

3-Epioleandringenin und 3-Epigitoxygenin

Kürzlich berichteten Reichstein und seine Mitarbeiter über die Bereitung von 3-Epidigitoxigenin¹⁾ aus Digitoxigenin und 3-Epitanghinigenin^{2,3)} aus Tanghinigenin. Diese 3-Epimer zeigten an Katzen keine Digitalis-wirkung.

Wir teilen an dieser Stelle die Bereitung von 3-Epioleandringenin und 3-Epigitoxygenin aus Gitoxigenin.

Zur Bereitung von 3-Epioleandringenin reduzierten wir Oleandringenon* mit NaBH₄ und erhielten als Hauptreduktionsprodukt das gesuchte 3-Epioleandringenin, Prismen (aus Methanol-Äther), Schmp. 207~212°, $[\alpha]_D^{15}$ 0°(c=0.3 in Äthanol), U.V. λ_{max}^{EtOH} 217 m μ (log ϵ 4.16), C₂₅H₃₆O₆-Ber.: C, 69.42; H, 8.39 Gef.: C, 69.38; H, 8.20.

Bei der vorstehenden Reduktion von Oleandringenon mit NaBH₄ erhielten wir neben 3-Epioleandringenin ein wenig 3-Epigitoxygenin, das aus 3-Epioleandringenin durch Verseifung der Azetylgruppe an C-16 während der Reduktion entstehen würde.

3-Epigitoxygenin wurde durch Verseifung von 3-Epioleandringenin mit KHCO₃ bereitet. Nadeln (aus CHCl₃-Äther), Schmp. 223~226°, $[\alpha]_D^{20}$ +39.9°(c=0.34 in MeOH), U.V. λ_{max}^{EtOH} 217 m μ (log ϵ 4.19). C₂₃H₃₄O₅-Ber.: C, 70.74; H, 8.78. Gef.: C, 70.70; H, 8.56.

3-Epigitoxygenin-diazetat ist noch nicht in Kristallen erhalten worden.

In Tabelle I sind die molekulare Drehung von Digitoxigenin, 3-Epidigitoxigenin, Gitoxigenin, 3-Epigitoxygenin, Oleandringenin, 3-Epioleandringenin, Tanghinigenin und 3-Epitanghinigenin zusammengestellt.

TABELLE I.

	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	$AC-3(\alpha)-C-3(\beta)$
3-Epidigitoxigenin	+27 (MeOH)	+101	+30
Digitoxigenin	+19 (MeOH)	+71	
3-Epigitoxygenin	+39.9 (MeOH)	+155.8	+27
Gitoxigenin	+33 (MeOH)	+129	
3-Epioleandringenin	0 (EtOH)	0	+43
Oleandringenin	-10 (MeOH)	-43	
3-Epitanghinigenin	+28 (CHCl ₃)	+109	+54
Tanghinigenin	+14 (CHCl ₃)	+55	
	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	$[C-16 -OCOCH_3]-[C-16 -H]$
Oleandringenin	-10 (MeOH)	-43	-114
Digitoxigenin	+19 (MeOH)	+71	
3-Epioleandringenin	0 (EtOH)	0	-101
3-Epidigitoxigenin	+27 (MeOH)	+101	
	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	$[C-16 -OCOCH_3]-[C-16 -OH]$
Oleandringenin	-10 (MeOH)	-43	-172
Gitoxigenin	+33 (MeOH)	+129	
3-Epioleandringenin	0 (EtOH)	0	-156
3-Epigitoxygenin	+39.9 (MeOH)	+155.8	

Die Umkehrung der Konfiguration an C-3 von β nach α ist in jedem Fall mit einer Verschiebung der Drehung nach der positiven Seite verbunden. Die numerische

* Wir bereiteten Oleandringenon durch Oxydation⁴⁾ von Oleandringenin mit CrO₃, das durch partielle Azetylierung⁵⁾ von Gitoxigenin erhalten wird.

1) H. P. Sigg, Ch. Tamm, T. Reichstein: *Helv. Chim. Acta*, **36**, 985(1953).

2) H. P. Sigg, Ch. Tamm, T. Reichstein: *Ibid.*, **38**, 166(1955).

3) H. P. Sigg, Ch. Tamm, T. Reichstein: *Ibid.*, **38**, 1721(1955).

4) A. Aebi, T. Reichstein: *Ibid.*, **33**, 1013(1950).

5) W. Neumann: *Ber.*, **70**, 1547(1937).

Übereinstimmung ist sehr gut.

3-Epigigitoxigenin und 3-Epioleandrogenin zeigten wie 3-Epidigitoxigenin und 3-Epitanghinigenin keine nachweisbare Toxizität. Für die charakteristische Digitalis-wirkung scheint demnach die 3β -Oxy-Konfiguration mindestens in der Reihe von Digitoxigenin (A/B : *cis*) unentbehrlich zu sein.

Wir danken Herrn Prof. M. Ishidate für seine wertvolle Ratschläge und das Interesse, das er dieser Arbeit entgegengebracht hat.

Pharmazeutisches Institut
Universität Tokyo
Hongo, Tokyo

den 28. August, 1956

Masashi Okada (岡田 正志)
Atsushi Yamada (山田 厚)

U. D. C. 547.92

A Synthetic Method for $\Delta^{1,4}$ -3-Ketosteroids

In the course of santonin synthesis in this laboratory,¹⁾ application of selenium dioxide to the dehydrogenation of monoenone ring compounds was introduced as a new synthetic reaction to obtain cross-conjugated dienone ring compounds.

The authors thereafter found that the reaction proceeds smoothly in steroids as expected and have applied for a patent²⁾ on this reaction as a synthetic method for $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroids.

Recently, three papers^{3~5)} concerning the same reaction have been published independently in foreign countries, so the authors wish to present here the syntheses of the following two compounds which have not appeared in the foreign reports.

Reaction of Δ^4 -tigogenone with selenium dioxide in benzene yielded an oil, which was treated with methanol to afford $\Delta^{1,4}$ -tigogenone as colorless plates, m.p. 186° (*Anal.* Calcd. for $C_{27}H_{38}O_3$: C, 78.98; H, 9.33. Found: C, 79.12; H, 9.63); λ_{max}^{Nujol} 6.00, 6.14, 6.22 μ ($\Delta^{1,4}$ -3-ketone).

When the acetate of 16,17-epoxy- Δ^4 -pregnen-21-ol-3,20-dione was treated with selenium dioxide in *tert*-butanol-acetic acid and the product was submitted to chromatography on alumina, the acetate of 16,17-epoxy- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-21-ol-3,20-dione was obtained as colorless prisms, m.p. 199° (*Anal.* Calcd. for $C_{23}H_{28}O_3$: C, 71.85; H, 7.34. Found: C, 71.58; H, 7.23); λ_{max}^{Nujol} 5.97, 6.14, 6.22 μ ($\Delta^{1,4}$ -3-ketone).

Research Laboratories
Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.
Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka

September 10, 1956

Takuichi Miki (三木 卓一)
Yujiro Hara (原 雄次郎)

- 1) Y. Abe, T. Harukawa, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi, T. Toga: Proc. Japan Acad., **30**, 116 (1954); T. Miki: J. Pharm. Soc. Japan, **75**, 403(1955).
- 2) Japanese Patent Application No. 15316/1955.
- 3) H. J. Ringold, G. Rosenkranz, F. Sondheimer: J. Org. Chem., **21**, 239(1956).
- 4) Ch. Meystre, H. Freg, W. Voser, A. Wettstein: Helv. Chim. Acta, **39**, 734(1956).
- 5) S. A. Szpilogel, T. A. P. Posthumus, M. S. de Winter, D. A. van Dorp: Rec. trav. chim., **75**, 475(1956).