

268. Synthese der L-Oleandrose.

Desoxyzucker, 21. Mitteilung¹⁾²⁾

von F. Blindenbacher und T. Reichstein.

(16. X. 48.)

Vor einiger Zeit wurde die Synthese des 2-Desoxy-D-glucomethylose-3-methyläthers (VI) beschrieben³⁾). Der freie Zucker sowie zwei krystallisierte Derivate zeigten gleiche Eigenschaften wie natürliche Oleandrose und die aus ihr bereiteten entsprechenden zwei Derivate IV^c) und V^d), aber umgekehrte Drehung. Es wurde damit sehr wahrscheinlich gemacht, dass natürliche Oleandrose die Formel X eines 2-Desoxy-L-glucomethylose-3-methyläthers besitzt. Durch die im folgenden beschriebene Synthese wurde dies bestätigt.

Als Ausgangsmaterial diente Thevetose (= L-Glucomethylose-3-methyläther) (I), über deren Synthese wir kürzlich berichteten^b). Für die folgenden Umsetzungen diente sowohl synthetisches als auch natürliches Material aus Neriifolin. Die Synthese selbst verlief ganz analog wie bei der D-Form^e) nach der Glucalmethode. Die Thevetose (I) wurde zunächst in das schon beschriebene β -Triacetat II^b) und dieses in Acetobrom-thevetose (III) übergeführt, die nicht isoliert, sondern in der früher beschriebenen Weise⁴⁾ direkt in Lösung mit verkupfertem Zinkstaub reduziert wurde. Das dabei entstehende Gemisch von Diacetyl-thevetose (VII) und Acetyl-thevetal (IX) wurde durch Destillation im Hochvakuum getrennt. Die als Kolbenrückstand erhaltene rohe Diacetyl-thevetose (VII) wurde direkt acetyliert und das rohe, regenerierte Triacetat wieder mit HBr umgesetzt und nochmals reduziert. Das reine, ölige Acetyl-thevetal (IX) wurde mit Ba(OH)₂ in Methanol zum freien Thevetal (VIII) verseift, das in der Kälte krystallisierte. Spaltung von VIII mit wässriger H₂SO₄ bei 0° gab den gesuchten Zucker X, der sich im Gegensatz zu den Literaturangaben^c)⁵⁾ bei Ausschluss von Säurespuren im Hochvakuum unzersetzt destillieren liess und der beim Animpfen mit natürlicher Oleandrose^f) aus Oleandrin sofort krystallisierte. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 0° wurden hygroskopische Nadeln erhalten, die im Vakuumröhren bei 62—63° schmolzen⁶⁾ und die

¹⁾ 20. Mitt. vgl. Helv. 31, 1719 (1948).

²⁾ Auszug aus der Diss. F. Blindenbacher, die demnächst erscheint.

³⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

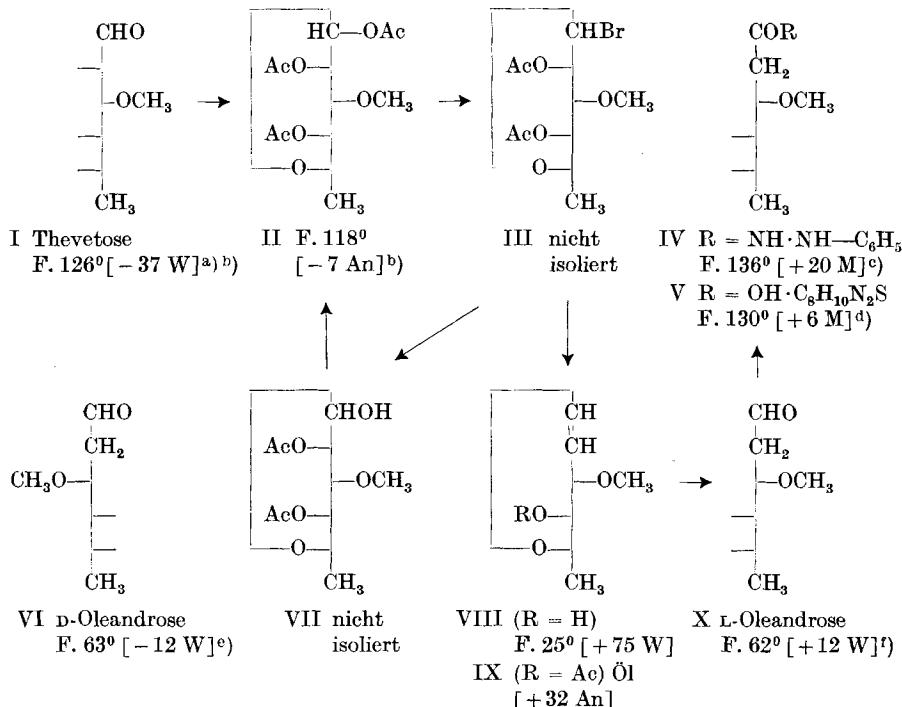
⁴⁾ B. Iselin und T. Reichstein, Helv. 27, 1146 (1944).

⁵⁾ W. Neumann, B. 70, 1547 (1937).

⁶⁾ Neumann⁵⁾ fand für ein krystallines Präparat, das aber noch relativ viel Anhydrid enthielt: Smp. 68—70° und $[\alpha]_D^{18} = -98^\circ$.

spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = +12,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,248$ in Wasser; ohne merkliche Mutarotation) zeigten. Natürliche Oleandrose zeigte praktisch dieselben Werte und die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur weiteren Identifizierung wurde die synthetische Oleandrose noch mit Bromwasser zur entsprechenden Säure oxydiert und diese in das von *Tschesche* und Mitarbeitern^c) beschriebene krystallisierte Phenylhydrazid IV übergeführt. Schmelzpunkt und Drehung dieses Stoffes stimmten sehr gut mit den Angaben von *Tschesche* und Mitarbeitern überein und die Mischprobe mit dem analog bereiteten Derivat aus natürlicher Oleandrose gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Damit ist die Konstitution und Konfiguration der natürlichen Oleandrose entsprechend Formel X sichergestellt.

Wir danken Herrn Dr. H. Dahn für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.



$\text{Ac} = \text{CH}_3\text{CO}-$. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an:
 An = Aceton; M = Methanol; W = Wasser.

^{a)} *M. Frèrejacque und V. Hasenfratz*, C. r. **222**, 815 (1946); frühere Lit. daselbst.

^{b)} *F. Blidenbacher und T. Reichstein*, Helv. **31**, 1669 (1948).

^{c)} *R. Tschesche, K. Bohle und W. Neumann*, B. **71**, 1927 (1938).

^{d)} *C. W. Shoppee und T. Reichstein*, Helv. **25**, 1611 (1942).

^{e)} *E. Vischer und T. Reichstein*, Helv. **27**, 1332 (1944).

^{f)} *S. Rangaswami und T. Reichstein*, Pharm. acta Helv. im Druck.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden, wo nichts anderes erwähnt, 1 Stunde im Hochvakuum bei 60° getrocknet, zur Analyse 3 Stunden bei 100° .

Thevetal-acetat (= L-Chinoval-3-methyläther-acetat) (IX).

2,5 g β -Triacetyl-thevetose (II)^b) vom Smp. $116\text{--}118^\circ$ in $3,1 \text{ cm}^3$ Eisessig und $0,77 \text{ cm}^3$ Essigsäureanhydrid gelöst, bei 0° mit $5,2 \text{ cm}^3$ 30-proz. HBr-Eisessiglösung vermischt und 2 Stunden bei 18° stehen gelassen. Reduktion und Aufarbeitung wie bei der D-Form^{a)} gab 2 g Neutralprodukt als farblosen, zähen Sirup. Daraus durch Hochvakuumdestillation im *Claisen*-Kolben $0,82 \text{ g}$ ($= 56\%$) Thevetal-acetat (IX) als farbloses Öl, Sdp. $50\text{--}53^\circ$ bei $0,02 \text{ mm}$. Der Kolbenrückstand (1 g) wurde wieder acetyliert und das rohe Acetat nochmals wie oben behandelt, wobei noch $0,15 \text{ g}$ ($= 28\%$) IX resultierten. $[\alpha]_D^{20} = +32,4^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 2,001$ in Aceton).

$$20,2 \text{ mg} \pm 0,2 \text{ mg Subst. zu } 1,0094 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{20} = +0,65^\circ \pm 0,02^\circ$$

Thevetal (= L-Chinoval-3-methyläther) (VIII).

$0,7 \text{ g}$ Thevetal-acetat (IX) wurden wie beim Rhamnal beschrieben¹⁾ mit Ba(OH)_2 in Methanol verseift. Das erhaltene Produkt, im Molekularkolben bei $45\text{--}47^\circ$ Badtemperatur und $0,01 \text{ mm}$ destilliert, gab $0,4 \text{ g}$ farblosen Sirup, der nach zweistündigem Stehen im Exsikkator bei -10° in farblosen Nadeln krystallisierte, Smp. 25° , $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,239$ in Wasser).

$$12,41 \text{ mg} \pm 0,2 \text{ mg Subst. zu } 1,0015 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{20} = +0,93^\circ \pm 0,02^\circ$$

L-Oleandrose.

$0,35 \text{ g}$ Thevetal (VIII) in $1,75 \text{ cm}^3$ Wasser gelöst, bei 0° mit $1,75 \text{ cm}^3$ gekühlter 2-n. H_2SO_4 versetzt und 14 Stunden bei 0° stehen gelassen. Die Lösung trübe sich sofort und schied allmählich gelbe, fluoreszierende Tropfen ab. Nach der angegebenen Zeit wurde bei 0° mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit frisch aus Ba(OH)_2 mit CO_2 gefälltem und gewaschenem BaCO_3 neutralisiert, auf 60° erwärmt, durch ein mit BaCO_3 gedichtetes Filter genutscht und die leicht trübe Lösung mit einer Spur BaCO_3 versetzt und im Vakuum bei 40° eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 cm^3 Aceton aufgenommen, mit 5 cm^3 absolutem Äther versetzt, filtriert und mit Aceton-Äther (1:5) gut nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben bei $100\text{--}105^\circ$ Badtemperatur und $0,01 \text{ mm}$ destilliert. Das Destillat ($0,2 \text{ g}$) wurde in 1 cm^3 absolutem Äther aufgenommen, mit Pentan nicht ganz bis zur Trübung versetzt und mit natürlicher, krystallisierter Oleandrose angeimpft. Die Krystallisation setzte sofort ein. Es wurde gut verschlossen in einen kleinen Exsikkator mit CaCl_2 gestellt und 12 Stunden bei 0° , dann noch 24 Stunden bei -10° stehen gelassen, worauf sich zu wenigen, grossen Drusen vereinigte Nadeln abgeschieden hatten. Das dem Exsikkator entnommene Glas wurde vor dem Öffnen rasch auf 15° aufgewärmt, die Krystalle durch Dekantieren abgetrennt und mehrmals rasch mit Äther-Petroläther, dann mit Pentan gewaschen und sofort über CaCl_2 ohne Vakuum getrocknet. Die so erhaltenen 160 mg Krystalle wurden nochmals analog aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Nach längerem Trocknen schmolzen sie im Vakuum-Röhrchen bei $62\text{--}63^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +12,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,248$ in Wasser) ohne merkliche Mutarotation.

$$12,5 \text{ mg} \pm 0,2 \text{ mg Subst. zu } 1,0015 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{20} = +0,15^\circ \pm 0,02^\circ$$

^{a)} Vgl. auch *B. Iselin* und *T. Reichstein*, Helv. **27**, 1146 (1944).

Zur Analyse wurde 3 Tage ohne Vakuum über P_2O_5 bei 20° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

4,075 mg Subst. gaben 7,658 mg CO_2 und 3,240 mg H_2O
 $C_7H_{14}O_4$ (162,18) Ber. C 51,84 H 8,70% Gef. C 51,28 H 8,90%

Der Zucker war in Wasser, Alkohol und Aceton spielend, in Äther auch leicht löslich, fast unlöslich in Petroläther. Bei der *Keller-Kiliani-Reaktion*¹⁾ gab er die bekannte Blaufärbung.

Natürliche Oleandrose^{t)} aus Oleandrin zeigte Smp. 62—63° und $[\alpha]_D^{20} = +11,9^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 0,917$ in Wasser).

9,19 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{20} = +0,11^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe im Vakuumröhren gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

L-Oleandronsäure-phenylhydrazid (IV).

110 mg synth. L-Oleandrose (X) wurden nach *Shoppee* und *Reichstein*²⁾ mit Bromwasser oxydiert. Das rohe Lacton wurde im Molekularkolben bei 0,03 mm und 80—100° Badtemperatur destilliert. Ausbeute 90 mg farbloser Sirup. 50 mg davon wurden mit 37 mm³ reinem Phenylhydrazin 30 Minuten auf 100° erhitzt. Dann wurde abgekühl und mit wenig absolutem Äther angerieben, wobei rasch Krystallisation eintrat. Das abgeknuschte und mit absolutem Äther gewaschene Pulver wog 40 mg. Es wurde in möglichst wenig heissem, absolutem Alkohol gelöst, mit 3 cm³ absolutem Äther versetzt und von wenig Flocken durch Filtration befreit. Das Filtrat wurde auf 1 cm³ eingeengt und angesäuert, wobei sich farblose Nadeln abschieden. Smp. 135—136°; $[\alpha]_D^{20} = +21,1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,758$ in Methanol).

7,60 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{20} = +0,16^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 60° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,890 mg Subst. gaben 8,280 mg CO_2 und 2,650 mg H_2O
2,667 mg Subst. gaben 0,240 cm³ N_2 (22°, 743 mm)

$C_{13}H_{20}O_4N_2$ (268,30) Ber. C 58,19 H 7,51 N 10,44%
Gef. „ 58,09 „ 7,58 „ 10,18%

Tchesche und Mitarbeiter^{c)} fanden für dieses Derivat Smp. 136° und $[\alpha]_D = +20,3^\circ$ (in Methanol). Für die Mischprobe wurden 30 mg natürliche Oleandrose (Rohprodukt aus Oleandrin) analog ins Phenylhydrazid übergeführt. Die farblosen Nadeln schmolzen bei 135—136°, die Mischprobe ebenso.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Organ.-Chemischen Anstalt Basel ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Synthese des 2-Desoxy-L-glucomethylose-3-methyläthers wird beschrieben. Der Zucker wurde krystallisiert erhalten und erwies sich als identisch mit natürlicher Oleandrose aus Oleandrin.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ Ausführung nach *J. von Euw* und *T. Reichstein*, Helv. **31**, 883 (1948).

²⁾ *C. W. Shoppee* und *T. Reichstein*, Helv. **23**, 975 (1940).