

111. A. Hunger und T. Reichstein: Die Reduktion von Aldehydgruppen in herzaktiven Glykosiden und Aglykonen mit Natriumborhydrid*) (Glykoside und Aglykone, 97. Mitteil.**)

[Aus der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel]

(Eingegangen am 15. März 1952)

Reaktionsträge Aldehyd- und Ketogruppen in herzaktiven Glykosiden und Aglykonen lassen sich besonders glatt mit NaBH_4 reduzieren. Die zwei aus Convallatoxin und aus Desgluco-hellebrin auf diesem Wege erhältlichen neuen Glykoside werden beschrieben und als Convallatoxol und Desgluco-hellebrol bezeichnet.

Das Bauprinzip der wichtigsten pflanzlichen und tierischen Herzgifte steht heute fest. Die Grundlagen für die Aufklärung haben vor allem Wieland, Windaus, Diels und ihre Mitarbeiter geschaffen. Die Steroidnatur des Digitoxigenins konnte darauf durch W. A. Jacobs und R. C. Elderfield¹⁾ durch Überführung in ein bekanntes Gallensäure-Derivat eindeutig bewiesen werden. Ähnliches gelang R. Tschesche²⁾ beim Uzarin und Stoll und Mitarbb.³⁾ beim Scillaren A. Heute bleibt für die Forschung auf diesem Gebiet vor allem noch Kleinarbeit.

Viele herzaktive Aglykone enthalten eine Aldehyd- oder Ketogruppe. Für den Abbau und zur Verknüpfung mit bekannten Stoffen ist es oft erwünscht, solche Gruppen zu reduzieren. Die Reduktion des Strophanthidins (I) zu Strophanthidol (II) ist erstmals von E. Rabald und J. Kraus⁴⁾ beschrieben worden. Sie gelang mit Aluminiumamalgam oder mit Aluminiumisopropylat nach Meerwein-Ponndorf. In gleicher Weise konnten diese Autoren auch das Strophanthosid-heptaacetat (= k-Strophanthin- γ -heptaacetat) reduzieren. Analoge Reduktionen waren auch in einigen anderen Fällen erfolgreich^{5, 6, 7)}. Hingegen gelang es uns bisher nicht, mit Hilfe dieser Methoden die Aldehydgruppe im Convallatoxin (IV)⁸⁾, Gofrusid⁹⁾ oder im Sarmentosid-A-acetat¹⁰⁾ zu reduzieren. Wir versuchten es daher mit Natriumborhydrid (NaBH_4). Dieses vor wenigen Jahren von H. J. Schlesinger und H. C. Brown¹¹⁾ beschrie-

*) Herrn Geheimrat Professor H. Wieland in Verehrung gewidmet.

) 96. Mitteil.: O. Schindler u. T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **35, 730 [1952].

¹⁾ *Science* (New York) **80**, 434, 533 [1934]; *Journ. biol. Chem.* **108**, 497 [1935].

²⁾ *Ztschr. physiol. Chem.* **229**, 219 [1934], **230**, 280 [1934]; *B.* **68**, 7 [1935].

³⁾ A. Stoll, A. Hofmann u. A. Helfenstein, *Helv. chim. Acta* **18**, 644 [1935].

⁴⁾ *Ztschr. physiol. Chem.* **265**, 39 [1940].

⁵⁾ W. Blome, A. Katz u. T. Reichstein, *Pharmac. acta Helv.* **21**, 325 [1946].

⁶⁾ K. Doebel, E. Schlittler u. T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **31**, 688 [1948].

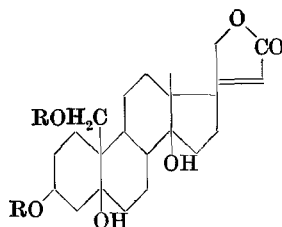
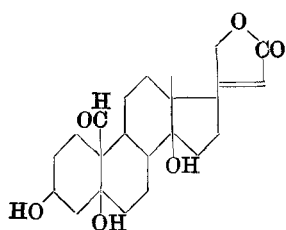
⁷⁾ J. Schmutz, *Helv. chim. Acta* **32**, 1442 [1949].

⁸⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen von O. Schindler blieb sowohl Convallatoxin wie sein Acetat im Wesentlichen unverändert.

⁹⁾ A. Hunger u. T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **35**, fasc. 4, im Druck [1952].

¹⁰⁾ Unveröffentlichte Versuche von F. Reber.

¹¹⁾ U.S.Pat. 2461661, 2461662 u. 2461663; *Chem. Abstr.* **43**, 4684 [1949].



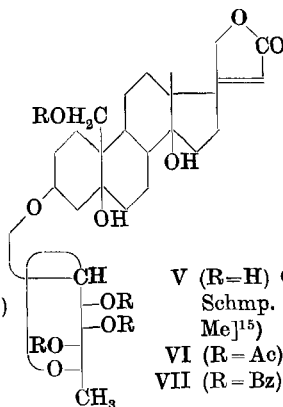
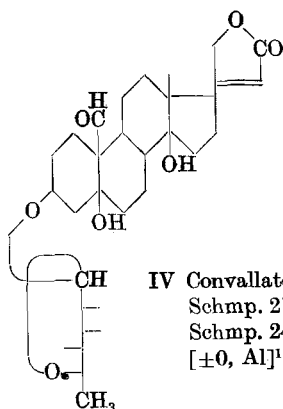
I Strophanthidin

Schmp. 136° — 220–230° [+41, Al]¹²⁾

II (R=H) Strophanthidol

Schmp. 138° [+37, Me]^{4,5)}

III (R=Ac) Strophanthidol-diacetat

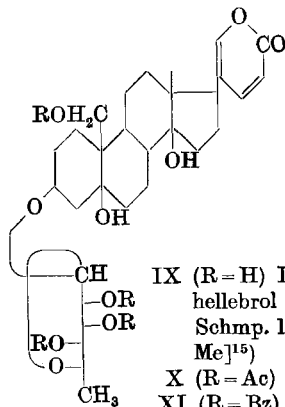
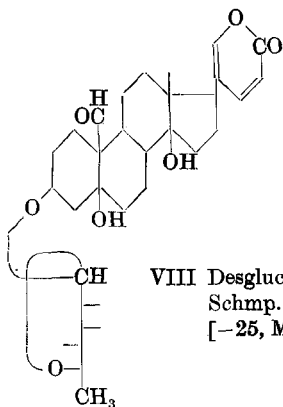
Schmp. 193° [+49]^{4,5)}

IV Convallatoxin

Schmp. 212° od. 230° (Zers.)¹³⁾Schmp. 249° (Zers.)¹⁴⁾[±0, Al]¹³⁾

V (R=H) Convallatoxol

Schmp. 171° [−10,

Me]¹⁵⁾VI (R=Ac) amorph¹⁵⁾VII (R=Bz) amorph¹⁵⁾

VIII Desgluco-hellebrin

Schmp. 237° od. 269°

[−25, Me]^{16, 7)}

IX (R=H) Desgluco-

hellebrol

Schmp. 170° [−33,

Me]¹⁵⁾X (R=Ac) amorph¹⁵⁾XI (R=Bz) amorph¹⁵⁾

Ac = CH₃CO-, Bz = C₆H₅CO-. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Al = Äthanol, Me = Methanol.

¹²⁾ T. Reichstein u. H. Rosenmund, *Pharmac. acta Helv.* **15**, 150 [1940].

¹³⁾ W. Karrer, *Helv. chim. Acta* **12**, 506 [1929].

¹⁴⁾ J. Schmutz u. T. Reichstein, *Pharmac. acta Helv.* **22**, 359 [1947].

¹⁵⁾ Versuchsteil dieser Arbeit.

¹⁶⁾ J. Schmutz, *Pharmac. acta Helv.* **22**, 373 [1947].

bene neue Hydrid ist von S. W. Chaikin und W. G. Brown¹⁷⁾ in die organische Chemie eingeführt worden. Sie zeigten, daß es auch träge Aldehyd- und Ketogruppen zu reduzieren vermag, wobei Doppelbindungen und Estergruppen im allgemeinen¹⁸⁾ nicht angegriffen werden. Verschiedene Autoren haben von den wertvollen Eigenschaften dieses neuen Reduktionsmittels, besonders in der Steroidchemie^{19, 20, 21, 22, 23, 24)} und der Zuckerchemie^{25, 26)} bereits Gebrauch gemacht. Wir fanden, daß sich nicht nur Strophanthidin (I) mit NaBH_4 sehr glatt zu Strophanthidol (II) reduzieren läßt, sondern analoge Reaktionen gelangen in allen bisher untersuchten Fällen, in denen auch eine noch trägere Aldehyd- oder Ketogruppe vorlag. Hier wird besonders die Überführung von Convallatoxin (IV) in den entsprechenden Alkohol beschrieben, den wir Convallatoxol (V) nennen, ferner die Reduktion von Desgluco-hellebrin (VIII) in Desgluco-hellebrol (IX)²⁷⁾. Letzteres Beispiel wurde gewählt, um zu zeigen, daß nicht nur der einfach ungesättigte Butenolidring des Digitalis-Strophanthus-Typs unter den benützten Bedingungen gegen NaBH_4 beständig ist, sondern daß dasselbe auch für den doppelt ungesättigten Cumalinring des Scilla-Bufo-Typs zutrifft.

Die Reaktion kann in wäßrigem Alkohol oder Methanol durchgeführt werden, die besten Ausbeuten erhalten wir aber in etwa 80-proz. Dioxan. Zur Zersetzung des Überschlusses an NaBH_4 wurde mit wäßr. Schwefelsäure auf pH 2–3 gebracht. Die entstandenen Borsäureester werden unter diesen Bedingungen aber nur sehr langsam gespalten. Um sie ganz zu zerlegen, wurde daher jeweils noch mit 0.05*N* H_2SO_4 in 50-proz. Methanol i. Ggw. von Mannit kurze Zeit gekocht. Die Ausbeuten waren dann ausgezeichnet. Für ganz besonders säureempfindliche Stoffe dürften zur Entfernung der Borsäure noch mildere Methoden brauchbar sein.

Convallatoxol (V) und Desgluco-hellebrol (IX) ließen sich in Kristallen gewinnen, die Acetate und Benzoate beider Glykoside kristallisierten dagegen bisher nicht. Convallatoxol (V) zeigte wie erwartet im Ultravioletten noch das für den α,β -ungesättigten Lactonring typische Maximum bei 217 $\text{m}\mu$ und $\log \epsilon = 4.23$ und Desgluco-hellebrol (IX) dasjenige des doppelt ungesättigten Cumalinrings bei 300 $\text{m}\mu$ und $\log \epsilon = 3.68$ (vergl. die Abbild. S. 638). Die chromophoren Systeme waren in beiden Fällen somit völlig unversehrt.

¹⁷⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **71**, 122 [1949].

¹⁸⁾ Lactone von Zuckersäuren werden reduziert^{25, 26)}; diese sind aber bekanntlich auch mit anderen Mitteln leichter reduzierbar als normale Lactone oder Ester.

¹⁹⁾ H. Heusser, P. Th. Herzig, A. Fürst u. Pl. A. Plattner, Helv. chim. Acta **33**, 1093 [1950].

²⁰⁾ R. B. Woodward, F. Sondheimer u. D. Taub, Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 4057 [1951].

²¹⁾ B. Belleau u. T. F. Gallagher, Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 4458 [1951].

²²⁾ W. G. Dauben u. J. F. Eastham, Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 4463 [1951].

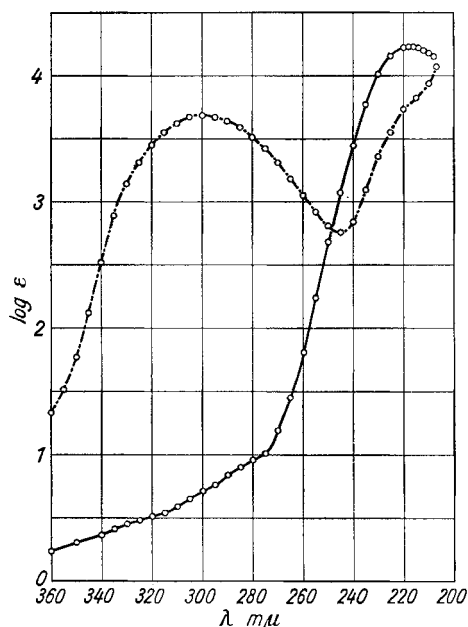
²³⁾ E. Schwenk, M. Gut u. J. Belisle, Arch. Biochem. **31**, 456 [1951].

²⁴⁾ H. Heymann u. L. F. Fieser, Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 5252 [1951].

²⁵⁾ M. L. Wolfson u. H. B. Wood, Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 2933 [1951].

²⁶⁾ M. Abdel-Akher, J. K. Hamilton u. F. Smith, Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 4691 [1951].

²⁷⁾ Die analoge Reduktion von Gofrusid zu Frugosid wird an a.O. beschrieben⁹⁾.



Abbild. Ultraviolett-Absorptionsspektren in Alkohol

—— Convallatoxin (V); $\lambda_{\max} = 217 \text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4.23$
 - - - - Desgluco-hellebrol (IX); $\lambda_{\max} = 300 \text{ m}\mu$,
 $\log \varepsilon = 3.68$

Herr Dr. Chen hatte die Freundlichkeit, die Toxizität der beiden neuen Stoffe an der Katze zu prüfen²⁸⁾. Die Resultate sind in folgender Tafel wiedergegeben, wobei als Vergleich auch die früher publizierten Werte für Convallatoxin (IV) und Desgluco-hellebrin (VIII) angegeben sind.

Tafel. Toxizität bei intraven. Injektion

Glykosid	Zahl der verwendeten Tiere	Geometr. Mittel der letalen Dosis in mg/kg Katze
Convallatoxin (IV)	23	$0.0789 \pm 0.0023^{29)}$
Convallatoxin (V)	10	0.0869 ± 0.0061
Desgluco-hellebrin (VIII)	10	$0.0861 \pm 0.0037^{30)}$
Desgluco-hellebrol (IX)	10	0.0922 ± 0.0041

Die vier Stoffe weisen somit eine sehr ähnliche Toxizität auf, insbesondere wird diese durch die Reduktion der Aldehydgruppe nicht merklich beeinflusst.

Zur Ausführung dieser Arbeit standen uns Mittel aus den Arbeitsbeschäftigungskrediten der Schweizerischen Eidgenossenschaft zur Verfügung, wofür auch hier bestens gedankt sei.

²⁸⁾ Wir möchten Hrn. Dr. K. K. Chen, Indianapolis, auch hier für die Übermittlung seiner Resultate bestens danken; er wird darüber an anderer Stelle berichten.

²⁹⁾ K. K. Chen, A. L. Chen u. R. C. Anderson, Journ. Amer. pharmac. Assoc. **25**, 579 [1936].

³⁰⁾ K. K. Chen u. R. C. Anderson, Journ. Pharmacol. a. exper. Therapeut. **90**, 271 [1947].

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Zur Analyse wurde 5 Stdn. bei 100° und 0.01 Torr über Diphosphorpentoxyd getrocknet und im Schweinechen eingewogen. Vor Bestimmung der opt. Drehung wurden die Substanzen eine Stunde bei 70°/0.01 Torr aufbewahrt. „Übliche Aufarbeitung“ bedeutet: Eindampfen i. Vak., Aufnehmen in Chloroform-Äther (1:3), Waschen mit 2*n* HCl, 2*n* Na₂CO₃ und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen.

Strophanthidol (II) aus Strophanthidin (I) mit NaBH₄

54 mg Strophanthidin vom Schmp. 141–143°, das nach dem Papierchromatogramm kein Strophanthidol enthielt, wurden in 2.5 ccm 80-proz. Dioxan gelöst innerhalb einer Stunde mit 17 mg NaBH₄ in 1.7 ccm 80-proz. Dioxan versetzt. Die auf Phenolphthalein bläuliche reagierende Lösung wurde weitere 6 Stdn. bei 20° stehengelassen, mit 2*n* H₂SO₄ tropfenweise bis zur knapp kongosauren Reaktion versetzt (H₂-Entwicklung zeigt Überschuß an NaBH₄ an) und unter allmählicher Zugabe von 7 ccm Wasser das Dioxan größtenteils i. Vak. bei 30° entfernt. Die erhaltene wäßr. Lösung wurde 4mal mit je 25 ccm Chloroform ausgezogen; die Chloroform-Lösungen wurden der Reihe nach mit 1 ccm Wasser, 1 ccm 2*n* Na₂CO₃ und 1 ccm Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Erhalten wurden 53 mg farbloser Schaum, der Bor enthielt und bei Kristallisationsversuchen aus Methanol-Äther und Impfen mit Strophanthidol kein befriedigendes Resultat gab.

Das Reaktionsprodukt wurde in 3 ccm Methanol gelöst, mit 250 mg *d*-Mannit³¹⁾ und 3 ccm wäßr. 0.1*n* H₂SO₄ versetzt und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Darauf wurde das Methanol i. Vak. entfernt, wobei sich Blättchen abschieden. Die saure Suspension wurde 4mal mit je 25 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen und getrockneten Auszüge lieferten 52 mg Rückstand. Aus Aceton-Äther nach Impfen mit Strophanthidol 43 mg Spieße vom Schmp. 136–140°. Eine Mischprobe mit authent. Strophanthidol zeigte keine Depression. Die Farbreaktionen mit 84-proz. Schwefelsäure waren genau gleich.

Strophanthidol-diacetat (III) aus obigem Reduktionsprodukt: 40 mg Strophanthidol vom Schmp. 136–140° wurden in 0.5 ccm absol. Pyridin gelöst, mit 0.3 ccm Acetanhydrid versetzt und 2 Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 52 mg rohes Acetat. Aus Aceton-Äther erhielt man 36 mg Blättchen vom Schmp. 192 bis 195°. Eine Mischprobe mit authent. Diacetat III zeigte keine Depression. Die Farbreaktionen mit 84-proz. Schwefelsäure waren genau gleich.

Convallatoxol (V) aus Convallatoxin (IV)

100 mg Convallatoxin (IV) vom Schmp. 210–250°³²⁾ wurden in 300 mg 75-proz. Dioxan gelöst, innerhalb 30 Min. anteilweise 15 mg NaBH₄ in 1.5 ccm 75-proz. Dioxan zugegeben und weitere 5 Stdn. bei 23° stehengelassen. Hierauf wurde mit 2*n* H₂SO₄ bis zur knapp kongosauren Reaktion versetzt (H₂-Entwicklung), genau wie bei der Reduktion von Strophanthidin beschrieben aufgearbeitet und unter Zusatz von *d*-Mannit nachhydrolysiert, wobei jedoch statt mit Chloroform jeweils mit Chloroform-Alkohol (9:1)³³⁾ ausgeschüttelt wurde. Erhalten wurden 89 mg rohes Convallatoxol als farbloser Schaum. Die ersten Impfkristalle wurden beim Stehen in wenig Wasser gewonnen. Dreimaliges Umkristallisieren aus Methanol-Äther gab 60 mg flache, rechteckig abgeschnittene Nadeln vom Schmp. 171–173°; $[\alpha]_D^{25}$: $-10.0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1.128$ in Methanol).

11.20 mg Sbst. zu 0.9935 ccm gelöst, $l = 1$ dm; α_D^{25} : $-0.113^\circ \pm 0.02^\circ$. Gewichtsverlust beim Trocknen 4.60%.

C₂₉H₄₄O₁₀ (552.6) Ber. C 63.02 H 8.03 Gef. C 62.93 H 7.98

³¹⁾ Bezogen von F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel.

³²⁾ Wir möchten Hrn. Dr. F. Debas, Paris, auch an dieser Stelle bestens für dieses Präparat danken.

³³⁾ Verhältnis der Volumteile.

Die Legal- und Raymond-Reaktion waren positiv. Farbreaktion mit 84-proz. Schwefelsäure: hell rotbraun (0 Min.), rotbraun (1–2 Stdn.), schmutzig braungrün (3 Stdn.).

Convallatoxol-acetat (VI): 30 mg Convallatoxol (V) vom Schmp. 168–173° wurden in 0.5 ccm absol. Pyridin gelöst, mit 0.3 ccm Acetanhydrid versetzt und 2 Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 40 mg rohes Acetat als farblosen Schaum, das bisher nicht kristallisierte.

Convallatoxol-benzoat (VII): 25 mg Convallatoxol (V) vom Schmp. 168–173° wurden in 1 ccm Pyridin gelöst, bei 0° mit 0.5 ccm Benzoylchlorid versetzt und unter Ausschluß von Feuchtigkeit 16 Stdn. bei 20° stehengelassen. Darauf wurde mit 0.5 ccm Methanol versetzt und weitere 4 Stdn. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung und Chromatographie des erhaltenen Rückstandes an Al_2O_3 gab bisher keine Kristalle.

Desgluco-hellebrol (IX) aus Desgluco-hellebrin (VIII)

290 mg Desgluco-hellebrin vom Schmp. 238–250°²⁷⁾ wurden in 9 ccm 75-proz. Dioxan gelöst, innerhalb einer Stunde mit 50 mg NaBH_4 in 5 ccm 75-proz. Dioxan versetzt und 23 Stdn. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit 2*n* H_2SO_4 bis zur knapp kongosauren Reaktion versetzt, dann wie bei der Reduktion von Strophanthidin beschrieben aufgearbeitet und unter Zusatz von *d*-Mannit nachhydrolysiert. Ausgeschüttelt wurde jedoch jeweils mit Chloroform-Alkohol (2 : 1)²⁸⁾. Erhalten wurden 250 mg rohes Reduktionsprodukt. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol-Äther gab 140 mg reines Desgluco-hellebrol (IX) in Blättchen vom Schmp. 170–172°; $[\alpha]_D^{25}$: $-32.7^\circ \pm 2^\circ$ (*c* = 1.375 in Methanol).

13.63 mg Sbst. zu 0.9935 ccm gelöst, *l* = 1 dm; α_D^{16} : $-0.45^\circ \pm 0.02^\circ$. Gewichtsverlust beim Trocknen: 5.4 %.

$\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$ (564.7) Ber. C 63.81 H 7.85 Gef. C 63.72 H 7.94

Die Raymond- und Legal-Reaktion waren negativ. Farbreaktion mit 84-proz. Schwefelsäure: orangefarbt (0 Min. – 1 Stde.), rotbraun (2 Stdn.).

Desgluco-hellebrol-acetat (X): 30 mg Desgluco-hellebrol (IX) vom Schmp. 170–172° wurden in 0.5 ccm absol. Pyridin gelöst, mit 0.3 ccm Acetanhydrid versetzt und 2 Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 45 mg Rückstand, der auch nach dem Chromatographieren an Al_2O_3 bisher nicht kristallisierte.

Desgluco-hellebrol-benzoat (XI): 25 mg Desgluco-hellebrol (IX) vom Schmp. 170–172° wurden in 1 ccm Pyridin gelöst, bei 0° mit 0.5 ccm Benzoylchlorid versetzt und 16 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß bei 20° stehengelassen. Danach wurde mit 0.2 ccm Methanol versetzt, weitere 4 Stdn. bei 20° stehengelassen und wie üblich aufgearbeitet. Das Benzoat kristallisierte auch nach dem Chromatographieren an Al_2O_3 bisher nicht.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium von Hrn. A. Peisker, Brugg (Schweiz), durchgeführt. Die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren besorgte Herr Dr. P. Zoller mit einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer, Modell DU.