

11. Neue Synthesen für Digitoxose und Cymarose.

Desoxyzucker, 27. Mitteilung¹⁾

von H. R. Bolliger und P. Ulrich.

(26. XI. 51.)

2,6-Bisdesoxy-hexosen und ihre 3-Methyläther, von denen viele Vertreter in herzwirksamen Pflanzenglykosiden vorkommen, sind bis heute oft nur auf komplizierten Wegen und in teilweise bescheidenen Ausbeuten synthetisch zugänglich gewesen²⁾. In der vorliegenden Arbeit wird am Beispiel der Digitoxose (IX) und der Cymarose (I) ein neuer Weg zu ihrer Bereitung beschritten, der die gleichzeitige Reduktion einer Hexose in der 2- und in der 6-Stellung erlaubt.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese der Digitoxose (IX) und der Cymarose (I) dient das nach Gut & Prins³⁾ aus 4,6-Benzyliden-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid (IV)⁴⁾ leicht zugängliche 4,6-Ditosyl-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid (V). Diese Substanz weist 3 funktionelle Gruppen auf, die mit Lithiumaluminiumhydrid verschiedenartig⁵⁾ und verschieden schnell reagieren können. Modellversuche an verschiedenen Tosylestern haben gezeigt, dass eine sekundäre Tosyloxygruppe durch LiAlH_4 offenbar langsamer angegriffen wird als eine primäre⁶⁾. Auf Grund dieser Beobachtung ist es uns gelungen, in Zuckerderivaten mit mehreren Tosyloxygruppen nur die primäre reduzierend zu entfernen⁷⁾.

¹⁾ 26. Mitt.: Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **35**, 61 (1952).

²⁾ D-Digitoxose: ³⁾ ⁸⁾; D-Cymarose: ⁹⁾; 2-Desoxy-L-chinovose: B. Iselin & T. Reichstein, Helv. **27**, 1146 (1944); D-Oleandrose: E. Vischer & T. Reichstein, Helv. **27**, 1332 (1944); L-Oleandrose: F. Blindenbacher & T. Reichstein, Helv. **31**, 2061 (1948); 2-Desoxy-L-fucose: B. Iselin & T. Reichstein, Helv. **27**, 1200 (1944); D-Diginose: Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **31**, 1630 (1948); 2-Desoxy-gulomethylose: noch nicht beschrieben; D-Sarmentose: H. Hauenstein & T. Reichstein, Helv. **33**, 446 (1950).

³⁾ M. Gut & D. A. Prins, Helv. **30**, 1223 (1947).

⁴⁾ G. J. Robertson & C. F. Griffith, Soc. **1935**, 1193; N. K. Richtmyer & C. S. Hudson, Am. Soc. **63**, 1730 (1941).

⁵⁾ H. Schmid & P. Karrer, Helv. **32**, 1371 (1949).

⁶⁾ Einstündiges Behandeln von 2-Tosyl-4,6-benzyliden- α -methyl-D-altrosid-3-methyläther (VII)¹⁰⁾ mit 3 Mol LiAlH_4 in siedendem Tetrahydro-furan lieferte vorwiegend unverändertes Ausgangsmaterial. Nach 30 Std. wurde fast quantitativ 4,6-Benzyliden- α -methyl-D-altrosid-3-methyläther (VIII)¹¹⁾ isoliert. Unveröffentlichte Versuche.

⁷⁾ So führt halbstündiges Kochen von 2,4,6-Tritosyl- β -methyl-D-idosid-3-methyläther mit LiAlH_4 in Tetrahydro-furan zu krist., auch auf anderem Wege bereitetem 2,4-Ditosyl- β -methyl-D-idomethylosid-3-methyläther. R. Fischer & H. R. Bolliger, unveröffentlichte Versuche.

⁸⁾ B. Iselin & T. Reichstein, Helv. **27**, 1203 (1944).

⁹⁾ D. A. Prins, Helv. **29**, 378 (1946).

¹⁰⁾ M. Gut & D. A. Prins, Helv. **29**, 1555 (1946).

¹¹⁾ G. J. Robertson & C. F. Griffith, Soc. **1935**, 1193; C. A. Grob & D. A. Prins, Helv. **28**, 840 (1945).

Bei kurzfristiger Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf 4,6-Ditosyl-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid (V) in siedendem Tetrahydro-furan werden folgende Umsetzungen beobachtet:

1. Die reduzierende Ringöffnung des 2,3-Anhydroringes, zuerst von *Prins*¹⁾ am 4,6-Benzyliden-derivat IV²⁾ beschrieben, führt auch in unserem Falle zum 2-Desoxy-3-oxy-derivat.

2. Die endständige, primäre Tosyloxygruppe wird reduzierend entfernt und durch Wasserstoff ersetzt³⁾.

3. Die sekundäre Tosyloxygruppe am Kohlenstoffatom C₄ bleibt weitgehend erhalten.

Aus dem Reaktionsgemisch lässt sich durch Extraktion mit Chloroform in einer Ausbeute von 50 % als einziges kristallines Produkt 4-Tosyl- α -methyl-D-digitoxosid (VI) isolieren. Seine Struktur geht eindeutig aus den nachfolgend beschriebenen Umsetzungen, insbesondere aus seiner Überführung in D-Cymarose hervor.

Wird das Ditosylat V hingegen während mehreren Std. mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydro-furan oder Äther behandelt, so reagiert auch die sekundäre Tosyloxygruppe, und zwar unter Regenerierung der ursprünglichen Hydroxylgruppe³⁾. Damit lässt sich aus V in einer Stufe α -Methyl-D-digitoxosid (X)⁴⁾ bereiten, das aus dem Reaktionsgemisch durch kontinuierliche Extraktion mit Äther isoliert werden kann. Durch verdünnte Säure wird α -Methyl-D-digitoxosid (X) rasch hydrolysiert. Die dabei in guter Ausbeute entstehende D-Digitoxose (IX)⁴⁾⁵⁾ stimmt in Drehung, Smp. und Mischprobe mit dem natürlichen Zucker überein. Die beobachtete, schwache Mutarotation deutet darauf hin, dass in den erhaltenen Kristallen die β -Form vorliegt.

4-Tosyl- α -methyl-D-digitoxosid (VI), das bei kurzfristiger Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf das Ditosylat V entsteht, liefert bei der reduktiven Detosylierung mit Natriumamalgam ebenfalls α -Methyl-D-digitoxosid (X). Zur Bereitung der Cymarose wird das Monotosylat VI mit Methyljodid und Silberoxyd methyliert⁶⁾. Die Methylierung verläuft sehr langsam, erst bei mehrtägigem Sieden erfolgt quantitative Umsetzung. Der erhaltene kristalline 4-Tosyl- α -methyl-D-digitoxosid-3-methyläther (= 4-Tosyl- α -methyl-D-cymarosid, III)⁷⁾ wird bei der Detosylierung mit Natriumamalgam in das kristalline α -Methyl-D-cymarosid (II)⁸⁾ übergeführt, das durch

1) *D. A. Prins*, Am. Soc. **70**, 3955 (1948).

2) *G. J. Robertson & C. F. Griffith*, Soc. **1935**, 1193; *N. K. Richtmyer & C. S. Hudson*, Am. Soc. **63**, 1730 (1941).

3) *H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **32**, 1371 (1949).

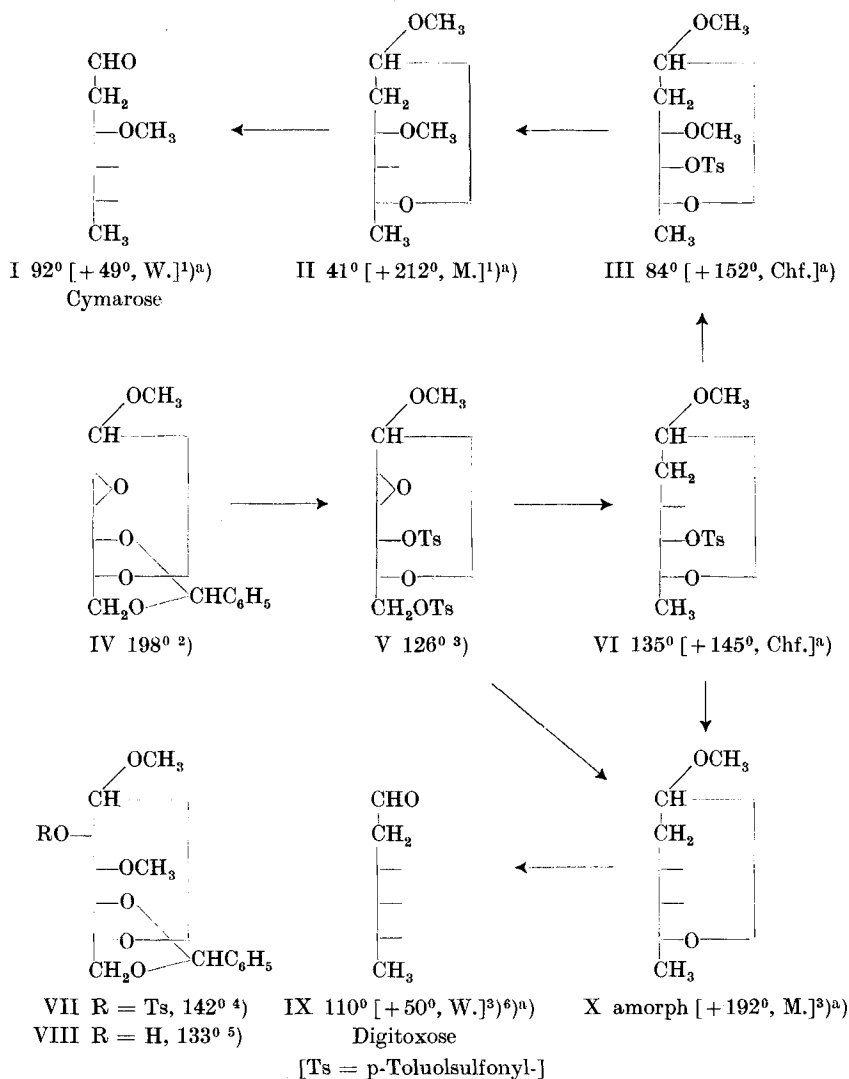
4) *M. Gut & D. A. Prins*, Helv. **30**, 1223 (1947).

5) *B. Iselin & T. Reichstein*, Helv. **27**, 1203 (1944).

6) *Th. Purdie & J. C. Irvine*, Soc. **83**, 1021 (1903).

7) Bereits von *D. A. Prins*⁸⁾ in amorphem Zustande beschrieben.

8) *D. A. Prins*, Helv. **29**, 378 (1946).



^{a)} Die eingeklammerten Zahlen geben die auf ganze Werte auf- oder abgerundeten spezifischen Drehungen für Na-Licht an. W. = Wasser, M. = Methanol, Chf. = Chloroform.

¹⁾ D. A. Prins, *Helv.* **29**, 378 (1946).

²⁾ G. J. Robertson & C. F. Griffith, *Soc.* **1935**, 1193; N. K. Richtmyer & C. S. Hudson, *Am. Soc.* **63**, 1730 (1941).

³⁾ M. Gut & D. A. Prins, *Helv.* **30**, 1223 (1947).

⁴⁾ M. Gut & D. A. Prins, *Helv.* **29**, 1555 (1946).

⁵⁾ G. J. Robertson & C. F. Griffith, *Soc.* **1935**, 1193; C. A. Grob & D. A. Prins, *Helv.* **28**, 840 (1945).

⁶⁾ B. Iselin & T. Reichstein, *Helv.* **27**, 1203 (1944).

verdünnte Säure leicht gespalten wird unter Bildung von kristalliner D-Cymarose (I)¹⁾. Der synthetische Zucker stimmt mit dem natürlichen überein.

Wir danken Herrn Prof. T. Reichstein für das Interesse, das er unserer Arbeit entgegengebracht hat.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze etwa $\pm 2^\circ$.

4,6-Ditosyl-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid (VI)²⁾: 2,1 g 4,6-Benzyliden-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid (IV)³⁾ wurden nach den Angaben von Gut & Prins²⁾ mit 0,01-n. H_2SO_4 hydrolysiert und das amorphe Zwischenprodukt direkt ohne weitere Reinigung im Vakuum getrocknet und in Pyridin tosyliert. Kristallisation aus Alkohol-Äther gab 3,2 g (83%) Ditosylat V vom Smp. 126—127°.

4-Tosyl- α -methyl-D-digitoxosid (VI) aus dem Ditosylat V: 12,4 g 4,6-Ditosyl-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid (V)¹⁾ wurden in 60 cm³ abs. Tetrahydro-furan gelöst, mit einer Lösung von 4 g LiAlH_4 in 60 cm³ Tetrahydro-furan versetzt und eine Std. zum schwachen Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf 0° wurden unter Eiskühlung tropfenweise 10 cm³ Essigester zugefügt, mit gleichen Teilen einer wässrigen Lösung von Seignette-Salz und Weinsäure (bis pH 7) versetzt und 6mal mit je 50 cm³ Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösungen wurden mit wenig Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde aus Alkohol-Äther kristallisiert und lieferte 3,8 g 4-Tosyl-digitoxosid VI vom Smp. 130—133°. Nochmalige Kristallisation erhöhte den Smp. auf 135—137°. $[\alpha]_D^{18} = +144,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,95$ in CHCl_3).

19,35 mg Subst. in 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +2,82^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 4 Std. bei 40° und 0,02 Torr getrocknet.

4,079 mg Subst. gaben 8,017 mg CO_2 und 2,240 mg H_2O

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$ (316,37) Ber. C 53,15 H 6,37% Gef. C 53,64 H 6,15%

Die amorphen Mutterlaugen (2,0 g) wurden über eine Säule von 50 g Al_2O_3 filtriert und die mit Benzol eluierten Fraktionen (1,4 g) mit Natriumamalgam detosyliert (siehe unten). Durch Destillation im Molekularkolben wurden 0,21 g α -Methyl-digitoxosid X²⁾ erhalten, die 0,41 g Monotosylat VI entsprachen. Die totale Ausbeute an VI betrug also 52%.

α -Methyl-D-digitoxosid (X) aus dem Monotosylat VI: 1,8 g 4-Tosyl- α -methyl-D-digitoxosid (VI) wurden in 50 cm³ Methanol gelöst, mit 5 cm³ Wasser versetzt und nach Zusatz von 30 g 3-proz. Natriumamalgam 12 Std. bei 20° geschüttelt. Nach dem Dekantieren wurde mit CO_2 neutralisiert und im Vakuum bei 40° eingengt. Der trockene Rückstand wurde mit abs. Alkohol ausgekocht, mit demselben Volumen Aceton versetzt, filtriert und wiederum eingedampft. Nach Aufnehmen in Äther wurde nochmals filtriert, eingengt und der Rückstand im Molekularkolben bei 50—60° und 0,01 Torr destilliert. Das Destillat, 600 mg (67%) α -Methyl-D-digitoxosid (X)²⁾, stellte einen klaren, leichtbeweglichen Sirup dar. Zur Drehung wurde 24 Std. über P_2O_5 bei 15 Torr getrocknet.

$[\alpha]_D^{20} = +192,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,13$ in Methanol)

21,21 mg Subst. in 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +4,10^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde nochmals im Rohr bei 50°/0,06 Torr destilliert.

4,425 mg Subst. gaben 8,403 mg CO_2 und 3,450 mg H_2O

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$ (162,18) Ber. C 51,84 H 8,70% Gef. C 51,82 H 8,72%

¹⁾ D. A. Prins, Am. Soc. **70**, 3955 (1948).

²⁾ M. Gut & D. A. Prins, Helv. **30**, 1223 (1947).

³⁾ G. J. Robertson & C. F. Griffith, Soc. **1935**, 1193; N. K. Richtmyer & C. S. Hudson, Am. Soc. **63**, 1730 (1941).

α -Methyl-D-digitoxosid (X) direkt aus dem Ditosylat V: 380 mg 4,6-Ditosyl-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid (V) wurden in 20 cm³ abs. Tetrahydro-furan gelöst, mit 400 mg LiAlH₄ versetzt und 6 Std. zum schwachen Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf 0° wurde tropfenweise mit 3 cm³ Essigester versetzt, 30 cm³ 20-proz. *Seignette*-Salzlösung zugegeben und das Gemisch während 40 Std. kontinuierlich mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde filtriert, eingengt und der Rückstand im Molekular-kolben bei 60–80° und 0,05 Torr destilliert, wobei 90 mg (70%) farbloses, dünnflüssiges α -Methyl-D-digitoxosid (X)¹⁾ erhalten wurden.

Dasselbe Resultat wurde auch bei Verwendung von abs. Äther statt Tetrahydro-furan erhalten. Dabei betrug die Reaktionszeit 15 Std.

D-Digitoxose (IX)¹⁾²⁾: 240 mg α -Methyl-D-digitoxosid (X) wurden in 8 cm³ 0,02-n. H₂SO₄ gelöst und 30 Min. auf 60° erhitzt. Nach Versetzen mit einem geringen Überschuss an Ba(OH)₂-Lösung wurde mit CO₂ neutralisiert, über Kieselgur (Celite) filtriert und im Vakuum bei 40° eingedampft. Der Rückstand wurde mit warmem Aceton ausgezogen, die Lösung mit demselben Volumen Äther versetzt, filtriert und eingengt. Der Rückstand gab nach Lösen in wenig warmem Aceton und allmählichem Zufügen von Äther 110 mg (50%) D-Digitoxose (IX)¹⁾²⁾ vom Smp. 96–98°. Nach Trocknen im Vakuum über P₂O₅ betrug der Smp. 110–112°. Mischsmp. mit natürlicher Digitoxose: 108–110°.

$[\alpha]_D^{18} = +43,6^\circ \pm 2^\circ$ (7 Min.) $\rightarrow +50,2^\circ \pm 2^\circ$ (1 Std., konst., c = 1,65 in Wasser)

16,42 mg Subst. in 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,72^\circ$ resp. $+0,83^\circ \pm 0,02^\circ$

4-Tosyl- α -methyl-D-cymarosid (III) aus dem Monotosylat VI: 700 mg 4-Tosyl- α -methyl-D-digitoxosid (VI) wurden in 10 cm³ CH₃I gelöst, 1 g Ag₂O zugegeben und 72 Std. zum Sieden erhitzt. Nach 24 sowie nach 48 Std. wurden noch je 1 g Ag₂O zugefügt. Nach der angegebenen Zeit wurde über Celite filtriert, eingengt und der Rückstand aus Äther-Pentan krist.³⁾, wobei 490 mg (67%) 3-Methyläther III vom Smp. 85–87° erhalten wurden. $[\alpha]_D^{18} = +151,8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,83 in Chloroform).

18,13 mg Subst. in 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +2,77^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Std. bei 25° und 0,03 Torr getrocknet.

3,760 mg Subst. gaben 7,530 mg CO₂ und 2,312 mg H₂O

C₁₅H₂₂O₆S (330,39) Ber. C 54,53 H 6,71% Gef. C 54,65 H 6,88%

α -Methyl-D-cymarosid (II) aus dem Tosylat III: 490 mg 4-Tosyl- α -methyl-D-cymarosid (III) wurden in 9 cm³ Methanol gelöst, mit 1 cm³ Wasser versetzt und nach Zugabe von 10 g 3-proz. Natriumamalgam 20 Std. bei 18° geschüttelt. Nach Dekantieren wurde mit CO₂ neutralisiert, bei 30° im Vakuum eingedampft, der Rückstand in warmem Aceton aufgeköcht, filtriert und wiederum eingedampft. Nach Aufnehmen in Äther wurde erneut filtriert, eingengt und der Rückstand im Molekular-kolben bei 30–40° und 0,05 Torr destilliert. Das Destillat, 190 mg (73%) α -Methyl-D-cymarosid (II)⁴⁾, krist. spontan. Eine Probe wurde aus Pentan krist. und zeigte den Smp. 41–44°. Zur Drehung wurde eine frisch destillierte Probe über P₂O₅ bei 15 Torr 12 Std. getrocknet. $[\alpha]_D^{17} = +212,0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,21 in Methanol).

12,00 mg Subst. in 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +2,56^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde eine frisch im Rohr destillierte Probe verwendet.

0,543 mg Subst. verbr. 1,780 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)

C₈H₁₆O₄ (176,21) Ber. –OCH₃ 35,22% Gef. –OCH₃ 33,91%

D-Cymarose (I)⁴⁾: 120 mg α -Methyl-D-cymarosid (II) wurden in 3 cm³ 0,02-n. H₂SO₄ 40 Min. auf 60° erhitzt. Nach Versetzen mit einer Lösung von 10 mg Ba(OH)₂·8H₂O

1) M. Gut & D. A. Prins, Helv. 30, 1223 (1947).

2) B. Iselin & T. Reichstein, Helv. 27, 1203 (1944).

3) Die ersten Kristalle waren durch Chromatographie erhalten worden.

4) D. A. Prins, Helv. 29, 378 (1946).

in Wasser wurde mit CO_2 neutralisiert, im Vakuum bei 30° zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit warmem Aceton ausgezogen. Nach Zugabe desselben Volumen Äther wurde über Celite filtriert und nach dem Einengen im Molekularkolben destilliert. Bei $50\text{--}80^\circ/0,05$ Torr destillierten 100 mg eines zähflüssigen, farblosen Öls, das nach Versetzen mit Äther beim Animpfen sofort krist. Nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Äther (ca. 1:4) betrug der Smp. $92\text{--}95^\circ$. Mischsmp. mit natürlicher Cymarose: $90\text{--}93^\circ$. $[\alpha]_D^{18} = +48,9^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,47$ in Wasser).

4,67 mg Subst. in $0,9935 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{18} = +0,23^\circ \pm 0,02^\circ$

Zusammenfassung.

Die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von 4,6-Ditosyl-2,3-anhydro- α -methyl-D-allosid liefert je nach der gewählten Reaktionsdauer entweder α -Methyl-D-digitoxosid oder sein 4-Tosyl-Derivat, das leicht in Cymarose übergeführt werden kann. Die beschriebenen Reaktionen stellen die gleichzeitige Reduktion einer Hexose in der 2- und in der 6-Stellung dar.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.
(Vorsteher: Prof. T. Reichstein).

12. Partialsynthese des Strophanthidin- α -D-lyxosids¹⁾.

Glykoside und Aglykone, 87. Mitteilung²⁾3)

von K. Reyle und T. Reichstein.

(26. XI. 51.)

Desglucocheirotxin^{a)} ist ein Monoglykosid des Strophanthidins (VI) und enthält als Zuckerkomponente möglicherweise D-Lyxose. Wenn dies richtig ist, so muss, wie aus den Drehungswerten (siehe unten) hervorgeht, Desglucocheirotxin ein β -D-Lyxosid des Strophanthidins sein und die Formel I besitzen. Vorliegende Arbeit hatte ursprünglich den Zweck, dies durch Partialsynthese zu beweisen. Dieses Ziel wurde jedoch nicht erreicht, da bisher nur das Strophanthidin- α -D-lyxosid (IX) erhalten werden konnte.

Für die Synthese wurde Strophanthidin (VI) mit amorpher Acetobrom-D-lyxose (VIII)^{c)} umgesetzt, wobei wieder die von *Meystre & Miescher*⁴⁾ angegebene Variante der Methode von *Königs & Knorr*⁵⁾ benützt wurde. Die Wahrscheinlichkeit, auf diesem Wege zum β -Deri-

¹⁾ Auszug aus Diss. K. Reyle, Basel, die demnächst erscheint.

²⁾ 86. Mitteilung: T. Reichstein, Helv. **35**, 64 (1952).

³⁾ Die mit Buchstaben versehenen Fussnoten siehe bei den Formeln.

⁴⁾ Ch. Meystre & K. Miescher, Helv. **27**, 231 (1944).

⁵⁾ W. Königs & E. Knorr, Sitzungsberichte der Bayr. Akad. Wiss. München **30**, 103 (1900); B. **34**, 957 (1901).