

37. Teilsynthese von Strophanthidol- β -D-glucosid¹⁾

Glykoside und Aglykone, 170. Mitteilung²⁾

von R. Mauli, Ch. Tamm und T. Reichstein.

(11. I. 57.)

Für Vergleichszwecke wurde Strophanthidin- β -D-glucosid (I) und Strophanthidol- β -D-glucosid (III) benötigt. Die Teilsynthese des ersteren (I) mit Hilfe einer modifizierten *Koenigs-Knorr*-Synthese³⁾ ist von *Uhle & Elderfield*⁴⁾ beschrieben worden. Ein späterer Versuch von *Reyle* u. Mitarb.⁵⁾ zur Nacharbeitung schlug fehl; in reiner Form wurde nur ein acetyliertes Anhydroderivat isoliert. Auffallenderweise gelang dagegen die Synthese von Convallatoxin aus Strophanthidin und L-Rhamnose unter genau gleichen Bedingungen relativ glatt.

Wir haben die Versuche kürzlich erneut aufgenommen. Es gelang dabei jetzt, das gewünschte Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II) wieder kristallisiert zu erhalten. Das Resultat ist aus Tab. 1 ersichtlich.

Der Erfolg ist offenbar weniger vom verwendeten HBr-Acceptor abhängig als von kleinen noch nicht sicher kontrollierbaren Zufälligkeiten; vor allem aber von der Art der Aufarbeitung. Am besten bewährte sich die folgende Methodik, die sich eng an die Versuche von *Reyle* u. Mitarb.⁵⁾⁶⁾⁷⁾ anlehnt. Das Rohprodukt, das ausser II und anderen Steroidderivaten noch reichlich steroidfreie acetylierte Zucker-Derivate (inkl. Acetobrom-Zucker) enthält, wird zunächst mit KHCO_3 in wässrigem Methanol verseift und anschliessend durch Verteilung zwischen Wasser und Chloroform sowie Chloroform-Alkohol-Gemischen getrennt. Die steroidfreien Zucker bleiben dabei im wesentlichen im Wasser, unverändertes Strophanthidin findet sich im Chf-Extr.; Anhydrostrophanthidin- β -D-glucosid wird im Chf-Alk-(4:1)-Extr. angereichert, während das gesuchte Strophanthidin- β -D-glucosid (I) vorwiegend im Chf-Alk-(2:1)-Extr. enthalten ist. Dieser Teil wird erneut acetyliert, worauf sich II nach Chromatographie an Al_2O_3 meist in Kristallen isolieren lässt. Das so erhaltene Material war nach Smp., Mischung, Drehung, Analyse und Papierchromatogramm (vgl. Nr. 5

¹⁾ Auszug aus der Dissertation *R. Mauli*, Basel 1957.

²⁾ 169. Mitt.: *W. Nagata, Ch. Tamm & T. Reichstein*, *Helv.* **40**, 41 (1957).

³⁾ *W. Koenigs & E. Knorr*, Sitzungsber. Bayr. Akad. Wiss. München, **30**, 108 (1900); Ber. deutsch. chem. Ges. **34**, 957 (1901).

⁴⁾ *F. C. Uhle & R. C. Elderfield*, *J. org. Chemistry* **8**, 162 (1943).

⁵⁾ *K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1541 (1950).

⁶⁾ *K. Reyle & T. Reichstein*, *Helv.* **35**, 195 (1952).

⁷⁾ *K. Reyle & T. Reichstein*, *Helv.* **35**, 98 (1952).

und 7 in Fig. 3) mit einem Originalpräparat⁸⁾ von *Uhle & Elderfield*⁴⁾ identisch. Verseifung mit KHCO_3 in wässrigem Methanol gab das freie Glykosid I, das sofort spontan kristallisierte und sich ebenfalls mit einem Originalpräparat von *Uhle & Elderfield*⁸⁾ als identisch erwies (Papierchromatogramm vgl. Nr. 2, 3 und 4 in Fig. 2).

Tabelle 1.

Ausbeute an krist. Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II) in 5 Versuchen⁹⁾¹⁰⁾

Ver- such Nr.	HBr- Acceptor	Lösungs- mittel	Temp.	R = Reaktions- bedingungen A = Aufarbeitung	Ausbeute an papier- chromatogr. einheitlichem krist. Pro- dukt II	Krist. Nebenprodukte
1	Ag_2CO_3	Di- CCl_4 -Be	siedend	R: nach <i>Reyle</i> u. Mitarb. ⁶⁾ A: wie hier beschrieben	11,7%	B
2	Ag_2CO_3 + MgSO_4	Di	22°	R: nach <i>Uhle</i> und <i>Elderfield</i> ⁴⁾ A: wie Nr. 1	6,0%	C
3	$\text{Hg}(\text{CN})_2$ ¹¹⁾	Di- CCl_4	siedend	R: wie Nr. 1 A: wie Nr. 1	17,2%	Gemische II + B II + C
4	$\text{Hg}(\text{CN})_2$	Di- CCl_4	siedend	R: wie Nr. 1 A: Rohprodukt direkt chro- matographiert	0%	A 4,5%
5	Ag_2CO_3	Di- CCl_4 - Be	siedend	R: wie Nr. 1 A: wie Nr. 1 ¹²⁾	34,6%	A

Aus-
ver-
einigen
Chf-
Alk-
(4:1)-
-Extr.
wenig
A

Im Versuch 4 wurde das Rohprodukt nicht verseift, sondern direkt an Al_2O_3 chromatographiert. Es gelang nicht, II zu erhalten; vielmehr wurden etwas Kristalle isoliert, die wir O-Acetyl-glucosid A

⁸⁾ Wir danken Herrn Dr. *F. C. Uhle*, Harvard University, Medical School, Dept. of Pharmacology, Boston, USA, auch hier bestens für die freundliche Überlassung dieses Präparates.

⁹⁾ Daneben wurden noch Kristallgemische erhalten, die teilweise viel II enthielten, so dass die in Wirklichkeit gebildete Menge etwas grösser war.

¹⁰⁾ Abkürzungen vgl. Einleitung zum Exp. Teil.

¹¹⁾ *G. Zemplén & Z. S. Nagy*, Ber. deutsch. chem. Ges. **63**, 368 (1930); *G. Zemplén & A. Gerecs*, Ber. deutsch. chem. Ges. **63**, 2720 (1930); *Pl. A. Plattner & A. Uffer*, Helv. **28**, 1049 (1945); *B. Helferich & K. F. Wedemeyer*, Liebigs Ann. Chem. **563**, 139 (1949); *B. Helferich, A. Doppstadt & A. Gottschlich*, Naturwiss. **40**, 441 (1953); vgl. auch *R. Kuhn & W. Kirschenlohr*, Chem. Ber. **86**, 1331 (1953).

¹²⁾ Im Versuch 5 wurde auf die Ausschüttelung mit Chf-Alk-(4:1) verzichtet.

Beispiele für die Kontrolle im Papierchromatogramm.

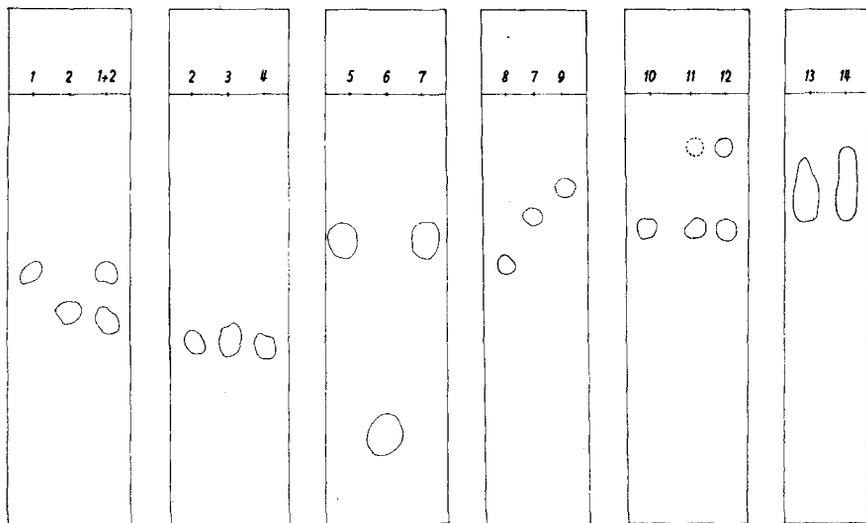


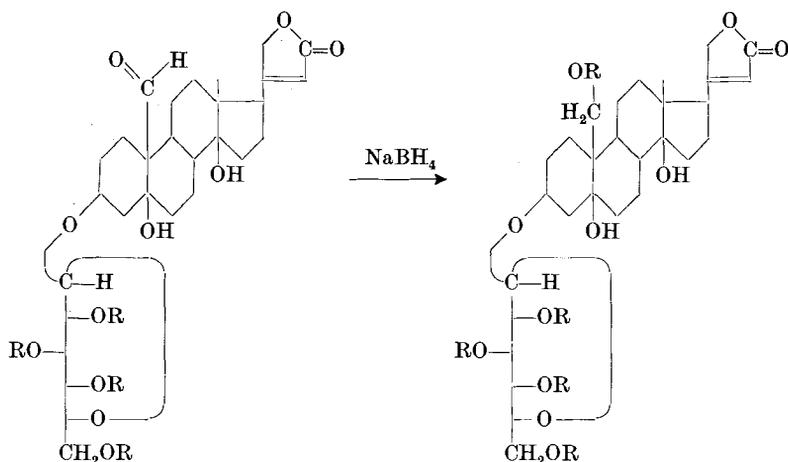
Fig. 1. To-Bu-(1:1):W 22°, 24 Std.
 Fig. 2. To-Bu-(1:1):W 22°, 18 Std.
 Fig. 3. Be:Fmd 22°, 56 Std.
 Fig. 4. Be:Fmd 22°, 37,5 Std.
 Fig. 5. Be:Fmd 22°, 39 Std.
 Fig. 6. Be:Fmd 22°, 7 Std.

- 1 = 0,05 mg Strophanthidol- β -D-glucosid (III)
 2 = 0,05 mg Strophanthidin- β -D-glucosid (I), Präparat dieser Arbeit
 3 = 0,05 mg Strophanthidin- β -D-glucosid (I), Originalpräparat von *Uhle & Elderfield*⁴⁾⁸⁾
 4 = 0,05 mg Strophanthidin- β -D-glucosid (I), durch Verseifung eines Originalpräparats v. Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II) von *Uhle & Elderfield*⁴⁾⁸⁾ bereitet.
 5 = 0,1 mg Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II). Originalpräparat von *Uhle & Elderfield*⁴⁾⁸⁾
 6 = 0,1 mg Penta-O-acetyl-strophanthidol- β -D-glucosid (IV)
 7 = 0,1 mg Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II), Präparat dieser Arbeit
 8 = 0,05 mg O-Acetyl-glucosid B (Präp. R. Ma. 8)
 9 = 0,05 mg O-Acetyl-glucosid C (Präp. R. Ma. 10)
 10 = 0,02 mg Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II), frisch bereitete Lsg. in Me
 11 = 0,02 mg II, dieselbe Lösung wie 10 nach 3 Tagen bei 20°
 12 = 0,02 mg II, dieselbe Lösung wie 10 nach 7 Tagen bei 20°
 13 = 0,01 mg O-Acetyl-glucosid A (Präp. R. Ma. 9 aus Versuch 5)
 14 = 0,01 mg „Anhydro-strophanthidin- β -D-glucosid-tetraacetat“ von *Reyle* u. Mitarb.⁵⁾

nennen. Sie sind möglicherweise nicht ganz rein gewesen. Die Hauptkomponente dürfte mit dem „Anhydro-strophanthidin- β -D-glucosid-tetraacetat“ von *Reyle* u. Mitarb.⁵⁾ identisch sein, obgleich die Drehungen sich um etwa 30° unterschieden¹³⁾. Ein Präparat mit gleichen Eigenschaften wie obiges O-Acetyl-glucosid A (vgl. Papierchromato-

¹³⁾ Die Ursache dieser Diskrepanz konnte noch nicht abgeklärt werden. Von dem alten Originalpräparat war noch eine nicht ganz reine Probe vorhanden. Sie zeigte eine Drehung von $[\alpha]_D^{22} = +13,5^\circ \pm 2^\circ$ (in Chf), die gerade etwas zwischen den für beide Präparate angegebenen Werten lag.

gramm Fig. 6)¹⁴⁾ wurde auch im Versuch 5 erhalten sowie aus den vereinigten Chf-Alk-(4:1)-Extrakten der Versuche 1–3. Beim Versuche 1 wurde ein Nebenprodukt gewonnen, das wir O-Acetyl-glucosid B nennen, das möglicherweise pro Mol Strophanthidin 2 Mol D-Glucose enthält. Sein UV.-Absorptionsspektrum ist in Fig. 7 wiedergegeben. Mit Tetranitromethan gab es keine Gelbfärbung. Derselbe Stoff entstand auch bei Versuch 3, wurde dort aber nicht rein isoliert. Im Versuch 2 wurde noch eine Spur eines weiteren Nebenproduktes erhalten, das wir O-Acetyl-glucosid C nennen. Für Analyse und Drehung reichte das Material nicht aus. Es war ebenfalls gegen Tetranitromethan gesättigt und enthielt Zucker (D-Glucose).



- | | |
|--|--|
| I (R = H) Strophanthidin- β -D-glucosid
F. 234–236° [+ 21 W] ⁴⁾
F. 234–238° [+ 20,6 W] [+ 16,9 Me] ¹⁵⁾ | III (R = H) Strophanthidol- β -D-glucosid
F. 187–190° oder 206–210°
[+ 5,8 Me], [+ 4,6 W] ¹⁵⁾ |
| II (R = Ac) Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid
F. 165°/240–260°
[+ 24 Chf] ⁴⁾
F. 168–180°/237–246° [+ 11,8 Chf] ¹⁵⁾ | IV (R = Ac) F. 127–130° [+ 9,9 Chf] ¹⁵⁾ |

Zur Gewinnung des gesuchten Strophanthidol- β -D-glucosids (III) haben wir Strophanthidin- β -D-glucosid in 80-proz. Methanol mit NaBH₄ reduziert¹⁶⁾. Der gesuchte Stoff III wurde in guter Ausbeute kristallisiert erhalten. Herr Dr. K. K. Chen hatte die Freundlichkeit die Toxizität an der Katze zu prüfen¹⁷⁾. Er fand als geometrisches

¹⁴⁾ O-Acetyl-glucosid A sowie das „Anhydro-strophanthidin- β -D-glucosid-tetraacetat“ von Reyle und Mitarb.⁵⁾ liessen sich auf dem Papier mit Kedde-Reagens und Raymond-Reagens nur sehr schlecht sichtbar machen. Gut gelang der Nachweis mit 2,4,2',4'-Tetranitrodiphenyl (vgl. Exp. Teil).

¹⁵⁾ Exp. Teil dieser Arbeit.

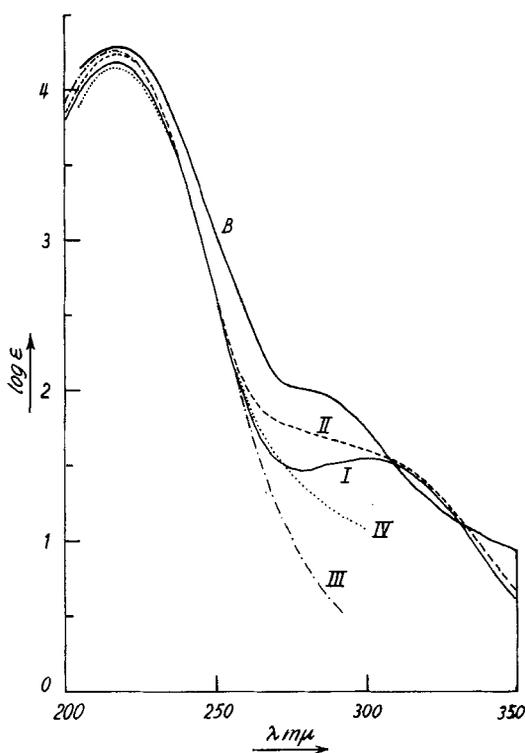
¹⁶⁾ Methodik vgl. A. Hunger & T. Reichstein, Chem. Ber. **85**, 635 (1952).

¹⁷⁾ Wir danken Herrn Dr. K. K. Chen, Indianapolis, auch hier bestens für die Überlassung seiner Resultate.

Mittel der letalen Dosis an 10 Tieren $0,0949 \pm 0,0054$ mg/kg. Erwartungsgemäss handelt es sich um ein sehr stark wirksames Glykosid. Es besitzt praktisch dieselbe Toxizität wie Strophanthidin- β -D-glucosid (I), für das früher unter denselben Bedingungen ein Wert von $0,0913 \pm 0,0025$ mg/kg gefunden wurde⁴⁾. Strophanthidol- β -D-glucosid wurde weiter durch sein krist. Penta-O-acetyl-Derivat IV charakterisiert, das erwartungsgemäss gegen CrO_3 in Eisessig bei 20° mehrere Std. beständig war.

In den Fig. 1–6 sind Beispiele für das Verhalten der hier beschriebenen Stoffe im Papierchromatogramm wiedergegeben. In Fig. 7 finden sich die UV.-Absorptionsspektren und in den Fig. 8–10 die IR.-Spektren von I, II und III. Hierzu kann folgendes bemerkt werden:

Strophanthidin- β -D-glucosid (I) zeigte im UV. (Fig. 7) neben dem Maximum des Butenolidringes ($217 \text{ m}\mu$) noch die schwache Bande der Aldehydgruppe ($300\text{--}305 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,50$). Letztere ist



- Kurve I = Strophanthidin- β -D-glucosid (I), Maxima bei $217 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,19$ u. $300\text{--}305 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 1,50$; ber. auf $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_{11}$ (566,63).
- Kurve II = Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II), Maximum bei $217 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,24$, Schulter von $280\text{--}310 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 1,7\text{--}1,5$; ber. auf $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_{15}$ (734,41).
- Kurve III = Strophanthidol- β -D-glucosid (III), Maximum bei $217 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,26$, ber. auf $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_{11}$ (568,64).
- Kurve IV = Penta-O-acetyl-strophanthidol- β -D-glucosid (IV), Maximum bei $217 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,15$, ber. auf $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{O}_{16}$ (778,82).
- Kurve B = O-Acetyl-glucosid B, Maximum bei $218 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,27$ Schulter bei $275\text{--}290 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 2,0$, ber. auf $\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{O}_{23}$ (1023,02).

Fig. 7.

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol¹⁸⁾.

¹⁸⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller mit einem Unicam-SP-500-Spektrophotometer.

auch im IR.-Spektrum (Fig. 8) bei $5,84 \mu$ erkennbar neben der CO-Streckschwingung des Butenolidringes (bei $5,75 \mu$). Die zahlreichen HO-Gruppen machen sich durch komplexe Banden im Bereich von $2,87\text{--}3,07 \mu$ bemerkbar.

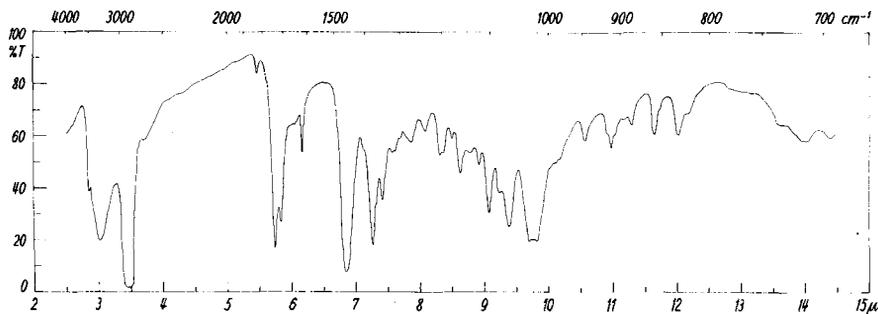


Fig. 8.

IR.-Absorptionsspektrum¹⁹⁾.

Strophanthidin- β -D-glucosid (I), in Nujol. Maxima bei $2,85 \mu$ und $2,92\text{--}3,02 \mu$ (O—H), $5,75 \mu$ (C=O, Butenolidring), $5,84 \mu$ (C=O, C₁₉-Aldehyd), $6,17 \mu$ (C=C, Butenolidring).

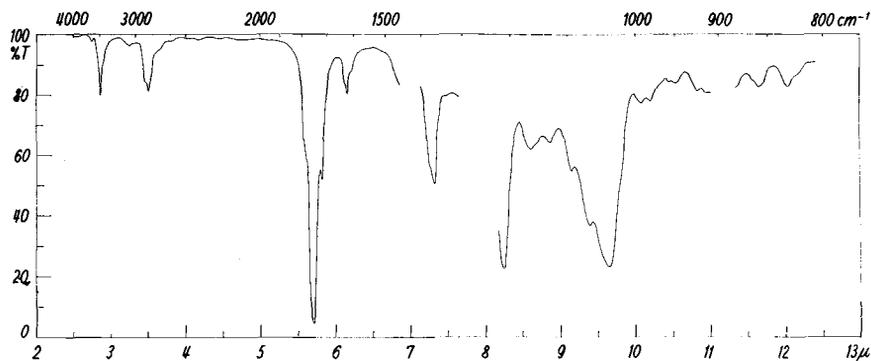


Fig. 9.

IR.-Absorptionsspektrum¹⁹⁾

Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II), Lösung in CH₂Cl₂, d = 0,504 mm, c = 0,042 molar. Maxima bei $2,86 \mu$ (O—H), $5,71 \mu$ (C=O, Butenolidring + Acetyl), $5,82 \mu$ (C=O, C₁₉-Aldehyd), $6,16 \mu$ (C=C, Butenolidring), $8,26 \mu$ (C—O—CO—, Acetat).

Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II) zeigt im UV.- und IR.-Spektrum die erwarteten Maxima. Die beiden tertiären HO-Gruppen sind durch eine einzige scharfe Bande (bei $2,86 \mu$) charakterisiert. Die Acetylgruppen verursachen das zusätzliche Maximum bei $8,27 \mu$. Bemerkenswert ist das Verhalten im Papierchromatogramm. Eine frisch bereitete methanolische Lösung gab nur einen Fleck. Nach längerem Stehen entsteht ein zweiter, viel langsam wandernder Fleck

¹⁹⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller mit einem Perkin-Elmer-Double-Beam IR.-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Optik.

(Nr. 10–12, Fig. 5). Dieselbe Erscheinung wurde auch beim freien Glykosid I sowie bei Strophanthidin und anderen Strophanthidinykosiden beobachtet. Wahrscheinlich handelt es sich um eine allmähliche Oxydation der Aldehydgruppe. Eine ähnliche aber erheblich raschere Oxydation wurde früher²⁰⁾ beim Corotoxigenin und seinen Glykosiden beobachtet, sowie bei anderen steroiden Aldehyden, die am C-5 keine HO-Gruppe tragen.

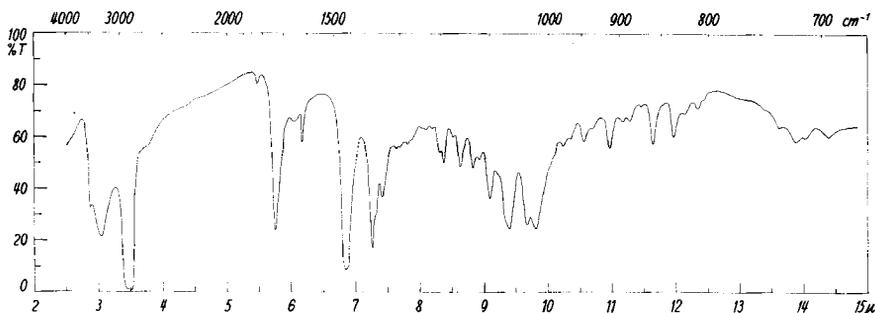


Fig. 10.

IR.-Absorptionsspektrum¹⁹⁾

Strophanthidol- β -D-glucosid (III), in Nujol. Maxima bei 2,88 μ und 3,00–3,07 μ (O–H), 5,75 μ (C = O, Butenolidring), 6,18 μ (C = C, Butenolidring).

Strophanthidol- β -D-glucosid (III). Im Papierchromatogramm (Nr. 1, Fig. 1) gab der Stoff nur einen Fleck, der erwartungsgemäss merklich langsamer wandert als derjenige von I. Im UV.-Spektrum war nur noch ein Maximum (bei 217 m μ , $\log \epsilon = 4,26$) sichtbar. Im IR.-Spektrum (Fig. 10) ist auch die Bande bei 5,84 μ verschwunden.

O-Acetyl-glucosid B. Das UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 7) zeigt ein starkes Maximum des Butenolidrings bei 218 m μ . Die Höhe der Extinktion wäre für ein Hepta-O-acetyl-strophanthidin-di-D-glucosid ($C_{49}H_{66}O_{23} = 1023,02$) etwas zu hoch, da sich für dieses Molekulargewicht ein $\log \epsilon = 4,27$ berechnet. Hingegen passt die Analyse am besten auf diese Formel. Im UV. ist ausserdem noch eine Schulter bei ca. 275–290 m μ sichtbar, die von der Aldehydgruppe herrühren dürfte.

Die β -glykosidische Verknüpfung bei den Stoffen I–IV folgt aus dem Vergleich der molekularen Drehungen nach Klyne²¹⁾, vgl. Tab. 2. Sie steht in Übereinstimmung mit dem sterisch bevorzugten Verlauf der Koenigs-Knorr-Synthese²²⁾.

²⁰⁾ A. Hunger & T. Reichstein, Helv. **35**, 1073 (1952); O. Schindler & T. Reichstein, Helv. **36**, 370 (1953); A. Katz, Pharmac. Acta Helv. **29**, 77 (1954).

²¹⁾ W. Klyne, Biochem. J. **47**, xli (1950).

²²⁾ Vergleiche die Literaturangaben bei Reyle & Reichstein⁷⁾⁶⁾.

Tabelle 2.

Vergleich der molekularen Drehungswerte ($[M]_D$ -Werte).

Substanz	$[M]_D$
Strophanthidin- β -D-glucosid (I)	+ 116° \pm 12° (W)
Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II)	+ 88° \pm 15° (Chf)
Strophanthidin	+ 167° \pm 8° (Me)
Drehungsbeitrag $\Delta[M]_D$ des Zuckeranteils in I	- 51° \pm 20°
Drehungsbeitrag $\Delta[M]_D$ des acetylierten Zuckeranteils in II	- 79° \pm 23°
Strophanthidol- β -D-glucosid (III)	+ 33° \pm 9° (Me)
Penta-O-acetyl-strophanthidol- β -D-glucosid (IV)	+ 77° \pm 12° (Chf)
Strophanthidol ²³⁾	+ 160° \pm 8° (Me)
Drehungsbeitrag $\Delta[M]_D$ des Zuckeranteils in III	- 127° \pm 17°
Drehungsbeitrag $\Delta[M]_D$ des acetylierten Zuckeranteils in IV	- 83° \pm 20°
α -Methyl-D-glucosid- $\langle 1,5 \rangle$; $[\alpha]_D^{20} = +158,9^0 \pm 2^0$ ²⁴⁾	+ 270° \pm ?° (W)
β -Methyl-D-glucosid- $\langle 1,5 \rangle$; $[\alpha]_D^{20} = -34,2^0 \pm ?^0$ ²⁴⁾	- 58° \pm ?° (W)
2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -methyl-D-glucosid- $\langle 1,5 \rangle$; $[\alpha]_D^{20} = +134,4^0 \pm ?^0$ ²⁵⁾	+ 485° \pm ?° (Chf)
2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -methyl-D-glucosid- $\langle 1,5 \rangle$; $[\alpha]_D^{20} = -18,7^0 \pm ?^0$ ²⁵⁾	- 67,5° \pm ?° (Chf)

Verhalten gegen Enzyme. Aus digitaloiden Glykosiden mit endständigen D-Glucose-Resten lassen sich letztere meistens mit geeigneten Glucosidasen abspalten²⁶⁾. Dies gelingt auch wenn D-Glucose direkt mit dem Genin verknüpft ist²⁷⁾. Wir haben die in Tab. 3 genannten 9 verschiedenen rohen Enzympräparate auf Strophanthidin- β -D-glucosid einwirken lassen (5 Tage bei 30,5–32,5° und pH = 5–6). Die Wirkung wurde durch präparative Trennung geprüft. Dabei wurde das Enzym mit Alkohol ausgefällt. Aus dem von Alkohol befreiten Filtrat wurde das gebildete Strophanthidin durch Ausschütteln mit reinem Chf gewonnen und durch Kristallisation aus Me-Ae gereinigt. Das unveränderte Glucosid I wurde hierauf mit Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Dieser Extrakt wurde gewogen und im Papierchromatogramm geprüft.

Aus der Tab. geht hervor, dass die Präparate aus *Aspergillus oryzae* (Nr. 2–4) unter den genannten Bedingungen eine praktisch vollständige Spaltung herbeiführen. Dies ist bemerkenswert, weil sie

²³⁾ Korrekterweise müsste hier der $[M]_D$ -Wert von 19-Mono-O-acetyl-strophanthidol, der nicht bekannt ist, eingesetzt werden. Der Unterschied dürfte aber nur gering sein.

²⁴⁾ C. N. Rüber, Ber. deutsch. chem. Ges. **57**, 1797 (1924).

²⁵⁾ Th. L. Harris, E. L. Hirst & Ch. E. Wood, J. chem. Soc. **1932**, 2108.

²⁶⁾ Literatur vgl. bei A. Stoll & J. Renz, Enzymologia **7**, 362 (1939); Ch. Tamm, Fortsch. Chem. Organ. Naturstoffe **13**, 137 (1956).

²⁷⁾ H. Huber, F. Blindenbacher, K. Mohr, P. Speiser & T. Reichstein, Helv. **34**, 46 (1951); R. Tschesche, K. Sellhorn & K. H. Brathge, Chem. Ber. **84**, 576 (1951).

Tabelle 3.

Verhalten von Strophanthidin- β -D-glucosid (I) gegenüber einigen Glucosidasen. Für jeden Versuch wurden 60 mg Glucosid I eingesetzt.

Ver- such Nr.	Enzympräparat	Ausbeute an krist. Strophanthidin		Chf-Alk-(2:1)-Extrakt	
		in mg	in % der Theorie	Menge in mg	Nachweis von I im Papier- chromatogramm
1	Ohne Enzym	0	0	61	+
2	<i>Taka</i> -Amylase ²⁸⁾	40	96	4	-
3	<i>Taka</i> -Amylase ³⁰⁾	37	89	11	± (schwach)
4	Luizym ³¹⁾	37	89	8	-
5	Schneckenferment ³²⁾	39	94	7	-
6	Aus Samen von <i>Adenium multiflorum</i> ³³⁾	23	55	33	+
7	Strophanthobiase ³⁴⁾	17	41	38	+
8	Emulsin ³⁵⁾	2	5	57	+
9	Maltase ³⁶⁾	0	0	61	+

in erster Linie als α -Glucosidasen angesehen werden³⁷⁾. Umgekehrt bewirkte Emulsin, der Prototyp einer β -Glucosidase, höchstens spurenweise Spaltung. Möglicherweise wird diese auffallende Verschiedenheit der Spezifität durch den Steroid-Anteil verursacht. Eine fast völlige Spaltung bewirkte Schneckenferment, das für seinen Reichtum an α - und β -Glucosidasen bekannt ist. Maltase bewirkte wie erwartet gar keine Spaltung. Strophanthobiase und das Fermentgemisch aus den

²⁸⁾ Zwei Jahre altes Präparat, das wir der *Schweizerischen Ferment AG.*, Basel, verdanken.

²⁹⁾ *Taka*-Amylase ist ein Präparat aus *Aspergillus oryzae*, das aus diesem Pilz vor Erreichen des Mycelstadiums gewonnen wird. Es dürfte weitgehend mit dem Handelspräparat „Takadiastase“ übereinstimmen, das aber eine Markenbezeichnung darstellt.

³⁰⁾ Ganz frisches Präparat, für das wir ebenfalls der *Schweizerischen Ferment AG.*, Basel, danken.

³¹⁾ Präparat der *Luitpold-Werke*, München, für das wir dieser Firma bestens danken. Es wird ebenfalls aus *Aspergillus oryzae* gewonnen, wobei die Pilze aber bis zur Sporenbildung gezüchtet werden. Vgl. auch *R. Tschesche, K. Sellhorn & K. H. Brathge*, Chem. Ber. **84**, 576 (1951).

³²⁾ Trockenpräparat aus dem Hepatopankreassaft der Weinbergsschnecke *Helix pomatia*, vgl. *M. Frèrejacque*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **225**, 695 (1947); *H. Huber, F. Blindenbacher, K. Mohr, P. Speiser & T. Reichstein*, Helv. **34**, 46 (1951).

³³⁾ *A. Hunger & T. Reichstein*, Helv. **33**, 1993 (1950).

³⁴⁾ Aus den Samen von *Strophanthus kombé*, vgl. *J. Schmutz & T. Reichstein*, Pharm. Acta Helv. **22**, 359 (1947).

³⁵⁾ Präparat der *Fluka AG.*, Buchs, St. Gallen.

³⁶⁾ Bereitet nach *H. Tauber*, The Chemistry and Technology of Enzymes, p. 56 (New York, 1949), aus Bodenhefe der Brauerei *Warteck AG.*, Basel, für deren Überlassung auch hier bestens gedankt sei.

³⁷⁾ Die hier genannten rohen Fermentpräparate sind offenbar Gemische, die neben den α -Glucosidasen auch sehr aktive β -Glucosidasen enthalten müssen.

Samen von *Adenium multiflorum* (das besonders zur Spaltung von Glucosiden des Gitoxigenins und Uzarigenins vorteilhaft ist, die sie mit anderen Glucosidasen bisher nicht spalten liessen³⁸)) nehmen eine Mittelstellung ein.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis $200^{\circ} \pm 2^{\circ}$, darüber etwa $\pm 3^{\circ}$. Die Substanzproben zur Drehung wurden 2 Std. bei 0,05 Torr. und 70—80^o getrocknet. Die Substanzproben zur Analyse wurden bei angegebener Zeit und Temp. bei 0,01 Torr. über P_2O_5 getrocknet mit Einwaage im Schweinchen. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform, Waschen mit 2-n. HCl, 2-n. Na_2CO_3 -Lösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum. Ausführung der Adsorptionschromatographie an Al_2O_3 ³⁹), an alkalifreiem Al_2O_3 (reaktiviert bei 180—185^o)⁴⁰), der Papierchromatographie⁴¹⁾⁴²⁾⁴³), der Tüpfelproben mit *Raymond*- oder *Kedde*-Reagens⁴¹⁾⁴³⁾⁴⁴⁾⁴⁵), der Prüfung auf Zucker⁴⁶), der Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 ⁴⁷) und der Farbreaktion mit Tetranitromethan⁷⁾⁴⁸) nach früheren Angaben. Die Verhältniszahlen bei Lösungsmittelgemischen beziehen sich auf Volumteile. Es gelten die folgenden Abkürzungen: Alk = Äthanol, Ac = Äther, An = Aceton, Be = Benzol, Bu = n-Butanol, Chf = Chloroform, Di = Dioxan, Fmd = Formamid (entsäuert)⁴¹), Me = Methanol, To = Toluol, W = Wasser.

Nachweis digitaloider Lactone mit 2, 4, 2', 4'-Tetranitrodiphenyl⁴⁹) und KOH. Die getrockneten Papiere wurden durch eine bei 20^o gesättigte Lösung von 2, 4, 2', 4'-Tetranitrodiphenyl in Be (ca. 5-proz.) gezogen (für Belöslliche Stoffe besser spritzen), an der Luft (ca. 10 Min.) getrocknet und dann mit 10-proz. Lösung von KOH in 50-proz. Me gespritzt. Es entstehen blaue Flecke. Der Nachweis ist teilweise empfindlicher und zuverlässiger als mit *Kedde*-Reagens. Die Verwendung dieses Reagens ist zuerst von Herrn Dr. *H. Lichti* empfohlen worden; wir danken ihm für seine Angaben.

Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II).

Versuch 1. 1,095 g Strophanthidin wurden in wenig Aceton gelöst mit ca. 20 cm³ abs. Toluol versetzt und durch Eindampfen im Vakuum bei 50^o getrocknet. Der Rückstand wurde nach *Reyle & Reichstein*⁶⁾⁷) mit 2 g krist. Acetobromglucose und 1 g Ag_2CO_3 (Smp. 85—87^o 50)) umgesetzt (vgl. auch Versuch 5), wobei auf weitmöglichsten Feuchtigkeits-Ausschluss geachtet wurde. Erhalten wurden 3,2 g Rohprodukt.

³⁸) Z. B. *Digitalinum verum*, *A. Hunger & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 76, 1993 (1950); *W. Rittel, A. Hunger & T. Reichstein*, *Helv.* **35**, 434 (1952), sowie Cheirosid A, *J. A. Moore, Ch. Tamm & T. Reichstein*, *Helv.* **37**, 755 (1954). Bereitung des Fermentpräparates nach *A. Hunger & T. Reichstein*³³).

³⁹) *T. Reichstein & C. W. Shoppee*, *Disc. Farad. Soc. No. 7*, 305 (1949).

⁴⁰) *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1292, Fussnote 2 (1944).

⁴¹) *O. Schindler & T. Reichstein*, *Helv.* **34**, 108 (1951).

⁴²) *H. Hegedüs, Ch. Tamm & T. Reichstein*, *Helv.* **36**, 357 (1953).

⁴³) *E. Schenker, A. Hunger & T. Reichstein*, *Helv.* **37**, 680 (1954).

⁴⁴) *W. D. Raymond*, *Analyst* **63**, 478 (1938); **64**, 113 (1939).

⁴⁵) *I. E. Bush & D. A. H. Taylor*, *Biochem. J.* **52**, 643 (1952).

⁴⁶) *P. R. O. Bally, K. Mohr & T. Reichstein*, *Helv.* **34**, 1740 (1951).

⁴⁷) *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 883 (1948).

⁴⁸) *H. P. Sigg, Ch. Tamm & T. Reichstein*, *Helv.* **38**, 1721 (1955).

⁴⁹) *F. Ullmann & J. Bielecki*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **34**, 2174 (1901). *Sima M. Losanitsch, ibid.* **4**, 404 (1871).

⁵⁰) *L. Gattermann & W. Wieland*, *Praxis des organ. Chemikers*, p. 358 (Verlag de Gruyter, 33. Aufl., Berlin 1948).

Versuch 2. 0,942 g Strophanthidin (wie oben getrocknet), 0,9 g Ag_2CO_3 (über P_2O_5 getrocknet) und 3,0 g frisch geglähtes MgSO_4 wurden mit 30 cm^3 abs. Dioxan $1\frac{1}{4}$ Std. gerührt. Dann wurden unter Rühren bei 22° innerhalb $\frac{3}{4}$ Std. 2 g Acetobrom-D-glucose in 20 cm^3 abs. Dioxan zugetropft und anschliessend noch weitere 19 Std. bei 22° gerührt. Filtration und Eindampfen gab das Rohprodukt (nicht gewogen).

Versuch 3. 1,32 g Strophanthidin wie oben getrocknet und wie in Versuch 1 weiterbehandelt, nur dass an Stelle von Ag_2CO_3 0,75 g $\text{Hg}(\text{CN})_2^{(7)(11)}$ verwendet wurde und reiner CCl_4 statt eines Gemisches mit Be. Erhalten wurden 3,46 g Rohprodukt.

Aufarbeitung der Versuche 1–3. 3,0 g Rohprodukt aus Versuch 1 wurden in 150 cm^3 Me gelöst, mit der Lösung von 3 g KHCO_3 in 100 cm^3 Wasser versetzt und 6 Tage bei 22° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum bei $30\text{--}40^\circ$ auf 40 cm^3 eingengt und je dreimal mit je 100 cm^3 Ae, Chf, Chf-Alk-(4:1) und viermal mit je 100 cm^3 Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Die mit 15 cm^3 Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben nach Eindampfen die in Tab. 4 genannten Ausbeuten. Ganz gleich wurden Versuch 2 und 3 behandelt. Bei Versuch 1 und 3 wurden noch je 2 zusätzliche Extraktionen mit je 100 cm^3 Chf-Alk-(2:1) eingeschlossen.

Tabelle 4.

Ausbeuten an Rohextrakten bei Versuchen 1–3.

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
Ae-Extrakt.	164 mg = 8,0%	139 mg = 7,8%	144 mg = 5,9%
Chf-Extrakt	174 mg = 8,4%	325 mg = 18,2%	416 mg = 17,0%
Chf-Alk-(4:1)-Extrakt . . .	141 mg = 6,9%	80 mg = 4,5%	83 mg = 3,4%
Chf-Alk-(2:1)-Extrakt . . .	594 mg } = 31,0%	340 mg } = 19,1%	744 mg } = 34,6%
zusätzl. Chf-Alk-(2:1)-Extr.	46 mg }	— }	100 mg }

Die Ae- und Chf-Extrakte wurden nicht untersucht (letzterer enthielt nach Papierchromatographie noch reichlich Strophanthidin).

Untersuchung des Chf-Alk-(4:1)-Extrakts. Die Chf-Alk-(4:1)-Extrakte der Versuche 1–3 wurden vereinigt (304 mg); dazu wurden noch 46 mg aus zusätzl. Chf-Alk-(2:1)-Extr. aus Versuch 1 und 100 mg Chf-Alk-(2:1)-Extr. aus Versuch 3 gegeben (durch ein Versehen) und das Ganze (434 mg nach Trocknung) mit 5 cm^3 Acetanhydrid und 6 cm^3 abs. Pyridin 16 Std. bei 33° acetyliert. Das erhaltene Rohprodukt (500 mg) wurde an $15 \text{ g Al}_2\text{O}_3$ chromatographiert.

Die Fr. 2–4 (78 mg, eluiert mit Be-Chf-(9:1) und -(3:1)) gaben aus Me 18 mg krist. O-Acetyl-glucosid A, Smp. $270\text{--}279^\circ$ (Zers.).

Die Fr. 5–8 (76 mg, eluiert mit Be-Chf-(3:1)) gaben aus Me-Ae 35 mg O-Acetyl-glucosid B vom Tripel-Smp. $136\text{--}158^\circ/190\text{--}194^\circ/220\text{--}240^\circ$ (Zers.).

Die Fr. 9–11 (63 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1)) gaben aus Me-Ae 32 mg Gemisch aus O-Acetyl-glucosid B und II vom Tripel-Smp. $152\text{--}190^\circ/202\text{--}208^\circ/235\text{--}250^\circ$ (Zers.).

Die Fr. 12 (19 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1)) gab aus Me-Ae 7 mg krist. II. Im Papierchromatogramm nur ein Fleck entspr. II.

Die Fr. 13 (65 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:3)) gab aus Me-Ae noch 42 mg Kristallgemisch vom Tripel-Smp. $135\text{--}162^\circ/184\text{--}200^\circ/228\text{--}260^\circ$ (Zers.), das nach Papierchromatogramm aus II und O-Acetyl-glucosid C bestand.

Untersuchung der Chf-Alk-(2:1)-Extrakte. Diese wurden einzeln weiter getrennt. 585 mg Chf-Alk-(2:1)-Extr. aus Versuch 1 wurden mit Acetanhydrid-Pyridin (abs.) bei 33° acetyliert und gaben 725 mg Rohprodukt. Dieses wurde an $22 \text{ g Al}_2\text{O}_3$ chromatographiert.

Die Fr. 1–6 (eluiert mit Be und Be-Chf-(3:1)) gaben nur ca. 5 mg amorphes Material.

Die Fr. 7—9 (37 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1)) gaben aus Me-Ae 15 mg krist. O-Acetylglucosid B vom Doppel-Smp. 162—180°/220—240° (Zers.).

Die Fr. 10 (264 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1)) gab aus Me-Ae 10 mg Kristallgemisch, nach Papierchromatogramm aus O-Acetylglucosid B und II bestehend.

Die Fr. 11—14 (284 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1)) gaben aus Me-Ae 222 mg Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II) vom Tripel-Smp. 177—182°/200—208°/240—260° (Zers.).

325 mg Chf-Alk-(2:1)-Extr. aus Versuch 2 wurden acetyliert und das erhaltene Rohprodukt (310 mg) an 9 g Al₂O₃ chromatographiert.

Die Fr. 1—4 (89 mg, eluiert mit Be-Chf-(3:1) und -(1:1)) gaben keine Kristalle.

Die Fr. 5—10 (133 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1) und -(1:3)) gaben aus Me-Ae 98 mg Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II) vom Tripel-Smp. 140—160°/175—195°/225—240° (Zers.).

Die Fr. 11 (13 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:3)) gab aus Me-Ae 8 mg O-Acetylglucosid C vom Smp. 146—150°.

733 mg Chf-Alk-(2:1)-Extr. aus Versuch 3 gaben nach Acetylierung 964 mg rohes Acetylierungsgemisch. Sie wurden an 30 g Al₂O₃ chromatographiert. Es resultierten 395 mg Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II) vom Tripel-Smp. 152—158°/188°/225—240° (Zers.) sowie 87 mg Kristallgemisch vom Smp. 116—180°/188—196°/222—230° (Zers.), das nach Papierchromatogramm vorwiegend aus II und O-Acetylglucosid B bestand, und 5 mg Kristallgemisch bestehend aus II und O-Acetylglucosid C.

Versuch 4. 11,45 g Strophanthidin wurden mit 23 g Acetobromglucose und 6,5 g Hg(CN)₂ wie bei Versuch 3 umgesetzt und gaben 34 g Rohprodukt. Dieses wurde direkt an 1,2 kg Al₂O₃ chromatographiert. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 3 Liter der in Tab. 5 genannten Lösungsmittel.

Tabelle 5.

Chromatographie von 34 g Rohprodukt aus Versuch 4.

Fraktions-Nr.	Eluiermittel	Eindampfrückstand		
		Menge in mg	Kedde-Reaktion	Habitus, bei Kristallen Smp.
1—2	Be	20	—	amorph (unlöslich Me)
3—4	Be-Chf-(95:5)	70	—	amorph (unlöslich Me)
5	Be-Chf-(90:10)	40	—	amorph (unlöslich Me)
6	Be-Chf-(90:10)	450	+	273—276°
7—9	Be-Chf-(3:1)	4680	+	273—276°
10—11	Be-Chf-(3:1)	190	+	amorph
12—14	Be-Chf-(1:1)	2660	+	135—145° (Rest höher)
15—16	Be-Chf-(1:3)	3850	+	225—232° (Zers.)
17	Chf	680	+	214—220° (Zers.)
18	Chf-Me-(90:10)	4400	nicht geprüft	amorph
19	Chf-Me-(3:1)	2000	nicht geprüft	amorph
20	Chf-Me-(1:1)	1700	nicht geprüft	amorph

Die Fr. 1—5 waren amorph, Kedde-Reaktion negativ. Sie wurden nicht untersucht.

Die Fr. 6—9 gaben aus Me 866 mg rohes O-Acetylglucosid A (Anhydroprodukt).

Die Fr. 10—11 wurden nicht untersucht.

Die Fr. 12—17 gaben aus Me-Ae 725 mg Kristalle, die nicht genau untersucht wurden. Sie wurden wieder mit den Mutterlaugen vereinigt und das Ganze (7,08 g) mit KHCO₃ in wässrigem Me verseift. Die wie üblich isolierten Verseifungsprodukte kristallisierten

nicht und wurden erneut acetyliert und an Al_2O_3 chromatographiert. Es liessen sich noch ca. 600 mg O-Acetyl-glucosid A vom Smp. 263—275° isolieren; II wurde nicht erhalten.

Die Fr. 18—20 wurden nicht weiter untersucht.

Versuch 5. Der Ansatz ist prinzipiell gleich wie bei Versuch 1 behandelt worden. Da er die beste Ausbeute lieferte, wird hier die genaue Vorschrift gegeben.

3,5 g reinstes Strophanthidin (durch Abdampfen mit An und To im Vakuum getrocknet) wurden in 130 cm^3 abs. Di und 130 cm^3 abs. CCl_4 gelöst. In der früher⁵⁾ beschriebenen Apparatur wurden unter Rühren bei 115° Badtemperatur 70 cm^3 Lösungsmittel abdestilliert. Dann wurden 4,5 g frisch bereitetes und über P_2O_5 getrocknetes Ag_2CO_3 (Herstellung nach früherer Vorschrift⁷⁾ bes. p. 107, Fussnote 1) zugegeben und anschliessend unter Rühren während 2 Std. bei 115° Badtemperatur eine Lösung von 6,4 g Acetobrom-D-glucose vom Smp. 85—87°⁵⁰⁾ in 320 cm^3 abs. CCl_4 und 160 cm^3 abs. Be zutropft. Zum Schluss wurden innerhalb 45 Min. noch weitere 160 cm^3 abs. Be zutropft. Während des Zutropfens wurde gleichzeitig ungefähr dasselbe Volumen Lösungsmittel ständig abdestilliert. Alle Operationen wurden unter weitmöglichstem Feuchtigkeits-Ausschluss durchgeführt. Hierauf wurde abgekühlt, von den grauioletten Ag-Salzen abfiltriert und mit Di nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum bei 40° Badtemperatur eingedampft.

Es resultierten 9,2 g Rohprodukt. Dieses wurde in 450 cm^3 Me gelöst, mit der Lösung von 9,2 g KHCO_3 in 300 cm^3 Wasser versetzt und 6 Tage bei 22° stehengelassen. Anschliessend wurde im Vakuum bei 50—55° auf 120 cm^3 eingengt und dreimal mit je 300 cm^3 Chf, dann dreimal mit je 300 cm^3 Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Die mit 50 cm^3 Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 0,827 g Chf-Extr. und 5,45 g Chf-Alk-(2:1)-Extr. Die 0,827 g Chf-Extr. wurden mit den Ae- und Chf-Extrakten der Versuche 1, 2 und 3 (1,36 g) vereinigt und das Ganze (2,19 g) nochmals wie oben mit KHCO_3 verseift, worauf noch 1,345 g Chf-Extr. und weitere 0,441 g Chf-Alk-(2:1)-Extr. resultierten.

Der Chf-Extr. enthielt reichlich Strophanthidin, das sich nach Chromatographie an Al_2O_3 in Kristallen (179 mg) daraus isolieren liess.

Die vereinigten Chf-Alk-(2:1)-Extrakte (5,891 g) wurden im Vakuum gut getrocknet und mit 58 cm^3 abs. Pyridin und 54 cm^3 Acetanhydrid 12 Std. bei 37° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 5,32 g neutrales Rohprodukt. Es wurde an 160 g Al_2O_3 chromatographiert. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 500 cm^3 Lösungsmittel.

Die Fr. 1—3 (eluiert mit Be, Be-Chf-(95:5) und -(9:1)) gaben nur 17 mg amorphes Material. *Kedde*-Reaktion negativ; verworfen.

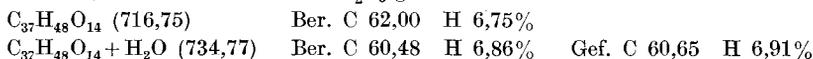
Die Fr. 4—6 (430 mg, eluiert mit Be-Chf-(4:1) und -(7:3)) gaben aus Me 237 mg O-Acetyl-glucosid A vom Smp. 263—272° (Zers.).

Die Fr. 7 (577 mg, eluiert mit Be-Chf-(3:2)) gab aus Me-Ac ca. 180 mg unreine Kristalle, die nach Papierchromatogramm vorwiegend aus II bestanden.

Die Fr. 8—13 (2,534 g, eluiert mit Be-Chf-(3:2), -(1:1) und -(2:3)) gaben aus Me-Ae 2,014 g krist. Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II) vom Smp. 140—175° mit Umwandlung und Erstarren bei ca. 182° und neuem Smp. 216—244° (Zers.).

Die Fr. 14—15 (eluiert mit Be-Chf-(1:4) und reinem Chf) gaben 438 mg amorphes Material. Nach Papierchromatogramm enthielt dieses noch II sowie nicht identifizierte Stoffe.

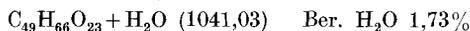
O-Acetyl-glucosid A (Präp. R. Ma. 9). Umkristallisieren aus Chf-Me gab feine farblose Körner, Smp. 278—284° (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +2,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,101$ in Chf). Ein anderes Präparat zeigte sogar $[\alpha]_D^{25} = -3,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,812$ in Chf). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 0,01 Torr. und 120° über P_2O_5 getrocknet. Kein Gewichtsverlust.



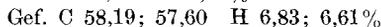
⁵¹⁾ Statt eines Magnetrührers wurde ein mechanischer Rührer verwendet, weil der erstere für grosse Ansätze nicht ausreichte.

Tetranitromethan gab eine deutliche Gelbfärbung. „Anhydro-strophanthidin- β -D-glucosid-tetraacetat“ von *Reyle* und Mitarb.⁵⁾ besitzt nach Lit. Smp. 270—276° (Zers.) und $[\alpha]_D^{25} = +29,8^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,94$ in Chf). Ein Originalpräparat zeigte jetzt Smp. 274—281° und $[\alpha]_D^{25} = +13,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,057$ in Chf). Die Mischprobe schmolz gleich. Zuckerprobe positiv (D-Glucose). Auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H₂SO₄ waren genau gleich, ebenso die Laufstrecken im Papierchromatogramm (vgl. Nr. 13 und 14 in Fig. 6). Beide Präparate gaben sowohl mit *Raymond*- wie auch mit *Kedde*-Reagens nur eine sehr schwache lila bzw. blaue Färbung; sehr deutliche Flecke lieferte dagegen die Farbreaktion mit 2,4,2',4'-Tetranitrodiphenyl.

O-Acetyl-glucosid B, (Präp. R. Ma. 8). Aus Me-Ae farblose Kristallkörner vom Doppel-Smp. 176—182°/236—254° (Zers.), wobei gegen 180° Umwandlung in Nadeln eintritt. $[\alpha]_D^{25} = +4,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,9412$ in Chf). Zur Analyse 5 Std. bei 0,01 Torr. und 100° getrocknet: 2,82% Gewichtsverlust.



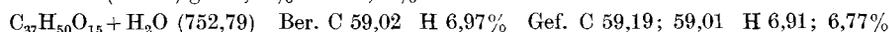
Zweite Probe Trocknung 3 Std. bei 120° gab 2,23% Gewichtsverlust.



Tetranitromethan gab keine Gelbfärbung. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: grüngelb (0'), hellorange (5'), orange (15'), bräunlich-orange (30'—2 Std.), blaugrün (3 Std.). Zuckerprobe positiv (D-Glucose). Laufstrecke im Papierchromatogramm (vgl. Nr. 8 in Fig. 4). UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 7). Danach liegt möglicherweise ein Derivat des Strophanthidins mit 2 Mol D-Glucose vor.

O-Acetyl-glucosid C, (Präp. R. Ma. 10). Aus Me-Ae farblose feine Körner. Smp. 146—150°. Tetranitromethan gab keine Gelbfärbung. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: grüngelb (0') gelborange (5'), hellorange (15—90'), blaugelb (2 Std.), blaugrün (3 Std.). Zuckerprobe positiv (D-Glucose). Laufstrecke im Papierchromatogramm siehe Nr. 9 in Fig. 4. Für Analyse und Drehung reichte das Material nicht aus.

Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II). Aus Me-Ae farblose Körner vom Doppel-Smp. 168—170°/237—246° (Zers.) mit Umwandlung in Nadeln und Erstarren bei ca. 182°. $[\alpha]_D^{25} = +11,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,08$ in Chf)⁵²⁾. Trocknung bei 0,01 Torr. und 100° (5 Std.) gab 0,39% bzw. 0,74% Gewichtsverlust.



Trocknung bei 0,01 Torr und 120° (3 Std.) gab 2,51% Gewichtsverlust (für C₃₇H₅₀O₁₅ + H₂O (752,79) ber. 2,39%).



Tetranitromethan gab keine Gelbfärbung. Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: grüngelb (0'), schmutzig grüngelb (15'—60'), gelbgrün (90'), grünlich (2 Std.). Laufstrecke im Papierchromatogramm siehe Fig. 3, 4 und 5, UV.- sowie IR.-Spektren Fig. 7 bzw. 9. Die Zuckerprobe war positiv (D-Glucose). Das Originalpräparat von *Uhle & Elderfield*⁴⁾ sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Farbreaktion sowie die Laufstrecken im Papierchromatogramm (vgl. Nr. 5 und 7 in Fig. 3) waren gleich.

Strophanthidin- β -D-glucosid (I). 2,014 g Tetra-O-acetyl-strophanthidin- β -D-glucosid (II) wurden in 250 cm³ Me gelöst, mit der Lösung von 3,5 g KHCO₃ in 200 cm³ Wasser versetzt und 10 Tage bei 22° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum bei 40° auf ca. 60 cm³ eingengt und dreimal mit je 200 cm³ Chf sowie anschliessend sechsmal mit je 200 cm³ Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 12 mg Chf-

⁵²⁾ *Uhle & Elderfield*⁴⁾ fanden $[\alpha]_D^{25} = +24^{\circ}$ (in Chf). Eine Wiederholung der Bestimmung mit dem Originalpräparat in unserem Polarimeter (*Franz Schmidt & Haensch* Berlin, Ablesegenauigkeit $\pm 0,01^{\circ}$) gab $[\alpha]_D^{25} = +11,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,123$ in Chf) in ausgezeichnete Übereinstimmung mit unserem Präparat.

Extrakt (nicht untersucht) und 1,558 g Chf-Alk-(2:1)-Extrakt. Letzterer lieferte aus Wasser 1,412 g farblose Stäbchen vom Smp. 193—199°. Umkristallisieren aus feuchtem Isopropanol-Ae gab Nadeln vom Smp. 234—238° (Zers.), $[\alpha]_D^{24} = +20,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,058$ in W); $[\alpha]_D^{24} = +16,9^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,216$ in Me).

Trocknung zur Analyse bei 0,01 Torr. und 120° gab 2,53% Gewichtsverlust (für $C_{29}H_{42}O_{11} + H_2O$ (584,65) ber. 3,08%).

$C_{29}H_{42}O_{11}$ (566,63) Ber. C 61,47 H 7,47% Gef. C 61,19 H 7,54%

Tetranitromethan gab keine Gelbfärbung. Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : braunorange (0'), dunkelgelb (5—30'), grüngelb (2 Std.). Laufstrecke im Papierchromatogramm vgl. Fig. 1 und 2, UV.-Spektrum vgl. Fig. 7 und IR.-Spektrum Fig. 8. Das Originalpräparat von Uhle & Elderfield⁴⁾ sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Farbreaktionen sowie die Laufstrecken im Papierchromatogramm (vgl. Nr. 2, 3, 4 in Fig. 2) waren gleich.

Reacetylierung von I zu II. 250 mg Strophanthidin- β -D-glucosid (I) (regeneriertes, amorphes Material aus Enzymversuchen, roher Chf-Alk-(2:1)-Extr.) wurden mit 5 cm³ abs. Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid 16 Std. bei 37° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 316 mg Rohprodukt. Nach Chromatographie an Al_2O_3 wurden aus Me-Ae 176 mg krist. II erhalten vom Doppel-Smp. 182—200°/240—255° (Zers.). Nach Papierchromatogramm identisch mit authentischem Material.

Strophanthidol- β -D-glucosid (III) aus I¹⁶). 235 mg Strophanthidin- β -D-glucosid (I) vom Smp. 193—199° wurden in 12 cm³ 80-proz. Me gelöst, innerhalb 30 Min. bei 22° tropfenweise mit der Lösung von 60 mg $NaBH_4$ in 6 cm³ 80-proz. Me versetzt und hierauf noch 5 Std. bei 22° stehengelassen. Dann wurde mit 2-n. H_2SO_4 auf pH = 2—3 gebracht, im Vakuum bei 30° von Me befreit und sechsmal mit je 50 cm³ Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Die mit wenig Sodalösung und W gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 255 mg Rohprodukt. Es wurde in 12 cm³ Me, 12 cm³ 0,1-n. wässriger H_2SO_4 und 1 g D-Mannit 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Me im Vakuum bei 30° entfernt und die wässrige Lösung sechsmal mit je 50 cm³ Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser und Sodalösung gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 244 mg Rohprodukt. Aus W-Isopropanol-Ae 176 mg Kristalle (farblose Drusen) vom Smp. 182—200°. Umkristallisieren aus Isopropanol-Ae gab zu Drusen vereinigte Blättchen vom Smp. 206—210°; aus Wasser Nadeln, Smp. 187—190°, $[\alpha]_D^{26} = +5,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,596$ in Me) bzw. $[\alpha]_D^{26} = +4,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,673$ in W). Trocknung zur Analyse bei 0,01 Torr und 110° bzw. 120° (5 Std.) gab 1,9% bzw. 3,05% Gewichtsverlust (für $C_{29}H_{44}O_{11} + 2 H_2O$ (604,68) ber. 2,98%).

$C_{29}H_{44}O_{11}$ (568,64) Ber. C 61,25 H 7,80% Gef. C 60,79 H 7,78%

$C_{29}H_{44}O_{11} + \frac{1}{2} H_2O$ (577,65) Ber. C 60,29 H 7,85% Gef. C 59,29 H 8,11%

$C_{29}H_{44}O_{11} + H_2O$ (586,66) Ber. C 59,37 H 7,91%

Tetranitromethan gab keine Gelbfärbung, Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : rot (1'), weinrot (3—10'), schmutzig rot (15'), kastanienbraun (30'), grünlich braun (60'), schmutzig grün (2½ Std.). Laufstrecke im Papierchromatogramm vgl. Fig. 1, UV.-Spektrum vgl. Fig. 7, IR.-Spektrum vgl. Fig. 10.

Penta-O-acetyl-strophanthidol- β -D-glucosid (IV). 56 mg rohes Strophanthidol- β -D-glucosid (III) (15 mg Kristalle und 41 mg aus Mutterlauge) wurden mit 1,3 cm³ abs. Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 10 Std. bei 40° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 75 mg Rohprodukt, das an 2,2 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Be-Chf-Gemischen von 30—40% Chf-Gehalt eluierten Anteile (48 mg) gaben aus Me-Ae 39 mg flache Nadeln, Smp. 126—130°. Aus Alk-Pe Plättchen, Smp. 127—130°, $[\alpha]_D^{25} = +9,9^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,77$ in Chf). Trocknung zur Analyse 3 Std. bei 0,01 Torr. und 110° über P_2O_5 , Gewichtsverlust 0,172 mg = 4,00%.

$C_{39}H_{54}O_{16}$ (778,82) Ber. C 60,14 H 6,99%

$C_{39}H_{54}O_{16} + \frac{1}{2} H_2O$ (787,83) Ber. C 59,45 H 7,04% Gef. C 59,27 H 7,14%

Tetranitromethan gab keine Färbung, Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : gelbrosa (1–5'), gelbbraun (10–20'), schmutzig gelb (60–90'), braune Flocken (2 Std.). Laufstrecke im Papierchromatogramm vgl. Fig. 3, UV.-Spektrum Fig. 7.

Beständigkeit von Penta-O-acetyl-strophanthidol- β -D-glucosid (IV) gegen CrO_3 in Eisessig. 4,2 mg Penta-O-acetyl-strophanthidol- β -D-glucosid (IV) wurden in 0,5 cm³ oxydationsbeständigem Eisessig gelöst und bei 20° mit 0,02 cm³ 1-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung versetzt. Nach 4 Std. liess sich noch überschüssiges CrO_3 mit H_2O_2 nachweisen. Die Lösung wurde mit 0,3 cm³ Me versetzt, über Nacht stehengelassen und dann wie üblich aufgearbeitet, woraus sich 3 mg Kristalle vom Smp. 125–129° gewinnen liessen. Die Mischprobe mit Penta-O-acetyl-strophanthidol- β -D-glucosid (IV) gab keine Depression und die Laufstrecken im Papierchromatogramm waren gleich.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor unseres Instituts (Leitung E. Thommen) ausgeführt.

Zusammenfassend.

Die Wiederholung der Synthese von Strophanthidin- β -D-glucosid wird beschrieben. Durch Reduktion mit $NaBH_4$ wurde daraus das bisher unbekannte Strophanthidol- β -D-glucosid (III) in Kristallen erhalten. Es wurde durch sein krist. Penta-O-acetylderivat (IV) charakterisiert.

Organisch chemische Anstalt der Universität Basel.

38. Die Glykoside von *Periploca nigrescens* Afzel.

2. Mitteilung¹⁾²).

Glykoside und Aglykone, 171. Mitteilung³⁾

von R. Mauli und Ch. Tamm.

(11. I. 57.)

Das Holz von *Periploca nigrescens* Afzel (Asclepiadaceae), einer im tropischen Westafrika weitverbreiteten Liane, enthält ein kompliziertes Gemisch von wasserlöslichen Stoffen mit hoher biologischer Wirksamkeit. Schenker, Hunger & Reichstein¹⁾ hatten vor einiger Zeit aus frischem Pflanzenmaterial teilweise direkt, reichlich aber nach Abbau der Rohextrakte mit geeigneten Fermenten die digitaloiden Aglykone Strophanthidin (Hauptprodukt), Strophanthidol, Nigrescigenin und die Substanzen E. Sche 12 und E. Sche 16 in Kristallen isoliert. Daneben hatten die Autoren ein amorphes, biologisch hochwirksames Glykosidgemisch, Konzentrat W genannt, erhalten, in dem sie durch Papierchromatographie mindestens vier digitaloide Glykoside nachweisen konnten. Die weiteren Untersuchungen liessen

¹⁾ 1. Mitteilung: E. Schenker, A. Hunger & T. Reichstein, Helv. **37**, 1004 (1954).

²⁾ Auszug aus der Diss. R. Mauli, die demnächst erscheint.

³⁾ 170. Mitt. R. Mauli, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **40**, 284 (1957).