

122. 14 α , 15 α -Epoxy- $\langle\beta\rangle$ -anhydrodigitoxigenin und 14 β , 15 β -Epoxy- $\langle\beta\rangle$ -anhydrodigitoxigenin

von Peter Hofer, Horst Linde und Kuno Meyer

(3. IV. 62)

Für das Studium von Umlagerungsreaktionen benötigten wir die beiden im Titel genannten Epoxide. An einer ganzen Reihe von Beispielen ist gezeigt worden, dass Δ^{14} -Steroide bei der Einwirkung von Benzopersäure 14 α , 15 α -Epoxide geben¹⁾. Wir haben diese Reaktion zunächst am 3-O-Acetyl- $\langle\beta\rangle$ -anhydrodigitoxigenin (IV)²⁾ als Modell durchgeführt und erhielten in guter Ausbeute das gesuchte 3-O-Acetyl-14 α , 15 α -epoxy- $\langle\beta\rangle$ -anhydrodigitoxigenin (VI)⁴⁾. Durch analoge Umsetzung von $\langle\beta\rangle$ -Anhydrodigitoxigenin (III) selbst liess sich das 14 α , 15 α -Epoxy- $\langle\beta\rangle$ -anhydrodigitoxigenin (V) gewinnen, das bei der Acetylierung VI gab. Der Konstitutionsbeweis für V und VI wurde durch Abbau des letzteren mit KMnO_4 zur 3 β -Acetoxy-14, 15 α -epoxy-5 β , 17 α H-ätiansäure (XI) bzw. zum Methylester XII¹⁾ erbracht.

Die Bereitung des 14 β , 15 β -Epoxids haben wir wiederum zunächst am 3-O-Acetyl- $\langle\beta\rangle$ -anhydrodigitoxigenin (IV) als Modell ausprobiert. IV wurde in Aceton mit einer wässrigen Lösung von N-Bromacetamid bei 20° umgesetzt und das rohe Reaktionsprodukt an Al_2O_3 nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Dabei liess sich in guter Ausbeute das 3-O-Acetyl-14, 15 β -epoxy- $\langle\beta\rangle$ -anhydrodigitoxigenin (VIII) gewinnen⁵⁾. Die analoge Umsetzung von $\langle\beta\rangle$ -Anhydrodigitoxigenin (III) führte in etwas geringerer Ausbeute zum 14 β , 15 β -Epoxy-butenolid VII. Acetylierung von VII gab VIII. Auch hier wurde der Konstitutionsbeweis für VII und VIII durch Abbau des letzteren mit KMnO_4 zur 3 β -Acetoxy-14, 15 β -epoxy-5 β , 14 β , 17 α H-ätiansäure (IX)⁶⁾ bzw. deren Methylester X⁶⁾ erbracht.

Die IR.-Spektren von VI und VIII (in KBr mit CaF_2 -Prisma aufgenommen) weisen u. a. eine Bande bei 2,276 μ und eine Schulter bei 2,20 μ , bzw. 2 Banden bei 2,26 μ und 3,288 μ auf. Die CH-Schwingung des Äthylenoxid-Ringes⁷⁾ bei 14, 15-Epoxy-Steroiden ist zwar nicht immer nachweisbar, aber bei allen positiven Beispielen

¹⁾ Vgl. A. LARDON, H. P. SIGG & T. REICHSTEIN, *Helv.* 42, 1457 (1959).

²⁾ S. SMITH, *J. chem. Soc.* 1935, 1050, hat als erster das aus Digitoxigenin durch verdünnte Säuren sich bildende Anhydroprodukt in 2 einheitliche Substanzen aufteilen können, die er α -Anhydrodigitoxigenin und β -Anhydrodigitoxigenin nannte. Das letztere stellt die Δ^{14} -Verbindung dar³⁾. Der Bezeichnung der hier beschriebenen 14, 15-Epoxy-Steroide, die sich alle vom 3 β -Hydroxy- Δ^{14} -5 β -card-20(22)-enolid ableiten, legen wir der Einfachheit halber den von SMITH gewählten Trivialnamen $\langle\beta\rangle$ -Anhydrodigitoxigenin zugrunde.

³⁾ H. M. E. CARDWELL & S. SMITH, *Soc.* 1954, 2012.

⁴⁾ Diese Verbindung wird in der eben erschienenen Dissertation P. ST. JANIÄK, Basel 1962, beschrieben, worauf uns Herr Prof. T. REICHSTEIN freundlicherweise aufmerksam macht.

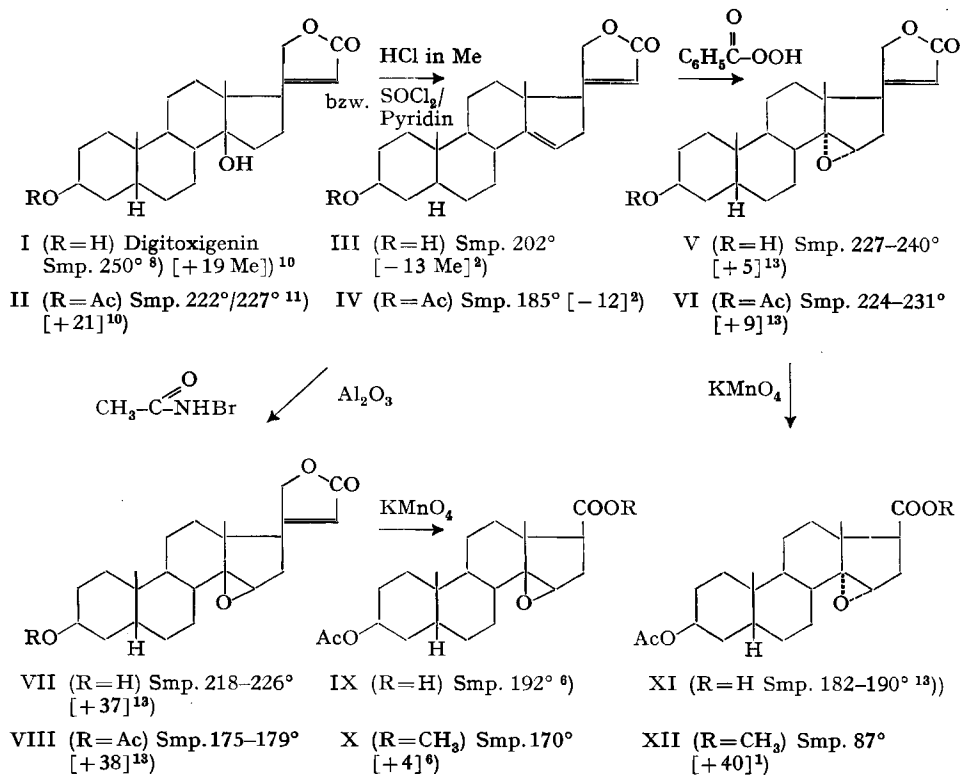
⁵⁾ Im USP. Nr. 2968596 vom 17. Januar 1961 werden die Partialsynthese dieser Verbindung sowie die daraus durch fermentative Entacetylierung bereitete Hydroxyverbindung VII ohne Angabe von physikalischen Daten erwähnt.

⁷⁾ K. MEYER, *Helv.* 35, 2444 (1952).

⁶⁾ H. HENBEST, G. D. MEAKINS, D. NICHOLLS & K. J. TAYLOR, *J. chem. Soc.* 1957, 1459.

len bisher durch eine Bande bei etwa $3,315 \mu$ ermittelt worden⁸⁾. Es ist deshalb unsicher, ob die in der Region von $2,28 \mu$ durch VI und VIII hervorgerufene Bande der CH-Schwingung der Epoxid-Gruppe zuzuordnen ist.

Eine orientierende pharmakologische Prüfung (Ermittlung der positiv inotropen [Herzkraftfördernden] Wirkung am isolierten Vorhof des Meerschweinchens und am Papillarmuskel des Kaninchens) der Hydroxy-Epoxide V und VII ergab bei beiden eine deutliche, allerdings schwache digitalisartige Wirkung⁹⁾.



Ac = CH₃CO-. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- bzw. abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: ohne Bezeichnung = Chloroform, Me = Methanol.

⁸⁾ H. SCHRÖTER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 720 (1958); J. P. RUCKSTUHL & K. MEYER, *Helv.* **41**, 2121 (1958); H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **42**, 807 (1959); P. HOFER, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **43**, 1955 (1960); F. BERNOULLI, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **45**, 240 (1962).

⁹⁾ Diese wurde durch die Herren Dres. A. HÜRLIMANN und H. P. BÄCHTHOLD in den Pharmakologischen Laboratorien der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A. G., Basel, ermittelt. Wir danken den Genannten besten für die Ausführung dieser pharmakologischen Prüfung.

¹⁰⁾ A. WINDAUS & G. STEIN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **61**, 2436 (1928).

¹¹⁾ K. MEYER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **30**, 1508 (1947).

¹²⁾ S. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **32**, 939 (1949).

¹³⁾ Siehe Exp. Teil.

Experimentelles. – Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert, Fehlergrenze bis $200^\circ \pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$.

« β »-Anhydrodigitoxigenin (III). 2 g Digitoxigenin vom Smp. 252–257° wurden in 70 ml Methanol gelöst, mit 4 ml 35-proz. HCl versetzt und 2 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht. Nach Verjagen des Methanols im Vakuum wurde mit Chloroform extrahiert, dieses mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand gab nach dem Aufnehmen in Aceton und Konzentrieren der Lösung Kristalle, die zunächst bei 182–192° schmolzen. Nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton-Äther Smp. 195–199°; $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,5$ in Methanol¹⁴). Durch Chromatographie an Al_2O_3 lässt sich das « α »-Anhydrodigitoxigenin nur unvollständig von III abtrennen. Es gelingt lediglich, dieses in den letzten Fraktionen anzureichern, wodurch die ersten Fraktionen weitgehend einheitliches III enthalten. Die Ausbeuten an III (vom Smp. 195–199°) betragen in beiden Fällen nur etwa 45%.

3-O-Acetyl-14 α ,15 α -epoxy-« β »-anhydrodigitoxigenin (VI) aus IV. 1,8 g IV vom Smp. 180–182° (durch Einwirkung von SOCl_2 auf II in Pyridin bereitet¹⁵) wurden in 20 ml Chloroform gelöst, mit 22 ml Benzopersäurelösung (60 mg/ml) versetzt und 15 Std. bei $+3^\circ$ stehengelassen. Nach Zufügen von 150 ml Äther wurde mit Wasser, verd. NaOH und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand, aus Aceton kristallisiert, ergab 1,24 g Prismen vom Smp. 187–207° und noch 188 mg vom Smp. 193–197°. Umlösen aus Methanol gab feine Nadeln vom Smp. 224–231°; $[\alpha]_D^{25} = +9,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,18$ in Chloroform). UV.-Spektrum (in Äthylalkohol): λ_{max} 217 m μ , $\log \epsilon = 4,17$. IR.-Spektrum; siehe Theoret. Teil.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27 O 19,30% Gef. C 72,48 H 8,22 O 19,52%

14 α ,15 α -Epoxy-« β »-anhydrodigitoxigenin (V) aus III. 790 mg « β »-Anhydrodigitoxigenin (III) vom Smp. 195–199° wurden in 10 ml Chloroform gelöst, mit 14 ml Benzopersäurelösung (41 mg/ml) versetzt. Nach 16 Std. Stehen bei $+3^\circ$ wurde wie für VI aufgearbeitet. Das Rohprodukt gab aus Aceton 390 mg Kristalle von V vom Smp. 216–227° und weitere 33 mg Plättchen vom Smp. 151–162°. Die 390 mg von V wurden aus Aceton umkristallisiert: 200 mg prismatische Nadeln vom Smp. 227–240°. Die Mutterlaugenrückstände wurden vereinigt und an 30 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform-(9:1) bis -(3:7) eluierte Substanz gab aus Aceton noch 340 mg V vom Smp. 227–240°. Somit wurden total 540 mg V vom Smp. 227–240° erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +5,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,13$ in Chloroform). Eine Probe von V wurde in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Die nach üblicher Aufarbeitung erhaltene rohe Acetylverbindung gab aus Methanol prismatische Nadeln vom Smp. 224–231°; Misch-Smp. mit VI: 223–231°.

KMnO₄-Abbau von VI in Aceton: 3 β -Acetoxy-14,15 α -epoxy-5 β ,17 α H-Ätiansäure (XI) und Methylester XII. 170 mg VI vom Smp. 216–227° wurden in 10 ml Aceton gelöst, während 2 Std. unter ständigem Schütteln allmählich mit total 350 mg fein gepulvertem KMnO₄ versetzt und hierauf noch weitere 2 $\frac{1}{3}$ Std. geschüttelt. Nach Verdampfen des Acetons im Vakuum wurde der Rückstand fein pulverisiert und im Scheidetrichter zwischen verd. H₂SO₄-Wasser-(1:5) und Chloroform verteilt. Die Chloroformauszüge wurden einmal mit Wasser gewaschen, im Vakuum konzentriert, mit der vierfachen Menge Äther versetzt, filtriert und im Scheidetrichter mit Na_2CO_3 -Lösung in neutrale (35 mg) und saure (110 mg) Anteile zerlegt. Die rohe Säure gab aus Methanol-Wasser 67 mg Plättchen vom Smp. 182–190°; nach dem Umlösen aus Äther-Pentan Smp. 176–184°. Kristalle und Mutterlaugenrückstände wurden in wenig Methanol gelöst, mit ätherischer Diazomethanlösung verestert und hierauf an Al_2O_3 chromatographiert. Das mit Petroläther-Benzol-(1:2), -(1:3) und reinem Benzol eluierte Material (40 mg) gab aus Methanol-Wasser 25 mg Nadeln vom Smp. 86–90°; $[\alpha]_D^{25} = +44,6^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform¹⁶); Misch-Smp. mit authentischem Material ohne Depression.

3-O-Acetyl-14 β ,15 β -epoxy-« β »-anhydrodigitoxigenin (VIII) aus IV. 1,01 g IV vom Smp. 181–184° wurden in 50 ml Aceton gelöst, mit der Lösung von 800 mg frisch umkristallisiertem N-Bromacetamid in 13 ml Wasser versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Zugabe von 15 ml

¹⁴) SMITH²) gibt für « α »-Anhydrodigitoxigenin an: Smp. 234°, $[\alpha]_D = +39^\circ$ (in Methanol) und für « β »-Anhydrodigitoxigenin Smp. 202°, $[\alpha]_D = -13^\circ$ (in Methanol).

¹⁵) Zur Methodik vgl. M. ZINGG & K. MEYER, Helv. 43, 145 (1960); siehe ebenda auch Fussnote ²²).

¹⁶) REICHSTEIN & Mitarb.¹) fanden: $[\alpha]_D = +39,6^\circ$ (in Chloroform).

Wasser wurde das Aceton im Vakuum entfernt. Die Aufarbeitung (Ausschüttlung mit Chloroform etc.) ergab 1,20 g Rohprodukt, das an 35 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Petroläther-Benzol (1:3) bis Benzol-Chloroform-(3:7) eluierten total 794 mg Substanz. Aus wenig Aceton resultierten auf Zusatz von Äther 715 mg prismatische Plättchen von VIII, die nach dem Umlösen bei 171–176° schmolzen. Durch wiederholtes Umkristallisieren liess sich der Smp. bis 175–179° hinauf-treiben. $[\alpha]_D^{25} = +37,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,06$ in Chloroform). IR.-Spektrum: siehe Theoret. Teil.

14 β ,15 β -Epoxy- β -anhydrodigitoxigenin (VII) aus III. 360 mg β -Anhydrodigitoxigenin vom Smp. 190–197° wurden in 15 ml Aceton gelöst, mit der Lösung von 250 mg N-Bromacetamid in 4 ml Wasser versetzt und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde das Aceton im Vakuum entfernt. Die Aufarbeitung (Ausschüttlung mit Chloroform etc.) gab 440 mg Rohprodukt, das an 15 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Benzol-Chloroform-(19:1) bis -(3:2) eluierten 214 mg Substanz. Aus Aceton-Äther 176 mg Prismen von VII; nach dem Umlösen Smp. 218–226°; $[\alpha]_D^{25} = +37,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,32$ in Chloroform). Acetylierung einer Probe in Pyridin-Acetanhydrid gab den oben beschriebenen Ester VIII.

KMnO_4 -Abbau von VIII in Aceton, 3 β -Acetoxy-14,15 β -epoxy-5 β ,14 β ,17 α H-Ätiansäure (IX) und Methyl ester X. 170 mg VIII vom Smp. 171–176° wurden wie bei VI beschrieben mit KMnO_4 in Aceton abgebaut. Es wurden 35 mg neutrale Anteile und 109 mg rohe Säure erhalten. Letztere gab aus Äther-Pentan 46 mg Prismen (= IX)¹⁷⁾. Diese wurden mit ätherischer Diazomethan-lösung verestert. Aus Aceton-Äther Prismen von X vom Smp. 165–168°; Misch-Smp. mit authentischem Ester X¹⁷⁾ (Smp. 167–170°): 166–170°.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Bereitung der beiden an C-14/C-15 epimeren Epoxide des β -Anhydrodigitoxigenins und der Abbau ihrer Acetylverbindungen zu bekannten Ätiansäurederivaten wird beschrieben.

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

¹⁷⁾ K. MEYER, *Helv.* 35, 2444 (1952); vgl. auch H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* 42, 807 (1959).

123. Zur Kenntnis der Reaktivität polycyclischer Chinone

2. Mitteilung

von H. Hopff und H. R. Schweizer¹⁾

(7. III. 62)

Berechnungen an polycyclischen Chinonen und ihre Anwendung

Das bereits in der ersten Mitteilung²⁾ diskutierte und angewandte Verfahren zur Berechnung der Lokalisierungsenergien von Chinonen wird im folgenden auf eine grössere Anzahl mehrkerniger Chinone ausgedehnt, über deren chemisches Verhalten teilweise nur spärliche experimentelle Unterlagen vorliegen.

I. Benzanthrachinone, Tetracen-5, 11-diachinon und Pentacen-5, 7, 12, 14-dichinon

In der Tabelle I sind die berechneten Lokalisierungsenergien des 1,2-Benzanthrachinons (I), 1,2;5,6- (II) und 1,2;7,8-Dibenzanthrachinons (III), Tetracen-5,12-chinons (IV), Tetracen-5,11-diachinons (V), Pentacen-6,13-chinons (VI) und Penta-

¹⁾ Jetzige Adresse: EASTMAN RESEARCH AG., Zürich 9.

²⁾ H. HOPFF & H. R. SCHWEIZER, *Helv.* 45, 312 (1962).