch durch eine hohe Giftigkeit aus und chemisch durch zwei anomale Zucker.

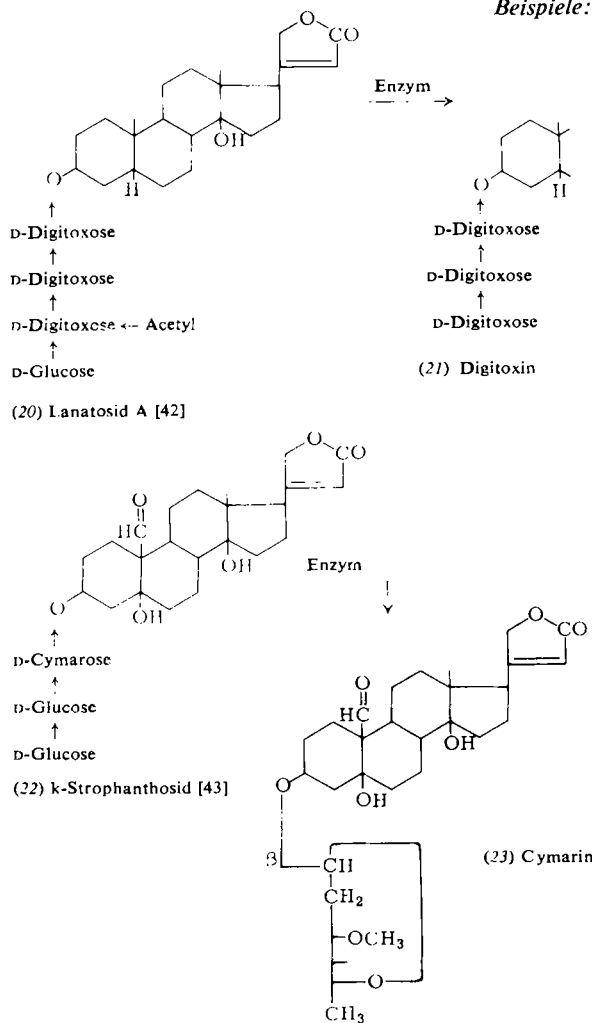


(19) Holothurin A aus *Actinopyga agassizi* (Echinodermæ)

[39] R. Kuhn u. I. Löw, Angew. Chem. 66, 639 (1954).

[40] R. Kuhn, I. Löw u. H. Trischmann, Chem. Ber. 86, 1072 (1953); Angew. Chem. 68, 212 (1956); Chem. Ber. 90, 203 (1957); Zusammenfassung: V. Prelog u. O. Jeger in R. H. F. Manske: The Alkaloids. Academic Press, New York 1960, Bd. VII, S. 346.

[41] J. D. Chanley, J. Perlstein, R. F. Nigrelli u. H. Sobotka, Ann. New York Acad. Sci. 90, 902 (1960); [Chem. Abstr. 55, 12671 (1961)] und dort zitierte Literatur.



[42] Einzelheiten siehe A. Stoll u. W. Kreis, Helv. chim. Acta 16, 1049 (1933); 17, 592 (1934); H. Lichti, M. Kuhn u. A. v. Wartburg, ibid. 45, 868 (1962); M. Kuhn, H. Lichti u. A. v. Wartburg, ibid. 45, 881 (1962) und dort zitierte Literatur.

[43] Einzelheiten siehe A. Stoll, J. Renz u. W. Kreis, Helv. chim. Acta 20, 1484 (1937) und dort zitierte Literatur.

[44] Einzelheiten siehe R. Tschesche u. K. Böhle, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 2252 (1935); R. Tschesche u. K. H. Brathge, Chem. Ber. 85, 1042 (1952) und dort zitierte Literatur.

Lanatosid A (20) ist ein Beispiel für die Digitalis-Glykoside. Die lineare Aneinanderreihung von drei Digitoxose-Resten ist bei diesen Glykosiden verbreitet; zusätzliche D-Glucose steht „außen“ und kann daher durch Glucosidasen leicht entfernt werden (21). Ein ähnlich gebautes Glykosid, das 5 Zuckerbausteine enthält, das Gitoxincellobiosid, haben kürzlich Okano et al. [45] beschrieben. Es enthält noch ein weiteres Mol D-Glucose, ebenfalls linear gebunden.

k-Strophanthosid (22) ist ein Beispiel für einen Glykosid-Typus der in vielen Pflanzenfamilien verbreitet ist. Hier findet sich nur ein „anomaler“ Zucker direkt am Aglykon und zwei D-Glucose-Reste „außen“, die mit Enzymen abgespalten werden können (23).

Das Uzarin (24) schließlich enthält nur D-Glucose; es läßt sich enzymatisch bis zur Geninstufe abbauen.

Als Zucker der Cardenolide sind bisher die in Tabelle 3 angegebenen Monosaccharide aufgefunden worden.

Tabelle 3. Zucker, die in Cardenoliden vorkommen. In eckigen Klammern stehende Zucker wurden nur papierchromatographisch identifiziert. Es ist daher unsicher, ob sie als D- oder L-Form vorliegen.

Hexosen und 6-Desoxyhexosen

D-Glucose	D-Allomethylose
D-Glucomethylose	D-Fucose
D-Gulomethylose	L-Rhamnose
L-Talomethylose	[Altromethylose]

Methyläther von Hexosen und 6-Desoxyhexosen

[3-O-Methyl-D-glucose]
 2,3-Di-O-methyl-D-glucose
 D-Thevetose (= 3-O-Methyl-D-glucomethylose)
 L-Thevetose
 L-Acofriose (= 3-O-Methyl-L-rhamnose)
 L-Acovenose (= 3-O-Methyl-L-talomethylose)
 D-Digitalose (= 3-O-Methyl-D-fucose)
 2,3-Di-O-methyl-D-fucose
 [2-O-Methyl-fucose]
 [3-O-Methyl-altromethylose].

2-Desoxyzucker

D-Arabo-2-desoxyhexose (= 2-Desoxy-D-glucose)
 [Xylo-2-desoxyhexose (= 2-Desoxygulose)]
 D-Digitoxose (= D-Ribo-2,6-bisdesoxyhexose)
 D-Roivinosose (= D-Xylo-2,6-bisdesoxyhexose)
 D-Canarose (vermutlich = D-Arabo-2,6-bisdesoxyhexose) [45a]
 D-Cymarose (= 3-O-Methyl-D-ribo-2,6-bisdesoxyhexose)
 L-Cymarose
 L-Oleandrose (= 3-O-Methyl-L-arabo-2,6-bisdesoxyhexose)
 D-Sarmentose (= 3-O-Methyl-D-xylo-2,6-bisdesoxyhexose)
 D-Diginose (= 3-O-Methyl-D-lyxo-2,6-bisdesoxyhexose)
 L-Diginose.

Die Zucker der Calotropis-Cardenolide konnten bisher nicht unversehrt isoliert werden. Nach Hesse et al. [46] handelt es sich um carbocyclische Hexosen (teilweise N- und S-haltig), die vermutlich ätherartig mit den Aglykonen verknüpft sind. Die entsprechenden Glykoside liefern bei der thermischen Spaltung Methylreduktinsäure oder Hydroxymethylreduk-

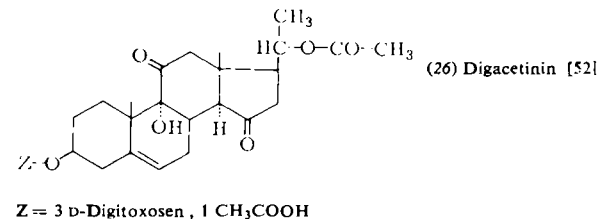
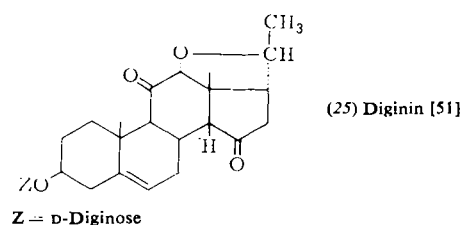
tinsäure. Ein ebenfalls sehr eigenartiger Zuckerrest wurde im Gomphosid [47] gefunden. Er besitzt nach Combe und Watson [48] die Struktur eines 4,6-Bisdesoxyosons.

3.2. Bufadienolide

Die Bufadienolide (2) sind im Pflanzenreich viel weniger weit verbreitet als die Cardenolide. Bisher wurden sie nur in Liliaceen und Ranunculaceen gefunden. Als Zucker wurden beobachtet: D-Glucose, L-Rhamnose und L-Thevetose. Bei Disacchariden war der Desoxyzucker direkt am Aglykon gebunden, die D-Glucose stand „außen“. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es unter den Bufadienoliden auch C-Glykosylverbindungen gibt.

3.3. Digitanolykoside [5,49]

Digitanolykoside sind bisher nur aus *Digitalis*-Arten isoliert worden; sie zeigen biologisch keine digitalisartige Wirkung. Am längsten bekannt ist das Diginin [50], dem nach Shoppee et al. [51] die Formel (25) zukommt.



Andere Digitanolykoside [49] sind – soweit sie aufgeklärt wurden – gleichfalls Pregnan-Derivate (C₂₁-Genine). An Zuckern wurden bisher gefunden: D-Diginose, D-Oleandrose (im Gegensatz zu den Cardenoliden, die L-Oleandrose enthalten), D-Digitoxose (im Digacetin (26) sind drei Digitoxose-Reste linear miteinander verknüpft, davon einer als Mono-O-acetyl-Derivat, ähnlich wie im Lanatosid A) und D-Digitalose.

3.4. Glykoside der C-nor-D-homo-Steroide

In Asclepiadaceen wurden Esterglykoside gefunden, die sich von C₂₁-Geninen ableiten und vermutlich das C-nor-

[45] A. Okano, K. Hoji, T. Miki u. A. Sakashita, Chem. pharm. Bull. (Tokyo) 7, 226 (1959).

[45a] Kürzlich aus einem Glykosid von *Digitalis canariensis* isoliert: K. Meyer, persönliche Mitteilung.

[46] G. Hesse u. K. W. F. Böckmann, Liebigs Ann. Chem. 563, 37 (1949); G. Hesse, L. J. Heuser, E. Hütz u. F. Reicheneder, ibid. 566, 130 (1950); G. Hesse u. G. Lettenbauer, ibid. 623, 142 (1959); G. Hesse u. K. Mix, ibid. 625, 146 (1959); G. Hesse, H. Fasold u. W. Geiger, ibid. 625, 157 (1959); G. Hesse u. W. Geiger, ibid. 625, 161 (1959); G. Hesse, H. Hertel u. K. Mix, ibid. 625, 174 (1959).

[47] T. R. Watson u. S. E. Wright, Austral. J. Chem. 10, 79 (1957); Chem. Abstr. 51, 10550 (1957).

[48] R. G. Coombe u. T. R. Watson, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 214.

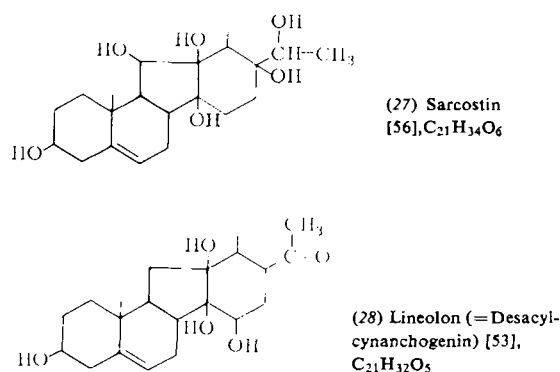
[49] Neuere Übersicht: R. Tschesche, Angew. Chem. 73, 727 (1961).

[50] W. Karrer: Festschrift für E. Borell. Basel 1936, S. 238; Chem. Zbl. 1936, II, 2727.

[51] C. W. Shoppee, R. Lack u. A. V. Robertson, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 65.

[52] R. Tschesche, W. Hamnerschmidt u. G. Snatzke, Liebigs Ann. Chem. 642, 199 (1961).

D-homo-Steroidgerüst [vgl. Formel (27)] besitzen [53]. Dieses ist zuerst in Veratrum-Alkaloiden [54], neuerdings auch in Fritillaria-Alkaloiden [55] beobachtet worden. Auch die Stoffe dieser Gruppe zeigen biologisch keine digitalisartige Wirkung. Für Sarcostin (das Aglykon von Glykosiden aus *Sarcostemma*-Arten [53], sowie aus *Pachycarpus lineolatus* und *Asclepias glaucophylla* [53]) hat Cornforth [56] die Formel (27) vorgeschlagen



und für Lineol (= Desacyl-cynanchogenin) haben Mitsuhashi und Shimizu [53] die Formel (28) wahrscheinlich gemacht. Sie konnten kürzlich [57] Sarcostin direkt mit Lineol in Beziehung bringen, so daß mindestens eine der Formeln (27) und (28) noch etwas geändert werden muß.

Die anderen zu dieser Gruppe gehörenden Stoffe dürften ähnlich gebaut sein, doch sind genaue Strukturen nicht bekannt.

In den Pflanzen liegen diese Genine mit verschiedenen Zuckern verknüpft und mit verschiedenen Säuren verestert vor. Bisher wurde noch keines der genuinen Glykoside in reiner Form beschrieben [58]. Als Zucker wurden bisher beobachtet: D-Digitoxose, D-Cymarose, (Oleandrose), D-Thevetose, (Digitalose) und D-Glucose.

[53] Dazu gehören die Drevoside aus *Dregea volubilis* [R. E. Winkler u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 37, 721 (1954)], die Glykoside aus *Sarcostemma australe* [J. W. Cornforth u. J. C. Earl, J. chem. Soc. (London) 1939, 737; 1940, 1443], „Conduranin“ aus *Marsdenia condurango* [F. Korte u. H. Weitkamp, Chem. Ber. 89, 2669 (1956); F. Korte u. J. Rippahhn, Liebigs Ann. Chem. 621, 58 (1959)], vielleicht das „Vincetoxin“ aus *Vincetoxicum officinale* [vgl. letztgenannte Publikation], einige Glykoside aus *Asclepias glaucophylla* [J. M. Nascimento, Dissertation, Universität Basel 1959], aus *Pachycarpus lineolatus* [E. Abisch, Ch. Tamm u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 42, 1014 (1959)] und aus *Cynanchum caudatum* [H. Mitsuhashi u. Y. Shimizu, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 7, 749, 949 (1959); 8, 313, 318, 738 (1960)].

[54] Dazu gehören Veratramin, Jervin und Cevin, vgl. K. J. Morgan u. J. A. Bartrop, Quart. Rev. 12, 34 (1958); sie kommen in den Pflanzen teilweise als β-D-Glucoside vor, teilweise als Ester.

[55] *Fritillaria roylei* (Liliaceae): T. T. Chu, W. K. Hwang u. J. Y. Loh, Acta chim. sinica 21, 227, 232 (1955); Chem. Abstr. 51, 444 (1957); *F. imperialis* (Imperialin): T. T. Chu, J. Y. Loh u. W. K. Hwang, Acta chim. sinica 21, 401 (1955); Chem. Abstr. 51, 445 (1957); H. Morimoto u. S. Kimata, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 8, 302 (1960).

[56] J. W. Cornforth, Chem. and Ind. 1959, 602.

[57] H. Mitsuhashi u. Y. Shimizu, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 10, 433 (1962).

[58] Aus *Gongronema Taylorii* (Asclepiadaceae) konnte K. Jaeggi, Dissertation, Universität Basel, erscheint 1963, erstmals dünn-schichtchromatographisch reine, aber amorphe Glykoside isolieren, die zu dieser Gruppe gehören und Dihydrosarcostin, Thevetose, Digitoxose und Cymarose sowie Benzoesäure und Zimtsäure enthalten.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse

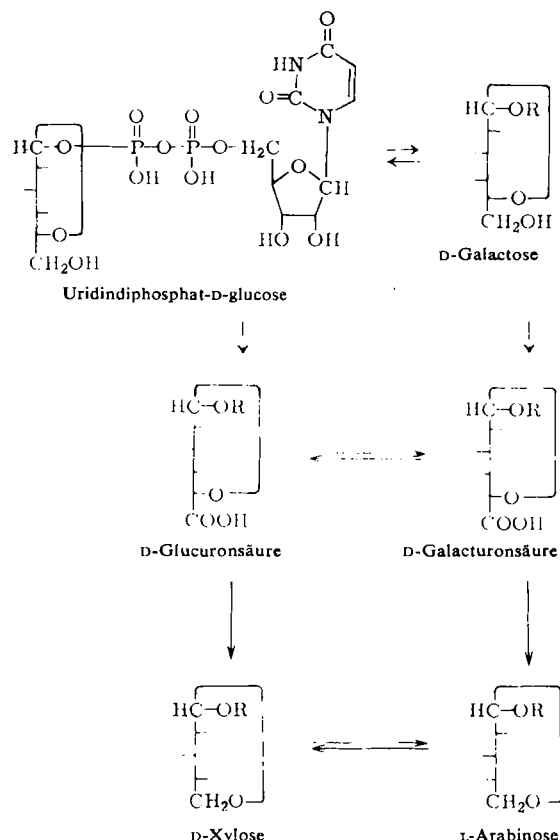
Von den acht Zuckern der Tabelle 1, die in Gruppe A vorherrschen und die am Bau der O-Glykoside von Gruppe A fast ausschließlich beteiligt sind, finden wir in Gruppe B nur D-Glucose und L-Rhamnose häufig; in einem Fall ist auch D-Xylose gefunden worden. Dafür findet sich in Gruppe B eine große Zahl besonderer Zucker, die in Gruppe A entweder gar nicht oder nur ganz vereinzelt [25a] angetroffen werden. Bemerkenswert ist auch das Vorkommen der zwei Fucosen. In Gruppe A findet sich fast stets die L-Form, in Gruppe B wurde bisher immer nur D-Fucose gefunden.

Sind mehrere Zucker am Bau der Glykoside von Gruppe B beteiligt, darunter auch Glucose, so wurde diese immer „außen“ gefunden. Die Hexamethylose ist also direkt am Aglykon gebunden. Oligosaccharide mit mehr als 2 Zuckern waren zudem immer linear gebaut.

5. Diskussion der Ergebnisse

Der auffallende Unterschied im Bau der Zucker bei den Gruppen A und B muß seinen Grund in einer unterschiedlichen Biogenese haben.

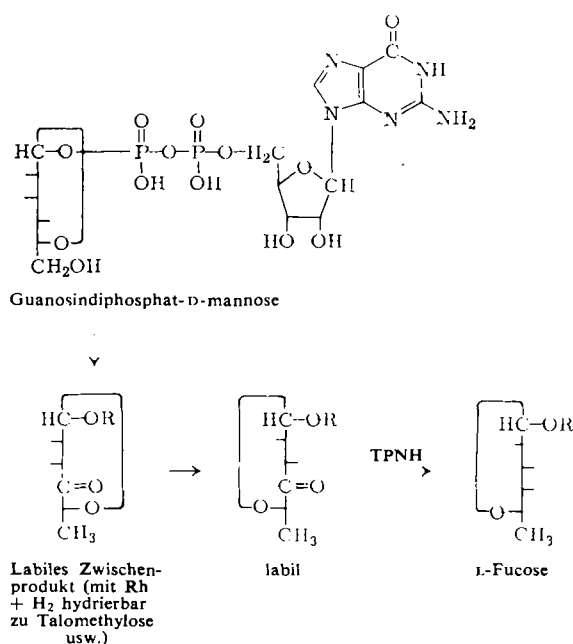
Gut verständlich ist vorläufig nur der bevorzugte Einbau der acht in Tabelle 1 genannten Zucker in die Glykoside der Gruppe A. Diese Zucker sind biogenetisch verwandt, und zwar vermutlich so, daß die sieben anderen aus D-Glucose entstehen. Am besten bekannt ist der Übergang von D-Glucose in D-Galactose, D-Glucuron-



R = Uridinpyrophosphat-Rest

Formelschema 1. Bildung von Hexosen und Pentosen aus Uridindiphosphat-glucose

säure, D-Galacturonsäure, D-Xylose und L-Arabinose, der sich auf der Stufe der Uridinpyrophosphat-Derivate vollzieht. Formelschema 1 zeigt die Reaktionen in Bohnenkeimlingen (*Phaseolus aureus*) nach Hassid et al. [59]. Es ist zu beachten, daß die neuen Zucker als Derivate des Uridinpyrophosphates entstehen, also in einer Form, die zur Transglykosidierung auf ein Genin besonders geeignet ist. Die Bildung von D-Ribose aus D-Glucose folgt einem anderen Weg [16], der zum D-Ribose-5-phosphat führt. Letzteres eignet sich für den Aufbau von Nucleotiden, aber nicht zur Bildung von Glykosiden. Für die Bildung von L-Fucose aus D-Glucose hat Ginsburg [60] kürzlich mit Enzymen aus *Aerobacter aerogenes* und aus Säugetiergewebe den im Formelschema 2 wiedergegebenen Weg wahrscheinlich gemacht. Ausgangsmaterial ist Guanosindiphosphat-D-mannose, das vorher in Hefe [61] und Rotalgen [62] gefunden worden ist. Guanosindiphosphat-L-fucose wurde schon früher in



R = Guanosin-5'-pyrophosphat-Rest

Formelschema 2. Bildung von L-Fucose aus D-Mannose

- [59] W. Z. Hassid, E. F. Neufeld u. D. S. Feingold, Proc. nat. Acad. Sci. USA 45, 905 (1959); vgl. E. F. Neufeld, V. Ginsburg, E. W. Putman, D. Fanshier u. W. Z. Hassid, Arch. Biochem. Biophysics 69, 602 (1957); E. F. Neufeld, D. S. Feingold u. W. Z. Hassid, J. biol. Chemistry 235, 906 (1960); D. S. Feingold, E. F. Neufeld u. W. Z. Hassid, J. biol. Chemistry 235, 910 (1960); G. Kessler, E. F. Neufeld, D. S. Feingold u. W. Z. Hassid, J. biol. Chemistry 236, 308 (1961). E. F. Neufeld u. D. S. Feingold, Biochim. biophysica Acta 53, 589 (1961).
- [60] V. Ginsburg, J. biol. Chemistry 235, 2196 (1960); 236, 2389 (1961); D. W. Foster u. V. Ginsburg, Biochim. biophysica Acta 54, 376 (1961) und dort zitierte Literatur.
- [61] E. Cabib u. L. F. Leloir, J. biol. Chemistry 206, 779 (1954).
- [62] J. C. Su u. W. Z. Hassid, J. biol. Chemistry 235, PC 36 (1960). In der Rotalge *Porphyra perforata* waren neben Guanosindiphosphat-L-galactose und Guanosindiphosphat-D-mannose auch Uridindiphosphat-D-glucose, Uridindiphosphat-D-glucuronsäure und Uridindiphosphat-D-galactose anwesend. Es ist bemerkenswert, daß L-Galactose nur als Guanosin-Derivat und D-Galactose nur als Uridin-Derivat vorlag.

der Milch verschiedener Tiere gefunden [63]. Möglicherweise wird ein ähnlicher Weg in höheren Pflanzen beschrieben. Wie das Formelschema 2 zeigt, entsteht die L-Fucose ebenfalls in Form eines Nucleotid-Derivates, von dem aus sie auf Genine übertragen werden kann.

Einen prinzipiell ähnlichen Weg diskutieren Watkin und Neish [64] für die Bildung von L-Rhamnose in Buchweizen (*Fagopyrum tataricum* Gaertn.). Sie konnten zeigen, daß die L-Rhamnose des Rutins in dieser Pflanze aus D-Glucose ohne Umlagerung des C-Gerüsts entsteht. Als Zwischenprodukte postulieren sie Nucleotide, wobei das entstehende L-Rhamnose-nucleotid den Zucker auf das Aglykon überträgt. Freie L-Rhamnose wurde nicht in Rutin eingebaut. Kornfeld und Glaser [65] sowie Pazur und Shuey [65] beschrieben ein Enzym, das Thymidindiphosphat-D-glucose in Thymidindiphosphat-L-rhamnose überführt. Auch diese Verbindung konnte ihren L-Rhamnose-Rest weiter übertragen, z. B. auf 3-Quercetin-D-glucosid unter Bildung von Rutin [66].

Die bevorzugte Bildung von Glykosiden der Gruppe A mit den acht Zuckern der Tabelle 1 wird verständlich, wenn man annimmt, daß andere Pentosen oder Desoxyhexosen in der Pflanze nicht auf genau entsprechenden Wegen entstehen [67].

Eine überzeugende Erklärung für die Bildung der Glykoside in Gruppe B ist vorläufig nicht möglich, da ihre Biogenese, insbesondere die Biogenese ihrer Zucker, noch unbekannt ist. Man muß erwarten, daß sie einem anderen Weg folgt als die Biogenese der in Gruppe A besonders häufig auftretenden Zucker. Auffallend ist, daß die Bildung der Digitoxose-Derivate bei *Digitalis* nicht eine Besonderheit der Pflanze ist. Dieselbe Pflanze bildet vielmehr neben den Digitoxose-Derivaten der Cardenolide auch reichliche Mengen von Digitonin und anderen Spirostan-Glykosiden, die normale Zucker (d. h. Zucker, wie sie in Tabelle 1 beschrieben sind) tragen. Bei der Biogenese der hier als Gruppe B zusammengefaßten Glykoside muß daher die Bildung der anomalen Zucker in irgendeiner Weise mit der am anderen Ende der Steroidmolekel vorhandenen oder entstehenden Seitenkette gekoppelt sein.

Eingegangen am 29. Juni 1962 [A 231]

- [63] R. Denamur, G. Fauconneau u. G. Guntz, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 246, 2820 (1958); R. Denamur, G. Fauconneau u. G. Jarrige-Guntz, Ann. Biol. anim. Biochem. Biophys. 1, 74 (1961); D. M. Carlson u. R. G. Hansen, Fed. Proc. 20, 84 (1961).
- [64] J. E. Watkin u. A. C. Neish, Phytochemistry 1, 52 (1961) und dort zitierte Literatur für analoge Reaktionen in Mikroorganismen.
- [65] S. Kornfeld u. L. Glaser, Biochim. biophysica Acta 42, 548 (1960); L. Glaser u. S. Kornfeld, J. biol. Chemistry 236, 1795 (1961); vgl. auch J. H. Pazur u. E. W. Shuey, J. Amer. chem. Soc. 82, 5009 (1960); J. biol. Chemistry 236, 1780 (1961); R. Okazaki, T. Okazaki u. J. L. Strominger, Fed. Proc. 20, 85 (1961).
- [66] G. A. Barber u. E. F. Neufeld, Biochem. biophysical Research Commun. 6, 44 (1961).
- [67] Wiederholt ist gezeigt worden, daß 2-Desoxy-D-glucose die Glykolyse in Hefe und in verschiedenen tierischen Geweben hemmt, vgl. S. Barban u. H. O. Schulze, J. biol. Chemistry 236, 1887 (1961) und dort zitierte Literatur, sowie S. Barban, J. biol. Chemistry 237, 291 (1962).