

Über herzkaktive Glykoside¹

Von T. REICHSTEIN

Drogen, deren Wirksamkeit, wie man heute weiß, auf ihrem Gehalt an herzkaktiven Glykosiden beruht, waren teilweise schon lange bekannt. Vielfach wurden diese meist sehr giftigen Pflanzen zur Bereitung von Pfeilgiften² oder für kriminelle Zwecke benutzt; einige wurden auch als Arzneipflanzen verwendet. Eine der ältesten Medizinalpflanzen dieser Gruppe ist die Meerzwiebel (*Scilla maritima*)³. Dagegen ist die Verwendung von Strophanthus in der Medizin verhältnismäßig jungen Datums; Samen verschiedener Strophanthus-Arten wurden aber schon seit sehr langer Zeit in Afrika als Pfeilgifte benutzt.

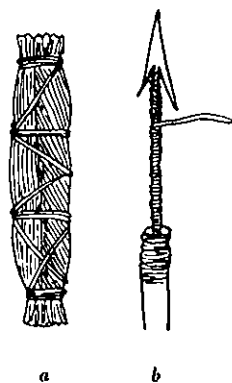


Abb. 1. a) Giftmasse in Maislischen eingewickelt und verschmirt. b) Vergiftete Pfeilspitze⁴. Das unterhalb der Spitze aufgestrichene Gift ist mit einem Streifen aus weichem Leder umwickelt.

Den wichtigsten Platz als Herzmittel nimmt *Digitalis* ein, vor allem die rot blühende (*purpurea*) und die wollhaarige Art (*lanata*). Die von diesen Pflanzen produzierten Stoffe gehören zu den besten Arzneimitteln, die wir kennen. Die Bedeutung der *Digitalis*-Arten ist relativ spät erkannt worden. Die ältesten Rezepte sollen aus dem Mittelalter stammen. Man verwendete die Droge damals zum äußerlichen Gebrauch bei schlecht heilenden Wunden.

In die moderne Medizin wurde der Rote Fingerhut von dem schottischen Arzt WILLIAM WITHERING eingeführt. In seiner berühmt gewordenen Monographie «An

Account of the Foxglove and some of its Medical uses: with practical remarks on dropsy and other diseases»⁵ gibt er genaue Anweisungen, wie die Droge zu verwenden sei; sie sind noch heute als ausgezeichnete Richtlinien anerkannt. Der Kranke wird sozusagen mit der Droge titriert, indem man wiederholt kleine Dosen gibt, bis die Wirkung eben sichtbar wird. Auf diesem Wege kann sich der Arzt von der sehr wechselnden Wirkungsstärke der empfindlichen *Digitalis*-Präparate weitgehend unabhängig machen und die Gefahr einer Überdosierung vermeiden. Das benötigt eine gute Beobachtungsgabe und einen relativ erheblichen Zeitaufwand. Solche Forderungen sind heute schwer zu erfüllen, und daher ist man zunehmend bestrebt, einheitliche Präparate mit konstanter Wirkungsstärke zu verwenden; dazu ist die genaue Kenntnis der Wirkstoffe Grundbedingung.

Chemische Forschung

Seit WITHERINGS Tätigkeit sind die Blätter des Roten Fingerhuts pharmakologisch und chemisch ausgiebig untersucht worden. Allein die Isolierung der Wirkstoffe in reiner Form hat sehr viel Mühe gekostet. 1869 beschrieb NATIVELLE⁶ erstmals einen kristallisierten Wirkstoff, «Digitaline cristallisée», das aber noch keine einheitliche Substanz war. Erst 1920 berichtete CLOETTA⁷ über seine chemischen und pharmakologischen Untersuchungen an Digitoxin, einem reinen Stoff. WINDAUS⁸ hat 1928 wichtige Beiträge zur Aufklärung des chemischen Baus des Digitoxins geliefert. Dieses Glykosid wurde aber bis ungefähr 1945 klinisch wenig verwendet. Es galt als zu giftig, und die geringe Wasserlöslichkeit war von Nachteil für die Verwendung; möglicherweise hat aber auch der ominöse Name abschreckend gewirkt; aber jedes wirksame *Digitalis*-Präparat ist von Natur aus stark toxisch. In den letzten Jahren wird Digitoxin jedoch besonders in den USA als *Digitalis*-Präparat viel verwendet. Außer Digitoxin (I) wurden von CLOETTA⁹ und anderen¹⁰ aus den Blättern von *Digitalis purpurea* noch

⁵ Birmingham 1785.

⁶ C. A. NATIVELLE, *J. Pharm. & Chim.* (4) 9, 255 (1869), 16, 430 (1872), 20, 81 (1874).

⁷ M. CLOETTA, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 88, 113 (1920); *Chem. Zbl.* 1921, I, 451.

⁸ A. WINDAUS und G. SCHWARZE, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 58, 1515 (1925).

⁹ M. CLOETTA, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 112, 261 (1926); *Chem. Zbl.* 1926, II, 771.

¹⁰ F. KRAFT, *Schweiz. Wschr. Chem. Pharm.* 49, 161, 173, 236 (1911); *Arch. Pharm.* 250, 118 (1912); H. KILLIANI, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 48, 334 (1915).

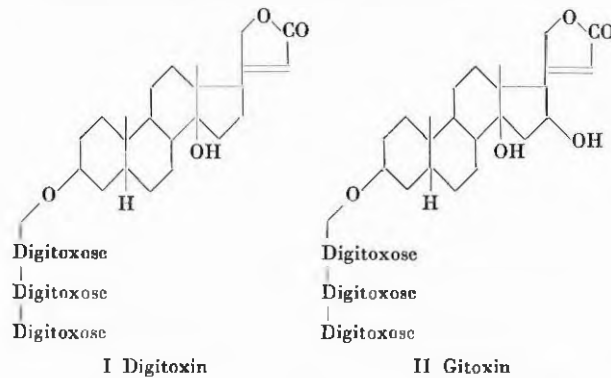
¹ Nach einem am 4. November 1950 vor der Schweizerischen Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel gehaltenen Vortrag (gekürzt). Ich danke Herrn P.-D. Dr. H. DAHN für seine Hilfe bei der Kürzung des Manuskripts.

² Vgl. L. LEWIN, *Die Pfeilgifte*, Leipzig 1923.

³ Vgl. A. STOLL, *The cardiac glycosides*, London 1937.

⁴ Aus K. BRAUN, *Akokanthera-Arten als Giftpflanzen*, *Z. angew. Botanik* 14, 511, 534 (1932).

das Gitoxin (II) und das wenig charakterisierte Gitalin isoliert, insgesamt also drei kristallisierte Glykoside. In den heute gültigen Formeln von Digitoxin (I) und Gitoxin (II) ist nur die Verknüpfungsart der Zucker noch



unsicher. Den vorläufigen Schlußstein der Isolierungsarbeiten bilden die 1935 publizierte Untersuchungen von STOLL und KREIS¹¹. Sie zeigten, daß die genannten Glykoside nicht als solche in den Digitalis-Blättern vorkommen, sondern in Form noch zuckerreicherer Derivate. Durch Fermente, die ebenfalls in den Blättern enthalten sind, werden letztere bei der Einwirkung von Wasser gespalten, wobei die kristallisierten Glykoside und Glucose entstehen. Durch Anwendung von Extraktionsmethoden, welche den fermentativen Abbau verhindern, gelang es STOLL und KREIS¹², auch die nativen Glykoside zu isolieren. Sie wurden als *Purpurea-Glykoside A* und *B* bezeichnet. Es handelt sich um leicht wasserlösliche Stoffe, die nicht kristallisieren. Daher ist die Reinigung sehr schwer, und sie sind weder als Standard-Substanzen noch zur Bereitung leicht dosierbarer, klinisch konstant wirkender Präparate besonders geeignet. Hingegen haben STOLL und KREIS¹³ bereits 1933 aus der verwandten Art *Digitalis lanata* drei Glykoside isoliert, die als Digilanide A, B und C bezeichnet wurden. Alle drei enthalten 1 Mol Essigsäure in Esterbindung, sonst sind die Digilanide A und B genau gleich gebaut wie die Purpurea-Glykoside A und B; auch die pharmakologische Wirkung ist nahezu gleich. Der Hauptvorteil der Digilanide ist aber, daß sie kristallisieren und sich unter Aufwendung der nötigen Mühe völlig reinigen lassen. Sie können daher in genau dosierbarer und konstanter Form angewendet werden und haben sich bekanntlich klinisch sehr gut bewährt.

Möglicherweise ist die Digitalis-Forschung damit noch nicht völlig abgeschlossen; 1948/49 haben japanische Forscher¹⁴ über ein saures Glykosid aus Digitalis-Blättern berichtet, das sich von Gitoxigenin ableitet und auch pharmakologisch besondere Eigenschaften zeigen soll.

¹¹ A. STOLL und W. KREIS, *Helv. Chim. Acta* 18, 120 (1935).

¹² A. STOLL und W. KREIS, *Helv. Chim. Acta* 18, 120 (1935).

¹³ A. STOLL und W. KREIS, *Helv. Chim. Acta* 16, 1049 (1933).

¹⁴ K. TAMURA, Y. KOBAYASHI und K. TOKITA, *Jap. Med. J.* 1, 206 (1948), *Chem. Abstr.* 44, 1650 (1950); M. ISHIDATE und T. TAKEMOTO, *Acta Phytochim. Jap.* 15, 201, 207, 213 (1949), *Chem. Abstr.* 44, 3512 (1950).

Dieses Beispiel soll ein Bild von dem Arbeitsaufwand vermitteln, der für die Isolierungsarbeiten in dieser Stoffgruppe oft geleistet werden muß. Ähnlich ist es bei verschiedenen Strophanthus-Arten, bei Scilla und anderen Glykosiddrogen gegangen.

Vorkommen

Stark herzwirksame Stoffe kommen vor allem in Pflanzen vor, einige, wie die Krötengifte, auch im Tierreich. Die wichtigsten Herzgifte pflanzlicher Herkunft sind, wie erwähnt, als Glykoside, d. h. als Verbindungen einer Komponente mit alkoholischer HO-Gruppe und einem oder mehreren Zuckern, erkannt worden¹⁵. In Tab. I werden einige bekannte Glykosiddrogen mit den wichtigsten daraus isolierten wirksamen Stoffen aufgeführt.

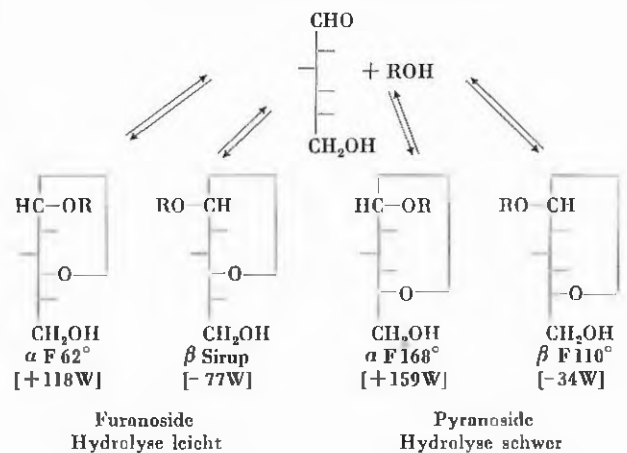
Tab. I. Wirksame Glykosiddrogen

<i>Digitalis purpurea</i>	Purpureaglykosid A, B, Gi-
<i>Digitalis lanata</i>	Digilanid A, B, C [talin
<i>Scilla maritima</i>	Scillaren A, B (amorph)
<i>Strophanthus gratus</i>	Ouabain
<i>Strophanthus kombé</i>	k-Strophanthosid
<i>Convallaria maialis</i>	Convallatoxin usw.
<i>Adonis vernalis</i>	Cymarin, Adonitoxin
<i>Helleborus niger</i>	Hellebrin

Die Glykosidbindung

Bekanntlich kann ein Zucker mit einem Alkohol im allgemeinen vier verschiedene Glykoside¹⁶ bilden, die man als α - oder β -Furanosid bzw. α - oder β -Pyranosid bezeichnet.

Die vier wichtigsten Glykosidformen



Die Umsetzung des Zuckers mit dem Alkohol (ROH) sowie die umgekehrte Reaktion, die Spaltung, wird durch Säure katalysiert. Es ist eine reversible Reaktion, und die zwei Glykosidtypen haben sehr verschiedene Stabilität. Die Furanoside bilden sich sehr rasch und sind sehr leicht wieder spaltbar. Die Pyranoside normaler Zucker bilden sich langsam und sind auch nur relativ schwer wie-

¹⁵ Es sind auch digitalisartig wirkende Alkaloide bekannt, wie die Erythrophleumalkaloide, die hier nicht besprochen werden.

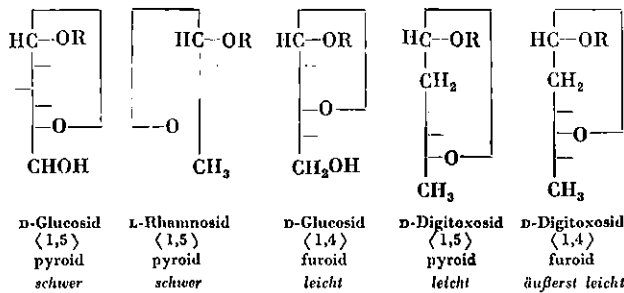
¹⁶ Glucoside sind Derivate der Glucose, Glykoside solche beliebiger Zucker.

der spaltbar. – Die Spaltung kann in vielen Fällen auch durch Fermente bewirkt werden. Diese fermentativen Spaltungen sind aber sehr konfigurationspezifisch, d. h. von den analogen Derivaten verschiedener Zucker werden oft nur ganz wenige durch ein Enzym angegriffen. Auch greift ein Enzym meistens entweder nur die α - oder nur die β -Form an.

2-Desoxyzucker

Besondere Eigenschaften zeigen die Glykoside der 2-Desoxyzucker, wie sie gerade in herzkactiven Glykosiden häufig vorkommen¹⁷, z. B. Digitoxose in den Digitalis-Glykosiden I und II. Hier bilden sich auch die Pyranoside sehr leicht und werden von Säuren auch

**Spaltbarkeit mit verdünnter Säure
(0,1-n bei 60°)**



wieder sehr leicht gespalten¹⁸. Bis vor kurzem ließen sich überhaupt nur solche digitaloiden Glykoside mit Säure ohne weitere Zersetzungen in die Komponenten zerlegen, die sich von 2-Desoxyzuckern ableiten, weil bei den anderen so drastische Bedingungen nötig sind, daß die sterioide Komponente dabei zerstört wurde. – Dies ist für die Konstitutionsaufklärung von Glykosiden von fundamentaler Wichtigkeit; denn einer der ersten Schritte, die man bei der Konstitutionsaufklärung ausführt, ist die Spaltung in Zucker und alkoholische Komponente.

Die glykosidische Bindung zwischen Zuckern und Alkoholen, wie sie hier vorliegt, ist gegen Alkali recht beständig. Dagegen werden gewisse Phenolglykoside¹⁹ (z. B. viele Anthrachinonglykoside, wie sie in Abführdrogen vorkommen) von Alkali sehr leicht in Phenol und Anhydrozucker gespalten. Wenn auch die herzkactiven Glykoside von Alkali sehr leicht zerstört werden, so liegt dies daran, daß sie andere alkaliempfindliche Stellen im Molekül enthalten.

Prinzip der Strukturaufklärung

Wenn man sich über die Chemie eines Glykosids orientieren will, so sind im allgemeinen drei Dinge abzuklären:

- Bau des Zuckers, .
- Bau des Aglykons, d. h. der zuckerfreien Komponente, Verknüpfungsart der beiden.

¹⁷ Sonst kommt in der Natur noch die 2-Desoxy-D-ribose vor, und zwar in Nucleinsäuren.

¹⁸ Vgl. z. B. R. E. DERIAZ, W. G. OVEREND, M. STACEY und L. F. WIGGINS, J. Chem. Soc. 1949, 2836.

¹⁹ Vgl. E. M. MONTGOMERY, N. K. RICHTMYER und C. S. HUDSON, J. Amer. Chem. Soc. 65, 1848 (1943).

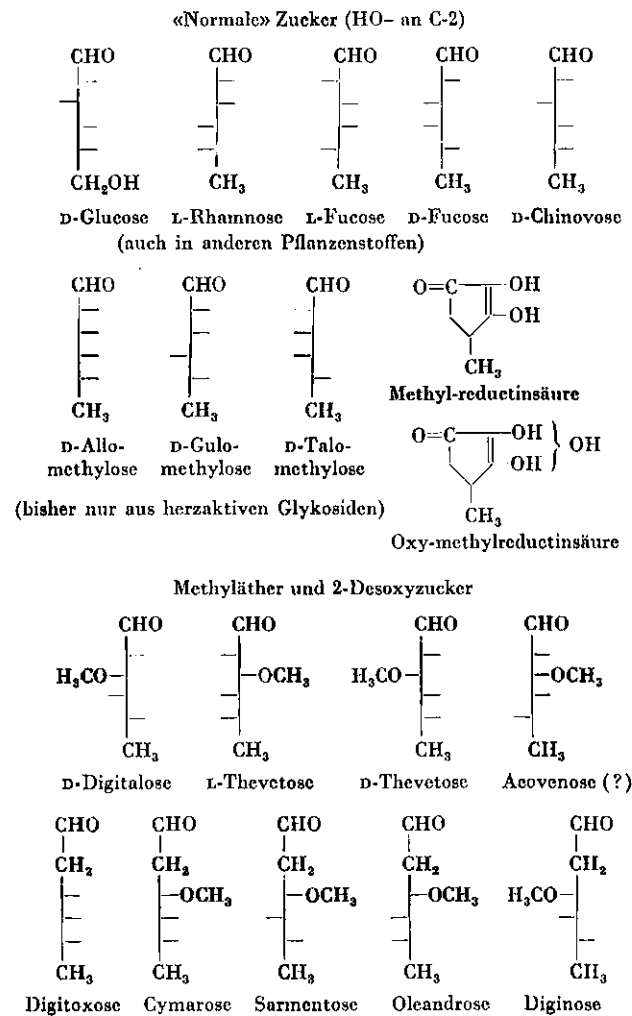
Zur Abklärung der ersten beiden Punkte wird gewöhnlich versucht, das Glykosid zu spalten und dann jeden Teil für sich zu untersuchen.

Es mag noch erwähnt werden, daß viele Glykoside wie das erwähnte Digitoxin mehr als einen Zucker enthalten. Dies kommt meistens so zustande, daß der glykosidisch gebundene Zucker selbst als alkoholische Komponente wirkt und an einer seiner HO-Gruppen mit einem zweiten Zucker glykosidisch verknüpft ist. Die nativen Digitalis-Glykoside enthalten sogar vier Zucker nach diesem Prinzip kettenartig aneinander verknüpft.

Die Zucker

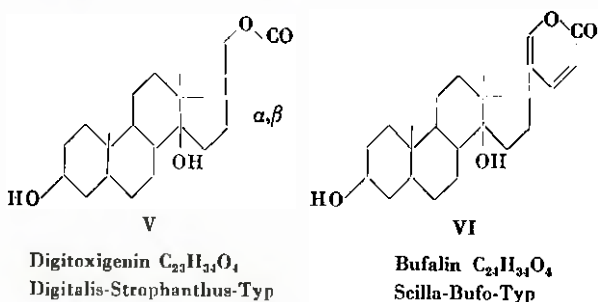
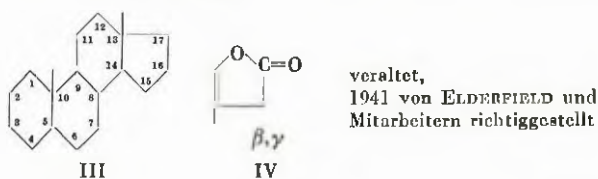
Während man im Tierreich hauptsächlich D-Glucose antrifft und anderen Zuckern, wie D-Galaktose, D-Ribose und 2-Desoxy-D-ribose, selten und nur in besonderen Zellbestandteilen begegnet, enthalten Pflanzen häufig auch D-Fructose, D-Galctose, D-Mannose, L-Rhamnose, L-Fucose, D-Xylose usw. Die herzkactiven Glykoside zeichnen sich hierin durch besondere Vielfalt aus und enthalten oft Zucker, die sonst in der Natur noch nie angetroffen wurden (vgl. Tab. 2).

Tab. 2. Zuckerkomponenten herzkactiver Glykoside



Die Aglykone

Die Aglykone oder Genine der wichtigsten pflanzlichen und tierischen Herzgifte sind vor allem durch die Arbeiten von WINDAUS und seinen Schülern, dann von JACOBS, WIELAND, STOLL, TSCHESCHE, ELDERFIELD und anderen als Steroide erkannt worden (Numerierung des Steroidgerüsts: Formel III).



Sie enthalten somit das für die Sterine und Gallensäuren typische Vierringsystem, als besondere Merkmale aber einen ungesättigten Lactonring sowie eine HO-Gruppe in 14-Stellung. Je nach Art des Lactonringes können wir zwei Typen unterscheiden, nämlich den Digitalis-Strophanthus-Typ V mit einfach ungesättigtem Lacton-Fünfring (enthält total 23 C-Atome) und den Scilla-Bufo-Typ VI mit doppelt ungesättigtem Lacton-Sechsring (enthält total 24 C-Atome).

In der älteren Literatur findet man für den Digitalis-Strophanthus-Typ noch den β,γ -ungesättigten Lactonring IV. Die richtige Formulierung V ist 1941 von ELDERFIELD und Mitarbeitern²⁰ sowie von RUZICKA und Mitarbeitern²¹ durch Vergleich mit synthetischen Modellsubstanzen und besonders auf Grund des UV-Absorptionsspektrums aufgestellt worden. – Die Formulierung des Scilla-Bufo-Typs mit doppelt ungesättigtem Lacton-Sechsring VI ist zuerst von STOLL und Mitarbeitern²² für die Scilla-Glykoside in der heute anerkannten Form vorgeschlagen worden. Eines der bequemsten und sichersten Hilfsmittel, um rasch zwischen den zwei Typen zu unterscheiden, ist das UV-Absorptionsspektrum (Abb. 2).

Die Verbindungen des Digitalis-Strophanthus-Typs (V) zeigen ein Absorptionsmaximum bei ca. 217 $m\mu$ ($\log \epsilon$ ca. 4,24), diejenigen des Scilla-Bufo-Typs (VI) bei ca. 300 $m\mu$ ($\log \epsilon$ ca. 3,73), sofern sie keine anderen stark absorbierenden Gruppen besitzen.

²⁰ W. D. PAIST, E. K. BLOUT, F. C. UHLE und R. C. ELDERFIELD, J. Org. Chem. 6, 273 (1941).

²¹ L. RUZICKA, PL. A. PLATTNER und A. FÜRST, Helv. Chim. Acta 24, 716 (1941).

²² A. STOLL, A. HOFFMANN und A. HELFENSTEIN, Helv. Chim. Acta 18, 644 (1935).

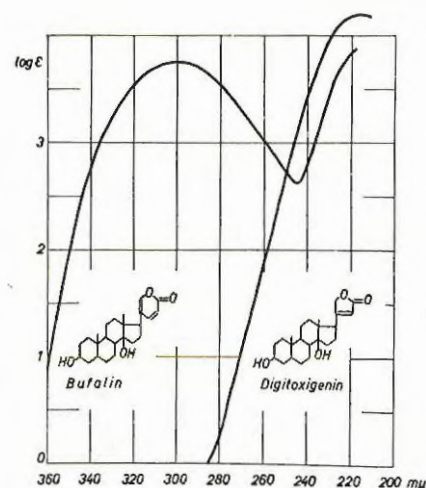
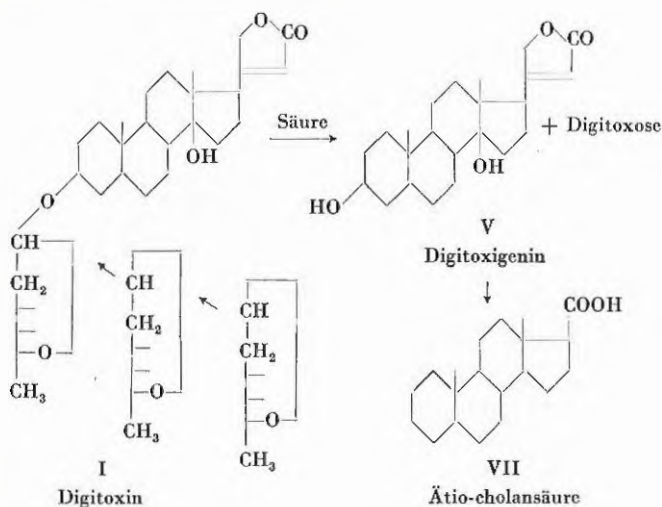


Abb. 2. Absorptionsspektren von Digitoxigenin (V) und Bufalin (VI)

Konstitutionsaufklärung

Die wichtigsten Grundlagen der Konstitutionsaufklärung mögen wieder am Beispiel des Digitoxins (I) erklärt werden.



Es handelt sich um ein Derivat eines 2-Desoxyzuckers, so daß die Spaltung mit Säure bereits unter sehr milden Bedingungen vor sich geht. Sie gibt kristallisierte Digitoxose²³ und das kristallisierte intakte Digitoxigenin V. Der Bau der Digitoxose wurde von MICHEEL²⁴ definitiv aufgeklärt und durch Synthese²⁵ bestätigt.

Der Bau des Digitoxigenins wurde nur sehr mühsam erschlossen. Den endgültigen Beweis für die Steroidnatur erbrachten JACOBS und ELDERFIELD²⁶ (1934) durch einen recht beschwerlichen Abbau, der zur Ätiocholansäure VII führte, ein Stoff, der aus Gallensäuren und anderen Steroiden erhältlich ist und dessen Konstitution gesichert war. Von den beiden fehlenden Hydroxylgruppen war die eine sekundär (acetylierbar, zu Keto-Gruppe dehydrierbar) aus Analogiegründen in 3-Stellung

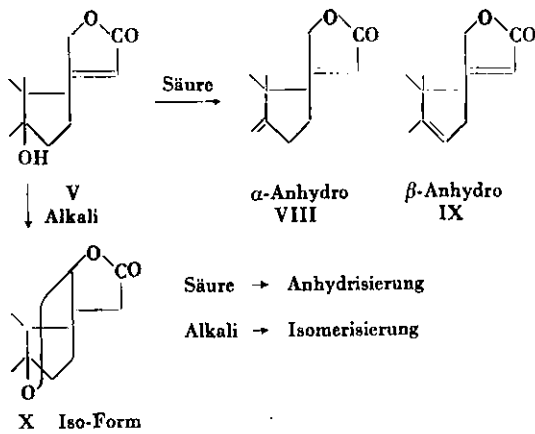
²³ H. KILIANI, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 2116 (1892).

²⁴ F. MICHEEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 347 (1930).

²⁵ B. ISRLIN und T. REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta 27, 1203 (1944).

²⁶ W. A. JACOBS und R. C. ELDERFIELD, Science 80, 434, 533 (1934).

placiert. Die zweite war tertiär, ließ sich weder acetylieren noch oxydieren, aber durch Säure leicht als Wasser abspalten, wobei zwei isomere Anhydro-digitoxigenine VIII und IX entstanden.

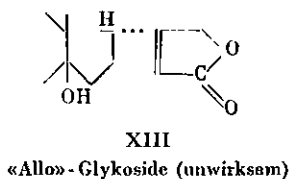
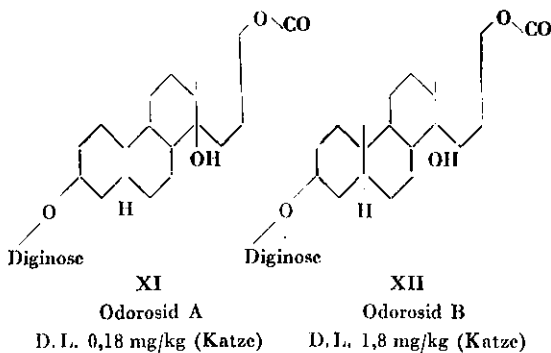


Eine durch Alkali leicht hervorgerufene Isomerisierung zu X, die für diese Gruppe typisch ist, zeigt, daß die letzte HO-Gruppe sich in der Nähe des Lactonringes befinden muß; daher wurde C-14 angenommen. Diese Formel konnte in der Folge völlig bestätigt und in den Details noch präzisiert werden²⁷.

Feinstruktur und räumlicher Bau

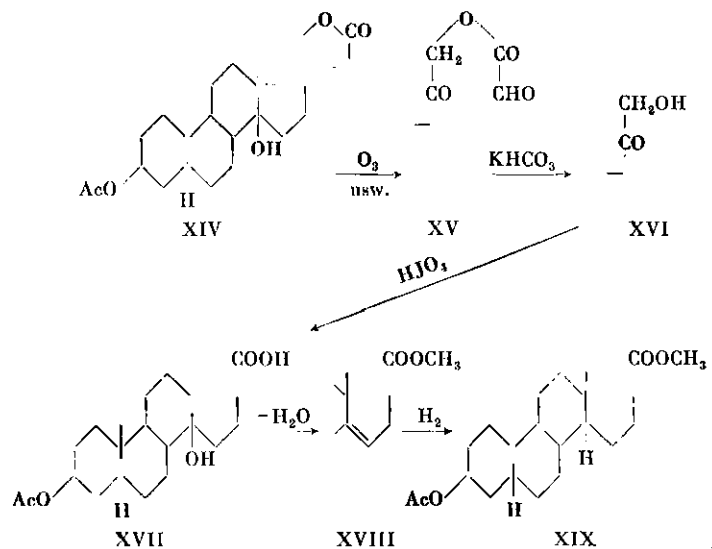
Kürzlich wurden von RANGASWAMI²⁸ aus *Nerium odorum* (einer in Indien und China wachsenden Oleander-Art) u. a. die Odoroside A und B isoliert. Durch Abbau konnte eindeutig gezeigt werden²⁹, daß sie sich ausschließlich durch Raumisomerie an C-5 unterscheiden

Biologische Wirksamkeit und räumlicher Bau



(XI bzw. XII). Dieser geringe Unterschied bewirkt, daß Odorosid A an der Katze etwa 8–10mal stärker wirksam ist als Odorosid B. (Ein Glykosid, das wahrscheinlich dasselbe Aglykon besitzt wie Odorosid B, ist Uzarin³⁰; dieses zeigt ebenfalls nur schwache Herzwirksamkeit.) Noch krasser ist der Unterschied bei Raumisomerie an C-17. Es war schon lange bekannt, daß in gewissen Strophanthus-Samen Enzyme vorkommen, welche die herzaktiven Glykoside in die biologisch völlig unwirksamen «Allo-Formen» XIII umwandeln. Es wurde vermutet, daß es sich dabei um Raumisomere handelt. Am Beispiel des Allo-periplocymarins³¹ konnte bewiesen werden³², daß tatsächlich nur Isomerisierung an C-17 stattfindet. Dieser Unterschied bewirkt, daß die Alloglykoside überhaupt keine merkliche Herzwirksamkeit besitzen.

Für die Abklärung der Feinstruktur haben wir manchmal eine Reaktion benützt, die zuerst ausgearbeitet wurde, um digitaloide Aglykone in stereotype Hormone überzuführen (siehe unten).



Digitoxigenin-acetat XIV wird zunächst mit Ozon (bei -80°) behandelt und das Ozonid reaktiv gespalten³³, wobei unter Aufspaltung des Lactonringes ein Glyoxylsäure-ester XV entsteht, der sich bereits mit KHCO₃ in der Kälte zum Ketol XVI verseifen läßt. Dieses gibt mit HJO₄ die Ätiensäure XVII. Diese Reaktionen verlaufen mit sehr guten Ausbeuten und unter so milden Bedingungen, daß jede Isomerisierung vermieden werden kann. Die Ätiensäure XVII ließ sich nach H₂O-Abspaltung und Hydrierung in 3β-Acetoxy-ätiocholansäure-methylester XIX überführen, wodurch die Stellung und Konfiguration der sekundären HO-Gruppe eindeutig

³⁰ R. TSCHESCHE und K. BOHLE, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 2252 (1935); vgl. auch R. TSCHESCHE, Z. physiol. Chem. 229, 219 (1934); Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 7 (1935).

³¹ Allo-digitoxigenin ist nicht bekannt.

³² P. SPEISER und T. REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta 30, 2143 (1947), 31, 622 (1948).

³³ K. MEYER und T. REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta 30, 1508 (1947).

²⁷ K. MEYER und T. REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta 30, 1508 (1947).

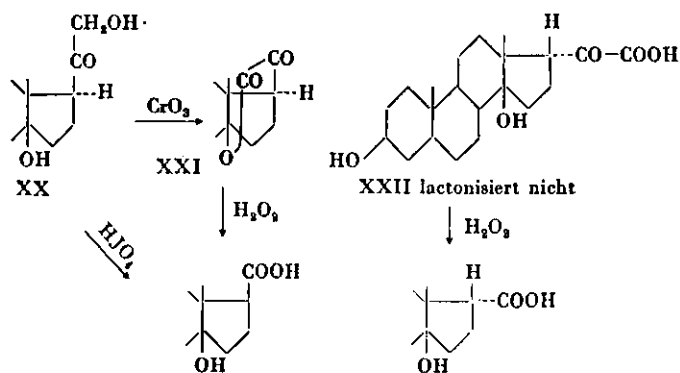
²⁸ S. RANGASWAMI und T. REICHSTEIN, Pharm. Acta Helv. 24, 159 (1949).

²⁹ S. RANGASWAMI und T. REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta 32, 939 (1949).

festgelegt wurde; ebenso ist dadurch die Konfiguration an C-5 sowie an C-17 gesichert.

Mit Hilfe der als Zwischenprodukte auftretenden Ketole (XXI) war es aber auch relativ leicht möglich, eindeutig zu zeigen, daß die HO-Gruppe an C-14 und die Seitenkette an C-17 sich auf derselben Seite des Ringsystems befinden.

Beweis für 14-Iso- (14 β -) Konfiguration



Während eine Ketolgruppe ($-CO-CH_2OH$) durch CrO_3 sonst sehr leicht und quantitativ unter CO_2 -Verlust zur Carboxylgruppe oxydiert wird, erhielt man aus dem Ketol XX (XVI) ohne C-Verlust ein Ketolacton XXI. Eine solche Reaktion ist nur möglich, wenn sich die HO-Gruppe an C-14 und die Ketolseitenkette auf der gleichen Seite des Ringsystems befinden. – Das Ketolacton wird durch Alkali hydrolysiert, wobei gleichzeitig eine Isomerisierung an C-17 stattfindet. Die Ketosäure XXII lactonisiert nicht mehr. Es ergibt sich daraus, daß die Ringe C und D cis-Verknüpfung aufweisen. In diesem Punkt unterscheiden sich die herzwirksamen Aglykone prinzipiell von allen anderen bekannten natürlichen Steroiden. Wieweit dies für die Wirksamkeit wichtig ist, weiß man noch nicht genau, da Glykoside mit der umgekehrten 14 α -Oxy-Konfiguration bisher noch nicht bekannt sind.

Einfluß der Zucker auf die biologische Wirksamkeit eines herzaktiven Glykosids

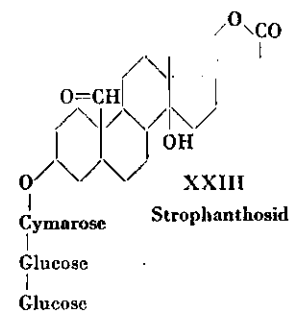
Ganz grob kann man folgendes sagen: Wenn nur ein Zucker anwesend ist, so ist die Wirksamkeit in erster Linie vom Aglykonanteil abhängig (vgl. Tab. 3).

Die verschiedenen Monoglykoside des Strophanthidins unterscheiden sich nur relativ wenig voneinander, auch wenn die Unterschiede nicht zu vernachlässigen sind. Ähnliches gilt von den Monoglykosiden des Digitoxigenins und anderer Aglykone.

Einen etwas größeren Einfluß hat meistens die Zahl der vorhandenen Zucker, und zwar in dem Sinn, daß bei steigender Zuckerzahl die Wirksamkeit meist merklich erniedrigt wird, mehr als dem steigenden Molekulargewicht entspricht.

Tab. 3. Monoglykoside: Gleiches Aglykon, verschiedene Zucker

	Geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg Katze <i>in vitro</i> ³⁴
Digitoxigeninderivate	
β -D-Glucosid (künstlich) . . .	0,1247 \pm 0,0119
Odosid A (D-Diginose) . . .	0,1859
Neriifolin (L-Thevetose) . . .	0,1961 \pm 0,0102
Somalin (D-Cymarose) . . .	0,2887 \pm 0,0171
Strophanthidinderivate	
Convallatoxin (L-Rhamnose) . . .	0,0790 \pm 0,0031
β -D-Glucosid	0,0913 \pm 0,0025
Cymarin (D-Cymarose) . . .	0,1101 \pm 0,0037



Strophanthosid XXIII, das Triglykosid aus *Strophanthus kombé*³⁵ läßt sich enzymatisch abbauen, wobei stufenweise das Diglykosid K-Strophanthin- β ³⁶ und das Monoglykosid Cymarin³⁷ erhalten wurden. Ähnlich kann man Thevetin und andere Polyglykoside abbauen. Aus Tab. 4 ist der Einfluß der Zuckerzahl auf die biologische Wirksamkeit bei gleichem Aglykon ersichtlich.

Tab. 4. Steigender Zuckergehalt am gleichen Aglykon

	Zucker	Geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg Katze <i>in vitro</i> ³⁸
Digitoxigenin	0	0,4591 \pm 0,0363
Neriifolin	1	0,1961 \pm 0,0102
Thevetosid	2	1,004 \pm 0,1114
Thevetin	3	0,889 \pm 0,0316
Strophanthidin	0	0,3250 \pm 0,0232
Cymarin	1	0,1101 \pm 0,0037
K-Strophanthin- β	2	0,1282 \pm 0,0031
Strophanthosid	3	0,1865 \pm 0,0111
Ouabagenin	0	0,2389 \pm 0,0234
Ouabain	1	0,1160 \pm 0,0027

³⁴ Messungen von Dr. K. K. CHEN, Indianapolis.

³⁵ A. STOLL, J. RENZ und W. KREIS, *Helv. Chim. Acta* 20, 1484 (1937).

³⁶ W. A. JACOBS, *J. Biol. Chem.* 57, 569 (1923); W. A. JACOBS und A. HOFFMANN, *J. Biol. Chem.* 67, 609 (1926).

³⁷ W. A. JACOBS und A. HOFFMANN, *J. Biol. Chem.* 69, 153 (1926); A. WINDAUS und L. HERMANN, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 48, 979 (1915).

³⁸ Messungen von Dr. K. K. CHEN, Indianapolis.

Die Wirksamkeit des Aglykons wird durch Eintritt des ersten Zuckers meistens stark erhöht³⁹, weitere Zucker schwächen die Wirkung im allgemeinen. Dies ist nur eine grobe Regel, und es kommt noch stark auf Einzelheiten an.

Für die praktische Anwendung in der Medizin kommt es aber nicht nur darauf an, ein möglichst stark wirksames Präparat zu haben, da man bei einem schwächeren, wenn nötig, einfach die Dosis erhöhen kann. Die Polyglykoside haben viele Vorteile, u. a. auch denjenigen der besseren Wasserlöslichkeit. Über den wirklichen Wert entscheidet erst die ausgedehnte klinische Prüfung. Das bedingt Beobachtungen und Erfahrungen über sehr lange Zeit. Heute sind relativ wenig Glykoside in praktischem Gebrauch, sie erfüllen den Zweck, und es liegt anscheinend keine besondere Notwendigkeit vor, nach anderen zu suchen. Trotzdem besteht die Möglichkeit, daß einer der heute bekannten Naturstoffe oder ein neu gefundener, dessen Wirkung bisher nur im Tierexperiment oder bei gelegentlichen Vergiftungen am Menschen beobachtet wurde, sich einmal als besonders wertvolles Heilmittel entpuppen wird.

Überführung digitaloider Glykoside in steroide Hormone⁴⁰

Es gibt verschiedene, gut brauchbare Verfahren, um den Lactonring der Aglykone zu kürzeren Seitenketten abzubauen; durch weitere Operationen (Entfernung der 14-ständigen HO-Gruppe, Einführung von Doppelbindung usw.) kann man zu Hormonen der Steroidgruppe gelangen. Für die Herstellung der meisten dieser Hormone verfügt man jedoch über leichter zugängliche und billigere Ausgangsmaterialien, z. B. Cholesterin. Eine Ausnahme machen hierin nur die Hormone der Nebennierenrinde; von den sechs wirksamen Substanzen, die man aus diesem Organ isoliert hat, weisen vier Sauerstoff (Hydroxyl- oder Ketogruppe) am C-11 des Steringerüsts auf. Da eine Isolierung aus Nebennieren für praktische Zwecke ausgeschlossen ist, muß man nach anderen Ausgangsmaterialien suchen. Das Problem wurde besonders aktuell, als es sich zeigte, daß eines dieser Hormone, das Cortison XXIV, bei Gelenkrheumatismus dramatische Heilerfolge herbeiführt⁴¹. Bisher wird Cortison auf äußerst umständlichem Weg (etwa 40 Stufen) aus Desoxycholsäure hergestellt; diese trägt den Sauerstoff in 12- statt in 11-Stellung. Außer den genannten Hormonen kennt man bisher nur zwei Naturstoffe, die Sauerstoff in 11-Stellung tragen; es sind dies Gamabufotalin⁴² XXV und Sarmentogenin^{43,44} XXVI.

³⁹ Auch der Wirkungscharakter ist anders als der der Glykoside; besonders die Haltfestigkeit ist viel geringer.

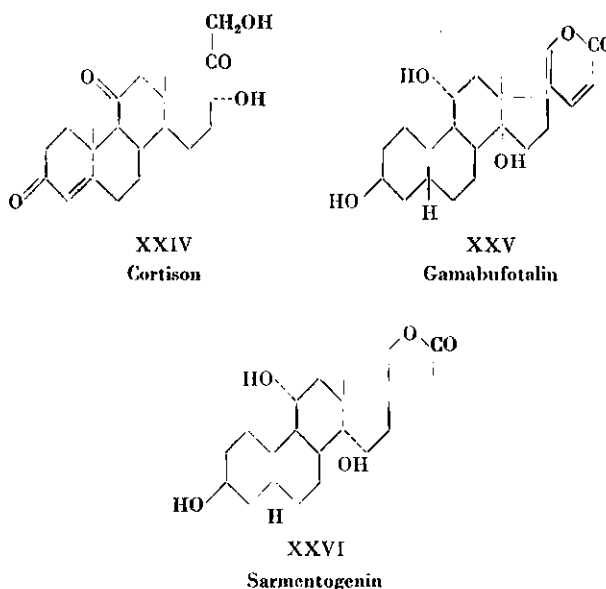
⁴⁰ Über diesen Abschnitt wurde bereits ausführlich berichtet: T. REICHSTEIN, *Chimia* 4, 21, 47 (1950), vgl. besonders S. 49.

⁴¹ P. S. HENCH, E. C. KENDALL, C. H. SLOCUMB und H. F. POLLEY, *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* 24, 181 (1949); P. S. HENCH, C. H. SLOCUMB, A. R. BARNES, H. L. SMITH, H. F. POLLEY und E. C. KENDALL, *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* 24, 277 (1949).

⁴² K. MEYER, *Helv. Chim. Acta* 32, 1599 (1949).

⁴³ W. A. JACOBS und M. HEIDELBERGER, *J. Biol. Chem.* 81, 765 (1929).

⁴⁴ A. KATZ, *Helv. Chim. Acta* 31, 993 (1948).



Das erstere findet sich im Sekret japanischer und chinesischer Kröten und ist daher zu schwer zugänglich. Das letztere kommt in Samen von *Strophanthus*-Arten vor. Man kennt bisher nur eine brauchbare *Strophanthus*-Art, die früher gelegentlich als Verfälschung anderer Arten auftauchte und die für *Strophanthus sarmentosus* gehalten wurde. Authentische Muster von *Str. sarmentosus* enthielten jedoch kaum Spuren von Sarmentogenin. Um die unbekannt richtige Art zu finden, mußten wir versuchen, uns botanisch kontrollierte Muster möglichst vieler afrikanischer und asiatischer *Strophanthus*-Arten zu beschaffen.

Bis jetzt haben wir von 18 *Strophanthus*-Arten Proben erhalten und untersucht, davon jedoch 5 wegen Materialmangels erst unzureichend. Von 8 weiteren Arten wurden die Samen, die in teilweise ungenügender Menge erhalten wurden, noch nicht untersucht. Von den in der Literatur beschriebenen afrikanischen Arten fehlen uns nur noch 10, so daß eine gewisse Aussicht besteht, das gestellte Pensum in absehbarer Zeit noch zu erledigen. Dann sollen die asiatischen *Strophanthus*-Arten auch noch untersucht werden.

Über die bisherigen Befunde kann ich mich, was Sarmentogenin XXVI betrifft, kurz fassen. In einigen der untersuchten Arten kommt es vor, aber entweder mit anderen Glykosiden gemischt, von denen es schwer zu trennen ist, oder in unzureichenden Mengen. – Wie es mit den uns noch fehlenden Sorten steht, kann natürlich noch nicht gesagt werden. Wir hoffen immer noch, Proben davon zu erhalten. Es ist aber kaum wahrscheinlich, daß eine davon als Quelle für Sarmentogenin in Frage kommen wird. Es sind teilweise sehr seltene Arten, und von einigen hat noch niemand eine reife Frucht gesehen.

Die Sarmentogenin produzierende *Strophanthus*-Art, deren Samen als Verfälschung benutzt wurden, kann keine solche Rarität sein. Wir sind jetzt nahezu

sicher, daß es sich um eine lokale Varietät handelt, die in der Literatur vielleicht zu Unrecht nicht als selbständige Art anerkannt ist. Wir hoffen aber, daß es sehr bald gelingen wird, sie zu kultivieren. Welchen Namen sie erhält, müssen dann die Botaniker entscheiden. Ob sie praktisch das hält, was wir wünschten, muß auch die Zukunft lehren. – Jedenfalls hat uns diese immer

noch etwas rätselhafte Pflanze dazu angeregt, ein äußerst interessantes pflanzenchemisches Gebiet in Angriff zu nehmen, das intensiv weiterbearbeitet werden soll und uns noch viele Jahre beschäftigen wird, auch wenn der ursprüngliche praktische Zweck vorher erfüllt sein wird. Jede genügend intensive Untersuchung von Naturstoffen führt zu Überraschungen.