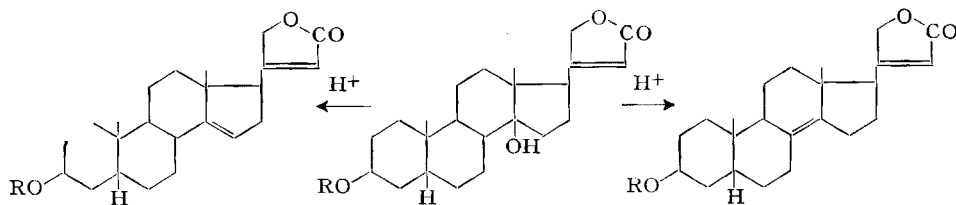


134. Zur Kenntnis des 14-Desoxy-14 α H-digitoxigenins¹⁾

von Emil Hauser, Horst Linde und Kuno Meyer

(16. III. 66)

Im Jahre 1961 berichteten BROWN & WRIGHT [1], dass sie die C-14-Doppelbindung im O-Acetyl- β -anhydrodigitoxigenin [2] [3] unter Verwendung von Palladium-Kohle (5-proz.) in Äthanol selektiv hydrieren und dabei das «14-Deoxydigitoxigenin



1 R = H β -Anhydrodigitoxigenin

F. 202° (-13 Me) [2] (-11) [6]

F. 201-203° [5]

2 R = Ac F. 185° (-18) [2]

[6] [13]

3 R = H Digitoxigenin

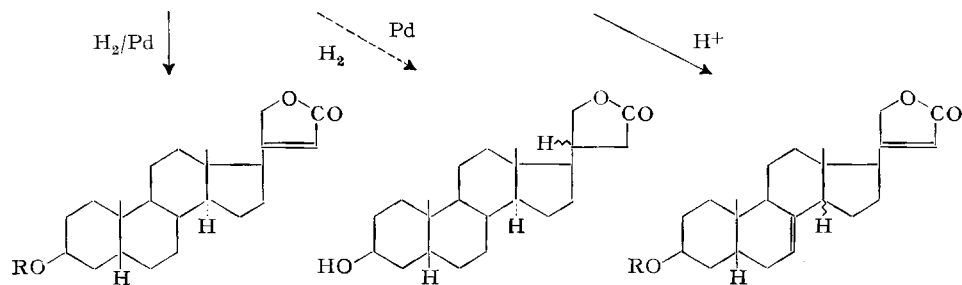
F. 252° (+17 Me) [7]

4 R = Ac F. 218° (+18) [8]

5 R = H α -Anhydrodigitoxigenin

F. 234° (+39 Me) [2] [9] [10] (+44) [11] [12]

6 R = Ac F. 144° [2], F. 177-179° (+41) [11] [12]



7 R = H

F. 224-225° (+15) [4]

F. 226-228° (+8) [5]

8 R = Ac

F. 176-178° (+18) [1]

F. 195-197° (+12) [5]

9 F. 167-168° (+25 Me)

[13] [7]

F. 161-164° [5]

10 R = H F. 141-145° (+111) [11] [14]

11 R = Ac F. 118-120° (+115) [11] [14]

Ac = CH_3CO -. Die Zahlen in runden Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht an; ohne nähere Bezeichnung in Chloroform, Me = in Methanol.

¹⁾ Diesem Butenolid mit *trans*-verknüpften Ringen C und D lässt sich keine chemische Bezeichnung auf der Basis der IUPAC-Regeln geben, da die Trivialnamen Cardanolid oder Card-20(22)-enolid als Grundbezeichnung für die digitaloiden Fünfring-Lactone *a priori* nur verwendbar sind, wenn die Ringe C und D in *cis*-Verknüpfung vorliegen.

acetate» vom Smp. 176–178° und $[\alpha]_D = +18,4^\circ$ (in Chloroform) erhalten konnten. Vor kurzem hat WADA [4] die analoge Hydrierung des β -Anhydrodigitoxigenins beschrieben, wobei «14-Deoxydigitoxigenin» vom Smp. 224–225° und $[\alpha]_D = +15,2^\circ$ (in Chloroform) gebildet wurde. Seine Struktur entsprechend Formel 7 ist durch Synthese bewiesen [4].

Da wir für Versuchszwecke eine grössere Menge des im Titel genannten Butenolids benötigten, haben wir die beschriebene selektive Hydrierung sowohl mit β -Anhydrodigitoxigenin als auch seiner O-Acetyl-Verbindung 2 nachzuarbeiten versucht, erhielten aber stets uneinheitliche Hydrierungsprodukte. Mit einem älteren Original-Katalysator von WADA [4]²⁾ liess sich dessen Hydrierungsergebnis nicht reproduzieren. Wir haben deshalb diese selektive Hydrierung von β -Anhydrodigitoxigenin (1) etwas eingehender untersucht und geben im folgenden ein Verfahren an, das zwar umständlicher als das in der Literatur beschriebene ist, aber mit Sicherheit zu völlig einheitlichem 14-Desoxy-14 α H-digitoxigenin (7) führt.

Digitoxigenin (3) wurde durch Erhitzen mit 2-proz. HCl-Lösung (in Methanol-Wasser) in das Gemisch der Anhydrodigitoxigenine übergeführt. SMITH [2] hatte daraus die beiden Hauptanhydroprodukte – β -Anhydrodigitoxigenin (1) und α -Anhydrodigitoxigenin (5) – durch fraktionierte Kristallisation isoliert³⁾. Unser rohes Anhydroprodukt bestand zu etwa 65% aus β -Anhydrodigitoxigenin⁴⁾ und zu etwa 20% aus α -Anhydrodigitoxigenin. Im Dünnschichtchromatogramm (DC) auf mit AgNO₃ imprägniertem Silicagel [15] liessen sich ausserdem noch in kleiner Menge 3 weitere Reaktionsprodukte nachweisen, wovon das eine denselben Rf-Wert wie das δ -Anhydrodigitoxigenin (10) [11] (vermutlich die $\Delta^{8(9)}$ -Verbindung [14]) aufwies⁴⁾. Da das von SMITH [2] angegebene Verfahren der Trennung der isomeren Anhydrogenine zeitraubend und verlustreich ist, haben wir diese direkt durch Chromatographie an einer mit AgNO₃ imprägnierten Silicagel-Säule [16] aufgetrennt und erhielten so auf relativ einfache und sichere Weise sowohl das β -Isomere 1 als auch das α -Isomere 5 völlig rein.

Zur selektiven Absättigung der C-14-Doppelbindung in 1 wurde jeweils so lange hydriert, bis (nach DC) noch etwa 30% unverändertes 1 vorhanden waren. Hierauf wurde das rohe Hydrierungsprodukt nach üblicher Aufarbeitung direkt an einer mit AgNO₃ imprägnierten SiO₂-Säule chromatographiert. Dabei liessen sich die hydrierten Anteile leicht von der Δ^{14} -Verbindung 1 abtrennen. Das Hydrierungsprodukt selbst war aber nach DC (auf Silicagel ohne AgNO₃) nicht einheitlich und stets von dem etwas weniger polaren Tetrahydrodigitoxigenin (9) begleitet⁵⁾. Durch Chromatographie an SiO₂ konnte 9 abgetrennt werden, was zu völlig reinem 14-Desoxy-14 α H-digitoxigenin 7 führte. Dieses sowie seine O-Acetylverbindung 8 stimmten sowohl im

²⁾ Wir danken Herrn Dr. T. WADA, SHIONOGI RESEARCH LABORATORY, SHIONOGI & Co., Ltd., Osaka (Japan), bestens für die Überlassung einer Probe dieses Produktes sowie von Substanzproben von 7 und 8.

³⁾ Je nach den Versuchsbedingungen scheint das Gemisch der Anhydroprodukte mehr β - oder mehr α -Anhydrodigitoxigenin zu enthalten. Zur Bereitung des letzteren siehe [5].

⁴⁾ Herrn Prof. T. REICHSTEIN danken wir bestens für die Überlassung von Substanzproben.

⁵⁾ Im Unterschied zu der mit AgNO₃ imprägnierten Schicht lässt sich auf Silicagel allein das Tetrahydroprodukt leicht vom gesuchten Dihydroprodukt 7 unterscheiden, während 1 hier denselben Rf-Wert wie 7 aufweist.

Smp. als auch im dünn-schichtchromatographischen Verhalten völlig mit den entsprechenden authentischen Substanzen überein²⁾ 6).

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

Abkürzungen: Ae = Diäthyläther, ActOAc = Essigsäure-äthylester, An = Aceton, Chf = Chloroform, DC = Dünn-schichtchromatographie, Fr. = Fraktionen, Me = Methanol, Pā = Petroläther (Sdp. 50–60°), W = Wasser.

Bereitung der Silicagel-AgNO₃-DC-Plättchen. 25 saubere Objektträger werden nach Anbringen eines Tröpfchens W auf der Unterseite satt neben- und hintereinander auf eine Glasplatte gelegt, die auf zwei Seiten in einer U-förmigen Metallschiene von 1 mm Wandstärke steckt. Hierauf werden 10 g Kieselgel für DC «Camag D 5» in einer Lösung von 2 g AgNO₃ in 25 ml W 30 Sek. kräftig geschüttelt und die so erhaltene Suspension über die Objektträger gegossen. Man verstreicht die Suspension gleichmässig, indem man mit der Kante einer Glasplatte über die Metallschienen hinwegfährt. Die Trocknung hat im Dunkeln bei etwa 20° zu erfolgen. Eine Aktivierung ist nicht nötig.

Bereitung des mit AgNO₃ imprägnierten SiO₂ zur Säulenchromatographie. 100 g SiO₂ «MERCK» von 0,05–0,20 mm Korngrösse werden in einer dunklen Flasche in kleinen Portionen mit einer Lösung von 10 g AgNO₃ in 10 ml W versetzt und jeweils kräftig durchgeschüttelt. Man lässt vor der Verwendung unter Lichtausschluss und verschlossen noch 16 Std. bei 20° stehen. Die Bereitung der Säule geschieht in üblicher Weise (durch Einfüllen als Suspension). Das gefüllte Chromatographierohr ist mit einer Aluminiumfolie zu umwickeln.

α-Anhydrodigitoxigenin (5) und β-Anhydrodigitoxigenin (1). Eine Lösung von 2,5 g 3 vom Smp. 249–256° in 85 ml Me wurde mit 5 ml 35-proz. HCl versetzt, 2 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht, hierauf im Vakuum vom Me befreit, die wässrige Phase mit Chf extrahiert, dieses mit W neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum verdampft: Rückstand 2,38 g. Im DC [Kieselgel/AgNO₃, System Chf-Me-(99:1)] fünf Flecke. Reihenfolge entsprechend zunehmender Polarität: sehr kleiner Fleck = unbekannte Substanz; zweitgrösster Fleck = α-Anhydrodigitoxigenin 5; kleiner Fleck = δ-Anhydrodigitoxigenin (10); grösster Fleck = β-Anhydrodigitoxigenin (1); kleiner Fleck = unbekannte Substanz. – Trennung der Anhydrodigitoxigenine: 545 mg Rohprodukt wurden in Chf gelöst und über eine SiO₂-AgNO₃-Säule von 120 g chromatographiert (Fr.-Sammeler, Elution mit reinem Chf, Fr. zu 5 ml pro 20 Min.). Die ersten 85 Fr. lieferten nichts. Die Fr. 86–88 enthielten 6 mg gelbe Substanz (verworfen). Die Fr. 89 und 90 lieferten 106 mg rohes 5; aus Me-An 80 mg prismatische Nadeln vom Smp. 230–233°, nach DC (Kieselgel/AgNO₃) rein. Aus den Fr. 91 und 92 wurden 25 mg Substanz erhalten: nach DC (Kieselgel/AgNO₃) δ-Anhydrodigitoxigenin (10) mit 5 verunreinigt⁷⁾. Die Fr. 92–105 enthielten reines 1 und gaben rund 400 mg Rückstand. Aus An-Ae 370 mg grobe Prismen vom Smp. 201–203°.

1,4-Desoxy-14αH-digitoxigenin (7) und Tetrahydroanhydrodigitoxigenin (9). 1,125 g 1 vom Smp. 201–203° wurden in 90 ml Eisessig gelöst, mit 1 g 10-proz. Pd-BaSO₄-Katalysator versetzt und 3½ Std. in der Schüttelbirne hydriert. Nach dieser Zeit waren nach DC [Kieselgel/AgNO₃, System Chf-Me-(99:1)] noch etwa 30% unverändertes 1 im Reaktionsgemisch enthalten. Nach Abtrennen vom Katalysator wurde der Eisessig im Vakuum entfernt und der Rückstand in 2 Portionen jeweils über eine Säule von 120 g SiO₂-AgNO₃ wie oben chromatographiert. Die ersten substanzführenden Eluate (mit reinem Chf) enthielten das Tetrahydroprodukt 9, das nach DC [Silicagel ohne AgNO₃, System ActOAc-(7:3)] noch etwas 7 aufwies. Die späteren Fr. enthielten etwa 60–70% des eingesetzten Substanzgemisches, (nach DC einheitliches 7). Die nachfolgenden Eluate gaben nach dem Verdampfen ein Gemisch von 7 und 1. Zum Schluss wurde reine Anhydroverbindung 1 eluiert. Aus An liess sich 7 in dicken Nadeln kristallisieren (535 mg). Smp. 226–228°, Misch-Smp. mit authentischem 7²⁾ ohne Depression; $[\alpha]_D^{25} = +8,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,3$ in

6) Für 7 fanden wir eine etwas geringere spez. Drehung als WADA [4], hingegen für 8 einen wesentlich höheren Smp., als er von BROWN & WRIGHT [1] angegeben wurde.

7) Reines 5 lässt sich aus Gemischen von 5 und 10 durch fraktionierte Kristallisation aus Me-An in den ersten Kristallisaten abscheiden.

Chf). Die das Tetrahydroderivat **9** enthaltenden Fr.-Rückstände der beiden obigen SiO_2 - AgNO_3 -Chromatographien wurden vereinigt (300 mg) und an 110 g SiO_2 «МЕРСК» chromatographiert (Fr.-Sammler, Elution mit AcOAc-Pä -(7:3), Fr. zu 8 ml pro $\frac{1}{2}$ Std.). Aus den ersten 26 Fr. konnten 54 mg **9** gewonnen werden. Aus An-Ae 45 mg feine Nadelchen vom Smp. 161–164°. Die Fr. 27–28 enthielten **9** und **7**. Aus den Eindampfrückständen der Fr. 29–41 liessen sich noch 100 mg reines **7** gewinnen. Aus dem Hydrierungsansatz von 1,125 g **1** konnten somit u. a. 635 mg reines **7** erhalten werden.

O-Acetyl-14-desoxy-14 α H-digitoxigenin **8**. Acetylierung von 28 mg **7**, Smp. 226–228°, in Acetanhydrid-Pyridin gab 35 mg rohe Acetylverbindung **8**. Aus An 25 mg feine Prismen vom Smp. 195–197°; Misch-Smp. mit authentischem **8**²) ohne Depression; $[\alpha]_D^{25} = +12^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,2$ in Chf).

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein reproduzierbares Verfahren zur Bereitung von reinem 14-Desoxy-14 α H-digitoxigenin aus β -Anhydrodigitoxigenin beschrieben.

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. T. BROWN & S. E. WRIGHT, J. Pharmacy & Pharmacol. *13*, 262 (1961).
- [2] S. SMITH, J. chem. Soc. *1935*, 1050.
- [3] F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, Helv. *28*, 1472 (1945).
- [4] T. WADA, Chem. pharmaceut. Bull. (Japan) *13*, 312 (1965).
- [5] Exper. Teil dieser Arbeit.
- [6] H. HELFENBERGER & T. REICHSTEIN, Helv. *31*, 1470 (1948).
- [7] A. WINDAUS & G. STEIN, Ber. deutsch. chem. Ges. *61*, 2436 (1928).
- [8] S. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, Helv. *32*, 939 (1949).
- [9] W. A. JACOBS & R. C. ELDERFIELD, J. biol. Chemistry *113*, 611 (1936).
- [10] H. M. E. CARDWELL & S. SMITH, J. chem. Soc. *1954*, 2012.
- [11] A. RHEINER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, Helv. *35*, 687 (1952).
- [12] P. ST. JANIAC, EK. WEISS, J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. *46*, 374 (1963).
- [13] A. WINDAUS & C. FREESE, Ber. deutsch. chem. Ges. *58*, 2503 (1925).
- [14] Dissertation P. ST. JANIAC, Basel 1962.
- [15] L. J. MORRIS, Chemistry & Ind. *1962*, 1238.
- [16] B. DE VRIES, Chemistry & Ind. *1962*, 1049; J. Amer. Oil Chem. Soc. *40*, 184 (1963).

135. Die Neutrallipide aus Hirnen von Früh- und Neugeburten

von Peter Lesch, Sylvia Meier und Karl Bernhard

(23. III. 66)

Zahlreiche Organe werden mit zunehmendem Alter wasserärmer und erfahren Änderungen ihres Lipid- und Proteinbestandes. Das gilt auch für das Hirn, dessen Wassergehalt schon im ersten Dezenium abnimmt, während der Lipidanteil ansteigt [1].

In Fortsetzung unserer Untersuchungen [2] über die Lipide des menschlichen Hirns haben wir sieben Organe von Neugeburten und acht Organe von Frühgeburten untersucht. Letztere kamen alle nach 7–8 Monaten zur Welt und starben im Verlauf von 1–2 Tagen infolge Lebensschwäche, Aspirations-Bronchopneumonien usw. Keines der