

**125. 3-Epi-digitoxigenin<sup>1)</sup>.**Glykoside und Aglykone. 111. Mitteilung<sup>2) 3)</sup>von **H. P. Sigg, Ch. Tamm und T. Reichstein.**

(19. V. 53.)

Für Vergleichszwecke wurde 3-Epi-digitoxigenin (V)<sup>4)</sup> benötigt.

Nach *Hunger & Reichstein*<sup>4)</sup> lassen sich Carbonylgruppen in herzaktiven Glykosiden und Aglykonen leicht mit  $\text{NaBH}_4$ <sup>5)</sup> reduzieren, ohne dass der ungesättigte Lactonring angegriffen wird. Nach *Dauben*

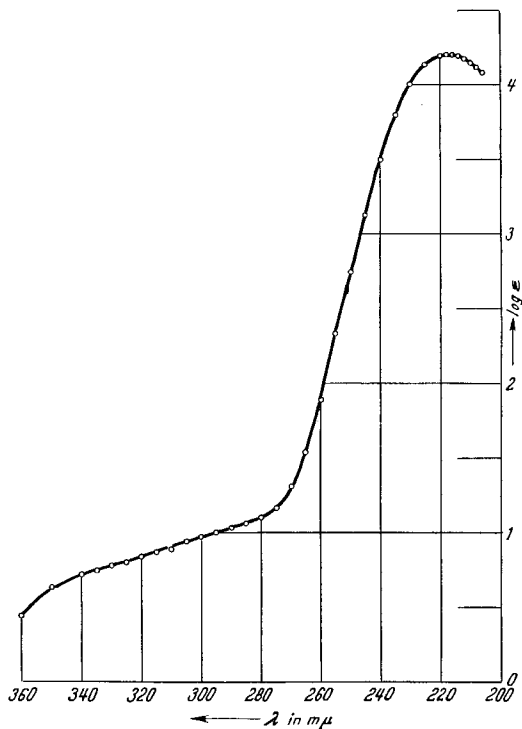


Fig. 1.

Ultraviolett-Absorptionsspektrum von 3-Epi-digitoxigenin (V) in Alkohol<sup>6)</sup>  
Maximum bei 217 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,20$ ), berechnet auf  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$  (374,50).

<sup>1)</sup> Auszug aus der Diss. *H. P. Sigg*, Basel, die demnächst erscheint.

<sup>2)</sup> 110. Mitteilung: *O. Schindler & T. Reichstein*, *Helv.* **36**, 921 (1953).

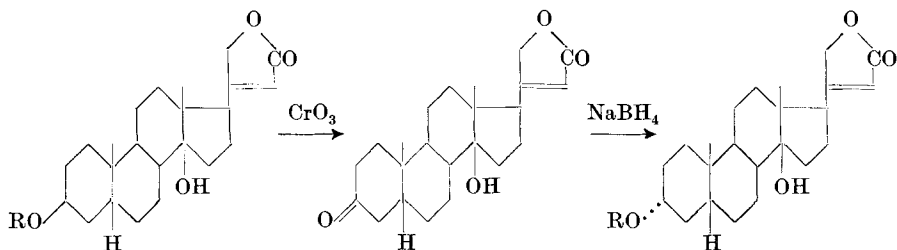
<sup>3)</sup> Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe bei den Formeln.

<sup>4)</sup> *A. Hunger & T. Reichstein*, *B.* **85**, 635 (1952).

<sup>5)</sup> *S. W. Chaikin & W. G. Brown*, *Am. Soc.* **71**, 122 (1949).

<sup>6)</sup> Aufgenommen von Herrn Dr. *P. Zoller* mit einem Unicam- SP-500-Spectrophotometer.

und Mitarbeitern<sup>1)</sup> entsteht aus Cholestanon-(3) mit  $\text{NaBH}_4$  etwa 75% Cholestanol-(3 $\beta$ ), während die analoge Reduktion von Koprostanon-(3) vorwiegend Koprostanol-(3 $\alpha$ ) liefert. Wir reduzierten daher Digitoxigenon (IV) mit  $\text{NaBH}_4$  und erhielten als einzig fassbares Reduktionsprodukt das gesuchte 3-Epi-digitoxigenin (V) in 75-proz. Ausbeute. Die alkoholische Lösung zeigte das in Fig. 1 angegebene UV.-Absorptionsspektrum, woraus hervorgeht, dass der Butenolidring nicht reduziert wurde. Zur Charakterisierung wurde das Acetat VI und das Formiat VII bereitet. Aus beiden Estern lässt sich das freie 3-Epi-digitoxigenin durch Verseifung mit 1-proz. HCl in Methanol leicht regenerieren.



I (R = H)  
Digitoxigenin  
F. 248<sup>o</sup> [+ 19 Chf]<sup>a)</sup>

II (R = Ac)  
F. 220<sup>o</sup> [+ 19 Chf]<sup>a) b) c)</sup>

III (R = Fo)  
F. 198<sup>o</sup> [+ 18 Chf]<sup>d)</sup>

IV Digitoxigenon  
F. 200<sup>o</sup> [+ 33 Chf]<sup>a) c)</sup>

V (R = H)  
3-Epi-digitoxigenin  
F. 274—282<sup>o</sup> [+ 27 Me]<sup>d)</sup>

VI (R = Ac)  
F. 208—210<sup>o</sup> [+ 43 Chf]<sup>d)</sup>

VII (R = Fo)  
F. 234—237<sup>o</sup> [+ 42 Chf]<sup>d)</sup>

Ac =  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ; Fo =  $\text{HCO}-$ ; die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Me = Methanol, Chf = Chloroform.

a) *A. Windaus & G. Stein*, B. **61**, 2436 (1928).

b) *S. Rangaswami & T. Reichstein*, Pharm. acta Helv. **24**, 159 (1949).

c) *K. Meyer & T. Reichstein*, Helv. **30**, 1508 (1947).

d) Exper. Teil dieser Arbeit.

Für Vergleichszwecke wurde auch das Digitoxigenin-formiat (III) hergestellt. Es ist erwartungsgemäss viel leichter verseifbar als Digitoxigenin-acetat (II) und liefert mit 1-proz. HCl in Methanol leicht wieder freies Digitoxigenin, während das Acetat II bei analoger Behandlung unverändert blieb. Epi-digitoxigenin zeigt erwartungsgemäss<sup>2)</sup> eine etwas stärkere Rechtsdrehung als Digitoxigenin und gibt bei der Acetylierung und Formylierung ein positives Inkrement der molekularen Drehung (vgl. Tab. 1).

<sup>1)</sup> *W. G. Dauben, R. A. Micheli & J. F. Eastham*, Am. Soc. **74**, 3852 (1952).

<sup>2)</sup> *D. H. R. Barton*, vgl. *L. F. Fieser & M. Fieser*, Natural Products related to Phenanthrene, 3<sup>rd</sup> Edit., p. 206 (New York 1949).

Tabelle 1.

Substanz	Konfiguration an C-3	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	$\Delta_{\alpha-\beta}$
3-Epi-digitoxigenin (V) . . . . .	$\alpha$	$+27^0 \pm 3^0$ (Me) <sup>1)</sup>	$+101^0 \pm 12^0$	$+30^0 \pm 20^0$
Digitoxigenin (I) . . . . .	$\beta$	$+19^0 \pm 2^0$ (Me) <sup>a)</sup>	$+71^0 \pm 8^0$	
3-Epi-koprostanol . . . . .	$\alpha$	$+31^0 \pm 1^0$ (Chf) <sup>2)</sup>	$+123^0 \pm 4^0$	$+14^0 \pm 12^0$
Koprostanol . . . . .	$\beta$	$+28^0 \pm 2^0$ (Chf) <sup>3)</sup>	$+109^0 \pm 8^0$	
3-Epi-digitoxigenin-acetat (VI)	$\alpha$	$+42^0 \pm 1,5^0$ (Chf) <sup>1)</sup>	$+175^0 \pm 6^0$	$+96^0 \pm 15^0$
Digitoxigenin-acetat (II) . . . . .	$\beta$	$+19^0 \pm 3^0$ (Chf) <sup>a-c)</sup>	$+79^0 \pm 9^0$	
3-Epi-koprostanol-acetat . . . . .	$\alpha$	$+47^0 \pm 2^0$ (Chf) <sup>1)4)</sup>	$+195^0 \pm 9^0$	$+95^0 \pm 18^0$
Koprostanol-acetat . . . . .	$\beta$	$+24^0 \pm 2^0$ (Chf) <sup>1)</sup>	$+100^0 \pm 9^0$	

Herr Dr. *Chen* hatte die Freundlichkeit, 3-Epi-digitoxigenin (V) biologisch an der Katze zu prüfen. Das Präparat war bei intravenöser Infusion in wässrigem Alkohol bis zur Dosierung von 36,76 mg pro kg völlig unwirksam<sup>5)</sup>. Dies ist bemerkenswert, denn Digitoxigenin (I) zeigte bei gleicher Prüfung ein geometrisches Mittel der letalen Dosis von  $0,459 \pm 0,0363$  mg/kg<sup>6)</sup>.

Dem einen von uns (*Ch. T.*) standen Mittel aus den *Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes* zur Verfügung, die ihm die Beteiligung an dieser Arbeit ermöglichten.

### Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze in verwendeter Ausführung bis  $200^0$  etwa  $\pm 2^0$ , darüber etwa  $\pm 3^0$ . Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei  $70^0$  und 0,02 Torr getrocknet, zur Analyse 5 Std. bei 0,01 Torr und  $100^0$  über  $P_2O_5$  mit Einwaage im Schweinchen. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform-Äther, Waschen mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über  $Na_2SO_4$  und Eindampfen. Alle Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode<sup>7)</sup> an alkalifreiem  $Al_2O_3$ <sup>8)</sup> ausgeführt.

3-Epi-digitoxigenin (V). Zu 140 mg Digitoxigenon (IV) (gewonnen aus Digitoxigenin (I) durch Oxydation mit  $CrO_3$ <sup>c)</sup>) vom Smp.  $203-205^0$  in 7 cm<sup>3</sup> 80-proz. wässrigem Dioxan wurde innert 60 Min. eine Lösung von 50 mg  $NaBH_4$  (15facher Überschuss) in

<sup>1)</sup> Exp. Teil dieser Arbeit.

<sup>2)</sup> *C. Dorée & J. A. Gardner*, Soc. **93**, 1625 (1908).

<sup>3)</sup> *H. Grasshof*, Z. physiol. Ch. **225**, 197 (1934).

<sup>4)</sup> *L. Ruzicka & M. W. Goldberg*, Helv. **18**, 670 (1935), fanden  $[\alpha]_D = +43,8^0 \pm 1^0$  (c = 0,20 in Benzol).

<sup>5)</sup> Wir danken Herrn Dr. *K. K. Chen*, Indianapolis, auch hier bestens für die Überlassung seiner Resultate.

<sup>6)</sup> *K. K. Chen*, Ann. Rev. of Physiol. **7**, 677 (1945).

<sup>7)</sup> *T. Reichstein & C. W. Shoppee*, Discussions of the Faraday Soc. **1949**, Nr. 7, 305.

<sup>8)</sup> *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein*, Helv. **27**, 1292, Fussnote 2 (1944), nicht mit Säure gewaschen und reaktiviert bei  $185^0$ .

5 cm<sup>3</sup> 80-proz. Dioxan zugetropft. Dann wurde 6 Std. bei 20° stehengelassen und anschliessend bei 0° mit 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> vorsichtig auf pH = 3 angesäuert, wobei ein Niederschlag entstand. Das Dioxan wurde, unter allmählicher Zugabe von 25 cm<sup>3</sup> Wasser, im Vakuum abdestilliert. Die verbliebene wässrige Lösung wurde siebenmal mit je 50 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt, die Auszüge zweimal mit je 10 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der verbleibende Rückstand (136 mg) wurde in 20 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 500 mg D-Mannit und 20 cm<sup>3</sup> 0,1-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt und die verbleibende saure Lösung fünfmal mit je 50 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt. Die mit je 5 cm<sup>3</sup> Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 135 mg borfreien Rückstand<sup>1)</sup>. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol lieferte 72 mg farblose Prismen, teilweise zu Drusen verwachsen, vom Smp. 274—282°;  $[\alpha]_D^{22} = +26,8^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,3357$  in Methanol).

16,75 mg Subst. zu 4,9896 cm<sup>3</sup>;  $l = 2$  dm;  $\alpha_D^{22} = +0,18^\circ \pm 0,02^\circ$

4,105 mg Subst. gaben 11,052 mg CO<sub>2</sub> und 3,248 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,47 H 8,85%

Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: grünlich (0'), grüngelb (5'), gelb (10'), hellbraun mit blauem Rand (30'), blau (2 Std.). *Raymond*-Reaktion<sup>2)</sup>: positiv (blau-violett).

3-Epi-digitoxigenin-acetat (VI). 133 mg Epi-digitoxigenin (55 mg Kristalle und 63 mg Mutterlaugen aus obigem Versuch, sowie 15 mg Mutterlaugen aus einem Vorversuch) wurden in 5 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 48 Std. bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 170 mg Rohprodukt, das an 5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die Fraktionen Nr. 3—12 (128 mg, eluiert mit Benzol-Chloroform (9:1)), gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther-Petroläther 92 mg Blättchen, Smp. 208—210°;  $[\alpha]_D^{22} = +42,5^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,6906$  in Chloroform).

17,01 mg Subst. zu 1,0061 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{22} = +0,719^\circ \pm 0,02^\circ$

3,966 mg Subst. gaben 10,425 mg CO<sub>2</sub> und 3,069 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 71,73 H 8,66%

Die Mischprobe mit Digitoxigenin-acetat schmolz bei 182—220°. Farbreaktion mit 84-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gleich wie mit 3-Epi-digitoxigenin.

Aus den restlichen Mutterlaugen (69 mg) wurde nach Behandlung mit Reagenz T von *Girard & Sandulesco*<sup>3)</sup> 56 mg ketonfreies Material erhalten, das ein Gemisch von Digitoxigenin-acetat (II) und Epi-digitoxigenin-acetat (VI) darstellte, das sich aber auch nach Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nicht gut trennen liess. Es wurden nur Gemische der beiden Isomeren, die bei 180—200° schmolzen, erhalten.

Digitoxigenin-formiat (III). 8 cm<sup>3</sup> wasserfreie Ameisensäure wurden mit 3,2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gemischt und 6 Std. bei 18° stehengelassen. 60 mg getrocknetes Digitoxigenin (1 Std. H.-V. bei 70°) in 3 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin wurden bei 0° langsam mit obiger Lösung versetzt und zwei Tage bei 18° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 80 mg Rohprodukt. Aus Methanol-Äther 64 mg Prismen, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther und Chloroform-Äther bei 198—201° schmolzen;  $[\alpha]_D^{23} = +18,0^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,7673$  in Chloroform).

7,72 mg Subst. zu 1,0061 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{23} = +0,138^\circ \pm 0,02^\circ$

4,379 mg Subst. gaben 11,490 mg CO<sub>2</sub> und 3,312 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (402,50) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,61 H 8,46%

<sup>1)</sup> Nachweis von Bor nach *F. Feigl*, Quantitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen, S. 340, Leipzig 1938.

<sup>2)</sup> Ausgeführt nach *O. Schindler & T. Reichstein*, *Helv.* **34**, 108 (1951).

<sup>3)</sup> *A. Girard & G. Sandulesco*, *Helv.* **19**, 1095 (1936).

3-Epi-digitoxigenin-formiat (VII). 45 mg getrocknetes 3-Epi-digitoxigenin wurden wie oben formyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 54 mg Rohprodukt. Aus Chloroform-Äther 42 mg Prismen, Smp. 237—239°;  $[\alpha]_D^{21} = +41,7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,249$  in Chloroform).

12,47 mg Subst. zu 1,0061 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{21} = +0,521^\circ \pm 0,02^\circ$

3,922 mg Subst. gaben 10,270 mg CO<sub>2</sub> und 2,980 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (402,50) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,46 H 8,50%

Hydrolyse von 3-Epi-digitoxigenin-acetat (VI). 70 mg Acetat vom Smp. 204—209° wurden in 6 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, 0,3 cm<sup>3</sup> 20-proz. methanolische HCl zugegeben (was eine ca. 1-proz. Lösung ergibt) und die Lösung 18 Std. bei 20° stehengelassen. Unter steter Zugabe von Wasser wurde das Methanol im Vakuum bei 25° entfernt, die verbleibende wässrige Suspension viermal mit je 40 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt, die Auszüge mit Wasser, Sodälösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (64 mg) gab aus Methanol 62 mg Prismen vom Smp. 272—282°;  $[\alpha]_D^{22} = +27,3^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,3657$  in Methanol).

18,25 mg Subst. zu 4,9896 cm<sup>3</sup>;  $l = 2$  dm;  $\alpha_D^{22} = +0,20^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit 3-Epi-digitoxigenin (VI) schmolz gleich.

Hydrolyseversuch von Digitoxigenin-acetat (II). 35 mg Acetat vom Smp. 219—223° wurden wie oben mit 1-proz. methanolischer HCl während 18 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 33 mg Rohprodukt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther-Petroläther 29 mg Kristalle vom Smp. 219—223°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial schmolz gleich.

Hydrolyse von Digitoxigenin-formiat (III). 15 mg Formiat wurden in 2 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 0,33 cm<sup>3</sup> einer Lösung von 7,2% HCl in Methanol (ca. 1-proz. methanolische HCl ergebend) versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung, wie beim Versuch mit Epi-digitoxigenin-acetat beschrieben, gab 15 mg Rohprodukt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther-Petroläther 10 mg Kristalle vom Smp. 240—243°. Die Mischprobe mit Digitoxigenin (I) schmolz gleich.

Spezifische Drehung von 3-Epi-koprostanol-acetat:  $[\alpha]_D^{23} = +47^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,0873$  in Chloroform).

10,94 mg Subst. zu 1,0061 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{23} = +0,51^\circ \pm 0,02^\circ$

Spezifische Drehung von Koprostanol-acetat:  $[\alpha]_D^{26} = +24^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9422$  in Chloroform).

9,48 mg Subst. zu 1,0061 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{26} = +0,227^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt, Basel, (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Die Reduktion von Digitoxigenon (IV) mit NaBH<sub>4</sub> liefert 3-Epi-digitoxigenin (V) in 75-proz. Ausbeute. V wurde durch das Acetat VI und das Formiat VII charakterisiert. VI und VII werden durch 1-proz. methanolische HCl bei 20° vollständig hydrolysiert, während Digitoxigenin-acetat (II) dabei unverändert bleibt. 3-Epi-digitoxigenin (V) zeigte an der Katze keine digitalisartige Wirkung.

Organisch-Chemische Anstalt  
der Universität, Basel.