

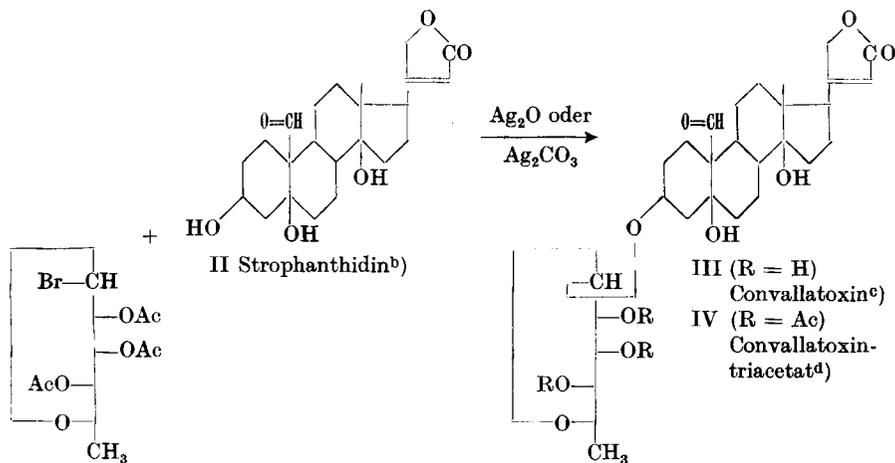
202. Partialsynthese von Convallatoxin.

Glykoside und Aglykone, 61. Mitteilung¹⁾²⁾

von K. Reyle, K. Meyer und T. Reichstein.

(17. VII. 50.)

Teilsynthesen herzaktiver Glykoside sind von *Uhle* und *Elderfield*³⁾⁴⁾ durchgeführt worden. Diese Autoren haben Strophanthidin, Digitoxigenin, Digoxigenin und Periplogenin mit einer Reihe von Acetobromzuckern umgesetzt und die so erhaltenen Glykosidacetate anschliessend verseift. — Für diese Umsetzung haben sie die klassische Methode von *Königs & Knorr*⁵⁾ etwas modifiziert. Die Komponenten wurden in Dioxan mit überschüssigem Silberoxyd oder Silbercarbonat während 20—24 Stunden bei 20° gerührt. Die Ausbeuten an Glykosidacetat schwankten zwischen 7,5 und 31%. Die erhaltenen Glykoside zeigten teilweise sehr starke Wirksamkeit. Ein natürliches Glykosid ist aber bisher auf diesem Wege noch nicht bereitet worden. Im folgenden beschreiben wir die Teilsynthese des Convallatoxins (III)^{c)}.

I α -Acetobrom-rhamnose^{a)}

¹⁾ 60. Mitteilung vgl. *A. Katz*, *Helv.* **33**, 1420 (1950).

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe bei den Formeln.

³⁾ *F. C. Uhle & R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* **8**, 162 (1943).

⁴⁾ *F. C. Uhle, R. C. Elderfield & J. Fried*, *Am. Soc.* **69**, 2235 (1947).

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

^{a)} *E. Fischer, M. Bergmann & A. Rabe*, *B.* **53**, 2362 (1920).

^{b)} *F. Feist*, *B.* **33**, 2069 (1900). ^{c)} *W. Karrer*, *Helv.* **12**, 506 (1929).

^{d)} *A. Katz*, *Pharmac. acta Helv.* **22**, 244 (1947).

Wir haben zuerst an Hand von Modellversuchen die Umsetzung von Acetobrom-glucose mit Strophanthidin (II) geprüft, um die Ausbeute möglichst zu verbessern. — Am aussichtsreichsten schien die von *Meystre & Miescher*¹⁾ angegebene Methode zur Synthese von Steroid-glykosiden, bei der die Komponenten in Gegenwart von Ag_2CO_3 in Benzollösung gekocht werden, wobei ständig Benzol abdestilliert und das entstehende Wasser dauernd entfernt wird. Diese Methode hat auch in anderen Fällen gute Dienste geleistet^{2) 3)} und ist von *Plattner & Uffer*⁴⁾ noch weiter modifiziert worden, indem sie u. a. das von *Zemplén*^{5) 6)} empfohlene Hg^{II} -acetat anwandten.

Obwohl Strophanthidin eine gegen Ag_2O relativ empfindliche Aldehydgruppe enthält, hatte das mehrstündige Kochen keine wesentliche Oxydation zur Folge. Da Strophanthidin in Benzol sehr wenig löslich ist, wurde die Umsetzung in einem Dioxan-Benzol-Gemisch durchgeführt. — Die Ausbeute scheint von kleinen Änderungen der Versuchsbedingungen abhängig zu sein. Wir stiessen aber bei diesen Versuchen auf eine unerwartete Schwierigkeit, indem es uns auch nach Chromatographie bisher nicht gelang, das Strophanthidinguccosidacetat⁷⁾ kristallisiert zu erhalten. Hingegen erhielten wir einen gut kristallisierten Stoff, dessen Analyse auf ein Anhydrostrophanthidin-glycosid-tetracetat passte. Er gab mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Bei Verwendung von Ag_2O und bei dreistündiger Kochdauer erhielten wir 42% dieses Produkts, während mit Ag_2CO_3 nur 24% davon gewonnen wurden. Auch bei genauer Anwendung der von *Uhle & Elderfield*⁷⁾ beschriebenen Bedingungen konnten wir bisher weder das entstandene Strophanthidin- β -D-glycosid-tetracetat noch das durch Verseifung daraus bereitete freie Glycosid kristallisieren⁸⁾.

Hierauf wurde Strophanthidin mit α -Acetobrom-rhamnose⁴⁾ in gleicher Weise umgesetzt, wobei ein Versuch mit Ag_2O , ein zweiter mit Ag_2CO_3 durchgeführt wurde. In keinem Fall gelang es, Convallatoxin-acetat (IV) aus dem Reaktionsgemisch direkt abzuschneiden.

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

2) *E. Steinegger & A. Katz*, *Pharmac. acta Helv.* **22**, 1 (1947).

3) *P. Casparis, E. Kühni & E. Leinzinger*, *Pharmac. acta Helv.* **24**, 145 (1949).

4) *Pl. A. Plattner & A. Uffer*, *Helv.* **28**, 1049 (1945).

5) *G. Zemplén & Z. S. Nagy*, *B.* **63**, 368 (1930).

6) *G. Zemplén & A. Gerecs*, *B.* **63**, 2720 (1930).

7) *F. C. Uhle & R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* **8**, 162 (1943).

8) Es ist bekannt, dass manche Glykoside oft auch nach langem Stehen nicht kristallisieren, wenn keine Impfkristalle vorliegen. — Schliesslich wurden noch Versuche zur Umsetzung von α -Acetobrom-glucose mit Strophanthidin in Pyridin (24—36 Stunden bei 20°) sowie in Pyridin und Ag_2O (24 Std. bei 20° gerührt) unternommen. Sie gaben ebenfalls kein kristallisiertes Glycosid. Nach dem Ergebnis bei der Chromatographie ist anzunehmen, dass überhaupt nur sehr geringe Glykosidbildung erfolgt ist. Diese Versuche wurden daher hier nicht beschrieben.

Dies dürfte daher kommen, weil dieser Stoff IV ziemlich schwer kristallisiert und die Abtrennung von den relativ grossen Mengen an überschüssigem Zuckeracetat nicht leicht ist. Daher wurde das ganze Rohprodukt mit KHCO_3 in wässrigem Methanol bei 18° verseift. Nach Entfernung des Methanols wurde mit Äther ausgeschüttelt, der nur Spuren von Verunreinigungen aufnahm. Anschliessend wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, das die nicht in Reaktion getretenen Anteile von Strophanthin entfernte, während Convallatoxin dabei nur spurenweise extrahiert wird. Die verbliebene wässrige Phase wurde dann mit Chloroform-Alkohol-(9:1)-Gemisch¹⁾ ausgeschüttelt. Aus diesen Auszügen liess sich leicht reines kristallisiertes Convallatoxin gewinnen. Mit Ag_2O betrug die Ausbeute nur 11%, bei Ag_2CO_3 war sie dagegen 44%.

Das erhaltene Convallatoxin war nach Schmelzpunkt, Mischprobe, spez. Drehung und Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 mit dem Naturprodukt identisch. Zur weiteren Charakterisierung wurde das Triacetat IV bereitet, das jetzt ebenfalls leicht kristallisierte und das mit dem aus natürlichem Convallatoxin bereiteten Triacetat IV identisch war. — Da die verwendete Methode bei der Rhamnose bisher fast ausschliesslich β -Rhamnoside²⁾ geliefert hat³⁾, wäre man versucht anzunehmen, dass auch Convallatoxin ein β -L-Rhamnosid²⁾ darstellt. Die spez. Drehung des Convallatoxins ist aber mit einer solchen Annahme unverträglich und spricht stark dafür, dass ein α -L-Rhamnosid vorliegt⁴⁾. Dies ist der Grund, warum wir in Formel III für Convallatoxin die α -glykosidische Verknüpfung gewählt haben. Dass gewisse Zucker auch nach dem Verfahren von *Königs & Knorr* vorwiegend α -Glykoside liefern können, ist unseres Wissens zuerst für die D-Lyxose von *Levene & Wolfrom*⁵⁾ gezeigt worden⁶⁾.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden

¹⁾ Verhältnis der Volumteile.

²⁾ Unter einer β -L-Form wird hier entsprechend der bis vor kurzem gebräuchlichen Nomenklatur die Form verstanden, die an C-1 die umgekehrte Konfiguration besitzt wie die β -D-Form. ³⁾ *E. Fischer, M. Bergmann & A. Rabe*, B. **53**, 2362 (1920).

⁴⁾ Nach Privatmitteilung von Herrn Dr. *W. Klyne* entspricht die molekulare Drehung eines Glykosids annähernd der Summe der molekularen Drehungen des analog gebauten Methylglykosids und des Aglykons.

⁵⁾ *P. A. Levene & M. L. Wolfrom*, J. Biol. Chem. **78**, 525 (1928), erhielten aus Acetobrom-D-lyxose und Methanol mit Ag_2CO_3 das α -Methyl-D-lyxosidacetat.

⁶⁾ *R. K. Ness, H. G. Fletcher Jr. & C. S. Hudson*, Am. Soc. **72**, 2200 (1950), zeigten ganz kürzlich, dass α -Benzobrom-D-mannose mit Methanol das α -Methyl-D-mannopyranosid-tetrabenzoat liefert, während aus α -Benzobrom-D-glucose unter Konfigurationswechsel nur das Benzoat des β -Methylglucosids erhalten wurde. Nach *R. Jeanloz, H. G. Fletcher Jr. & C. S. Hudson*, Am. Soc. **70**, 4055 (1948), reagiert auch β -Benzobrom-D-ribose mit Methanol ohne Konfigurationswechsel unter Bildung des β -Methyl-D-ribo-pyranosid-tribenzoats.

1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform, Waschen mit verdünntem HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen.

Apparatur.

Zur Umsetzung wurde ein 50 cm³ fassender Destillierkolben mit kleinem Kühlmantel und eingeschliffenem Tropftrichter verwendet. Zum Rühren diente ein in Glas eingeschmolzenes Eisenstäbchen, das mit einem magnetischen Rührer betrieben wurde. Auf die Fläche des magnetischen Rührwerks wurde ein flaches, kleines Ölbad aus Glas gestellt, das durch eine direkt darin befindliche Heizspirale geheizt wurde. Wenn der Kolben bis auf den Boden des Ölbad gesenkt wurde, war die Rührung durch die Glasschicht des Ölbad nicht behindert.

Anhydro-strophanthidin-β-D-glucosid-tetracetat.

In dem Kölbchen wurden 100 mg Strophanthidin (Smp. 134—142°) in wenig Aceton gelöst, mit 3 cm³ absolutem Toluol versetzt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde hierauf in 2 cm³ absolutem Dioxan gelöst, mit 100 mg trockenem Ag₂O (über P₂O₅ getrocknet) und mit 3 cm³ absolutem Benzol versetzt, dann wurden unter kräftigem Rühren bei ca. 105° Badtemperatur etwa 2 cm³ Benzol abdestilliert. Nun wurde bei derselben Temperatur innerhalb von 2 Stunden die Lösung von 400 mg reiner trockener α-Acetobrom-glucose¹⁾ in 15 cm³ absolutem Benzol zugetropft, hierauf mit 10 cm³ Benzol nachgespült und dieses während 1 Stunde ungefähr im selben Tempo abdestilliert.

Filtration und übliche Aufarbeitung gaben 444 mg neutrales Rohprodukt. Aus Methanol-Äther 70 mg farblose, verfilzte Nadeln. Die Mutterlauge lieferte nach Chromatographie noch 7 mg desselben Stoffes. Ausbeute total 77 mg = 42%. Das Produkt zeigte nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther, dann aus Chloroform-Methanol den Smp. 270—276° (Zers.); $[\alpha]_D^{16} = +29,80 \pm 3^0$ ($c = 0,9379$ in Chloroform), bzw. $+31,1^0 \pm 3^0$ ($c = 0,7723$).

9,390 mg Subst. zu 1,0012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,28^0 \pm 0,02^0$

7,732 mg Subst. zu 1,0012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,24^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 80° getrocknet. Das Präparat war aschefrei.

4,221 mg Subst. gaben 9,614 mg CO₂ und 2,450 mg H₂O (OAB)

C₃₇H₄₈O₁₄ (716,75) Ber. C 62,00 H 6,75% Gef. C 62,16 H 6,51%

Die Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ war im ersten Moment karminrot, nach ½ Minute rotbraun und nach 10 Minuten gelb. Der Stoff gab in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Uhle & Elderfield (loc. cit.) fanden für Strophanthidin-β-D-glucosid-tetracetat den Smp. 240—250° (korr.) und $[\alpha]_D^{27} = +24^0$ (in Chloroform).

Weitere Versuche: Ein gleicher Versuch, aber mit nur 200 mg Acetobrom-glucose in 7 cm³ Benzol und 2 Stunden Kochdauer, gab 31% Ausbeute.

Ein weiterer Versuch mit 100 mg Strophanthidin, 275 mg trockenem Ag₂CO₃ und 400 mg Acetobromglucose in 30 cm³ Benzol gab nach 2 Stunden Kochdauer 24% Ausbeute.

Aus den Fraktionen, in denen sich das gesuchte Glucosidacetat befinden sollte, konnten bisher keine Kristalle erhalten werden. Auch das nach Verseifung mit KHCO₃ in wässrigem Methanol erhaltene freie Glucosid kristallisierte bisher nicht.

¹⁾ Bereitet nach Gattermann-Wieland, Praxis des organischen Chemikers, S. 358 (Verlag de Gruyter, 33. Aufl., Berlin 1948), kristallisiert aus Äther, Smp. 87—88°.

Teilsynthese von Convallatoxin (III).

a) Mit Silbercarbonat. 500 mg Strophanthidin, wie oben durch Abdampfen mit Aceton-Toluol im Vakuum getrocknet und in 9 cm³ absolutem Dioxan gelöst, wurden mit 700 mg über P₂O₅ getrocknetem Ag₂CO₃ und 10 cm³ absolutem Benzol versetzt. Unter Rühren wurden bei 105° Badtemperatur ca. 8 cm³ Benzol abdestilliert, dann wurde innerhalb von 3 Stunden die Lösung von 900 mg reiner α-Acetobrom-L-rhamnose¹⁾ in 100 cm³ absolutem Benzol zugetropft und das Benzol dauernd abdestilliert. Zum Schluss wurde noch mit 10 cm³ absolutem Benzol nachgespült und noch 1 Stunde weitergerührt und destilliert. Filtration und übliche Aufarbeitung (mit Chloroform-Äther 1:3) gaben 1,4 g neutrales Rohprodukt, das nicht kristallisierte.

Es wurde in 200 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 1,4 g KHCO₃ in 65 cm³ Wasser versetzt und 9 Tage bei 18° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum auf 60 cm³ eingengt und 3mal mit je 300 cm³ Äther ausgeschüttelt. Diese Auszüge gaben nach Trocknen und Eindampfen 42 mg amorphen Rückstand²⁾. Die wässrige Phase wurde anschliessend 3mal mit je 300 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge passierten zwei weitere Scheidetrichter mit je 50 cm³ Wasser, wo sie nochmals energisch geschüttelt wurden. Sie wurden dann getrocknet und eingedampft und gaben 86 mg Rückstand, der auch nach Impfen mit Strophanthidin nicht kristallisierte³⁾.

Die verbliebene wässrige Phase wurde nun 3mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol (9:1)-Gemisch ausgeschüttelt. Diese Auszüge passierten dieselben 2 Waschwässer, die zum Waschen der Chloroformauszüge benützt worden waren. Sie wurden dann über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Rückstand 430 mg.

Die verbleibende wässrige Phase wurde noch 3mal mit je 300 cm³ Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen Auszüge gaben nach Trocknen und Eindampfen noch 240 mg amorphen Rückstand, der nicht weiter untersucht wurde.

Die 430 mg Chloroform-Alkohol-(9:1)-Extrakt gaben aus wenig Wasser 320 mg farblores Kristallpulver. Aus Methanol-Äther 300 mg (= 44%) farblose Nadeln, Smp. 238–241° (Zers.); $[\alpha]_D^{16} = -1,0^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,6937$ in Äthanol).

$$6,945 \text{ mg Subst. zu } 1,0012 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{16} = -0,007^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getrocknet. Das Präparat war aschefrei.

3,806 mg Subst. gaben 0,320 mg Gewichtsverlust = 8,41 %

3,486 mg Subst. gaben 8,04 mg CO₂ und 2,41 mg H₂O (S. W.)

C₂₉H₄₂O₁₀ (550,63) Ber. C 63,25 H 7,69 % Gef. C 62,94 H 7,74 %

Authentisches Convallatoxin sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Auch die Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ war gleich: karminrot (im ersten Moment), braungrün (nach 1 Minute), olivgelb (nach 5 Minuten), olivgrün (nach 30–60 Minuten).

Triacetat IV. 100 mg obiger Kristalle in 1,5 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 14 Stunden bei 33° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-

¹⁾ Bereitet nach Fischer und Mitarbeiter^{a)}, kristallisiert aus Äther-Petroläther, Smp. 64–65°.

²⁾ In einem späteren Versuch wurden aus diesem Extrakt wenige Kristalle vom Smp. 224–228° erhalten.

³⁾ In einem späteren Versuch lieferte diese Fraktion etwas Kristalle vom Smp. 239–242° (aus Methanol-Wasser); $[\alpha]_D^{18} = -25,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,966$ in Pyridin), schwer löslich in Methanol, Chloroform und Wasser, leichter in Methanol-Chloroform-Gemisch. Die gesättigte Chloroformlösung gab mit Tetranitromethan trotzdem eine sichtbare Gelbfärbung. Die Substanz enthält Zucker. Wahrscheinlich handelt es sich um Anhydroconvallatoxin. Das Acetat kristallisierte bisher nicht. Convallatoxin zeigte in Pyridin $[\alpha]_D^{19} = -14,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$.

Äther (1 : 3) gab 137 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther nach Animpfen mit authentischem Derivat 50 mg farblose Nadeln, Smp. 240—244°; $[\alpha]_D^{16} = -9,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8998$ in Chloroform).

9,009 mg Subst. zu 1,0012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,086^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getrocknet; das Präparat war aschefrei.

3,396 mg Subst. gaben 7,77 mg CO₂ und 2,18 mg H₂O (*S. W.*)

C ₃₅ H ₄₈ O ₁₃ (676,73)	Ber. C 62,12	H 7,15%
	Gef. ,, 62,44	,, 7,18%

Die Mischprobe mit authentischem Material^{d)} gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H₂SO₄ waren gleich: karminrot, gelb (nach 5 Minuten), olivgelb (nach 10 Minuten), olivgrün (nach 30 Minuten), gelbgrün (nach 1 Stunde).

b) Mit Silberoxyd. In einem weiteren Versuch wurden 500 mg Ag₂O an Stelle der 700 mg Ag₂CO₃ verwendet. Dauer des Eintropfens 1 Stunde, weiteres Kochen 1 Stunde, alles andere blieb gleich. Erhalten wurden nur 75 mg = 11% Convallatoxin.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), teils bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *F. Wiesenberger*, Graz (*S. W.*), ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Teilsynthese von Convallotoxin aus Acetobrom-L-rhamnose und Strophanthidin wird beschrieben.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

203. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus hispidus* P. DC.

I. Mitteilung.

Glykoside und Aglykone, 62. Mitteilung¹⁾

von **J. v. Euw** und **T. Reichstein**.

(26. VII. 50.)

Die Glykoside der Samen von *Strophanthus hispidus* P. DC. sind vor allem von *Jacobs & Hoffmann*²⁾ eingehend untersucht worden. Sie konnten daraus nach Einwirkung der Strophanthobiase aus *Str. hispidus*-Samen in guter Ausbeute Cymarine erhalten, während nach Vorbehandlung mit dem Enzym aus den Samen von *Str. Courmontii* nur wenig Cymarine resultierte. Die nativen Polyglykoside von *Str. hispidus* und *Str. kombé* waren somit etwas verschieden (die *kombé*-Glykoside werden auch von *Courmontii*-Enzym rasch und weitgehend zu Cymarine abgebaut), dagegen war der monoglykosidische Anteil in den beiden nahe verwandten Arten derselbe, nämlich Cymarine.

¹⁾ 61. Mitteilung, *K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1541 (1950).

²⁾ *W. A. Jacobs & A. Hoffmann*, *J. Biol. Chem.* **79**, 531 (1928).