

## 21. 2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 19-Triacetoxy-14 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -card-20:22-enolid: Teilsynthese

### Zusätzlicher Beweis für die Struktur des Calotropagenins

Glykoside und Aglykone, 324. Mitteilung<sup>1)</sup>

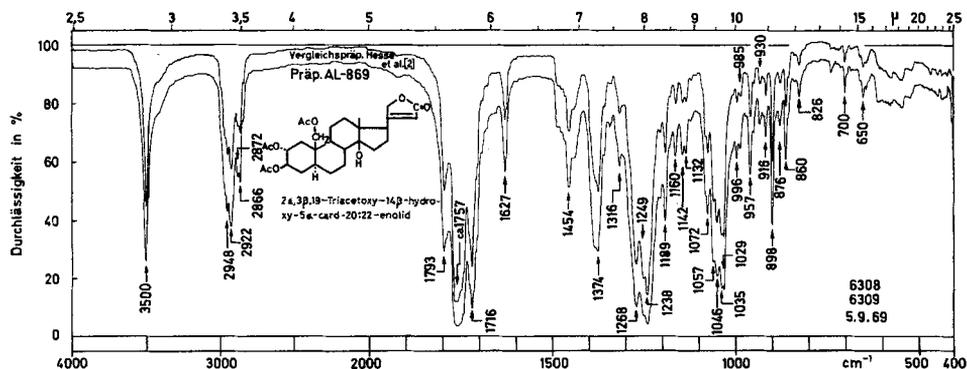
von **A. Lardon, K. Stöckel** und **T. Reichstein**

Institut für organische Chemie der Universität Basel

(20. XII. 69)

*Summary.* Coroglaucigenin, which is known to be a 3 $\beta$ , 14 $\beta$ , 19-trihydroxy-5 $\alpha$ -card-20:22-enolid, was transformed into 2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 19-triacetoxy-14 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -card-20:22-enolid. The latter was identical with the known tri-O-acetyl-19-dihydro-calotropagenin. The structure of calotropagenin (**1**) is thus established through an independent way.

Für das schon lange bekannte Calotropagenin [2] [3] ist kürzlich die Struktur **1** abgeleitet worden [4] [5] [6]. Sie konnte durch Teilsynthese des 20:22-Dihydrogomphegenins [4] und die Identifizierung dieses und einiger anderer Stoffe mit Abbauprodukten des Calotropagenins bewiesen werden, die schon früher [7b] erhalten, deren Struktur aber damals nicht ermittelt worden war. Wegen der teilweise sehr geringen Ausbeuten, die dieser Abbau [7b] geliefert hatte, wurde gleichzeitig noch ein zweiter Weg beschritten, um die Struktur des Calotropagenins **1** unabhängig von den früheren Resultaten sicherzustellen.



IR.-Absorptionsspektrum von 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 19-Triacetoxy-14 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -card-20:22-enolid (**4**)

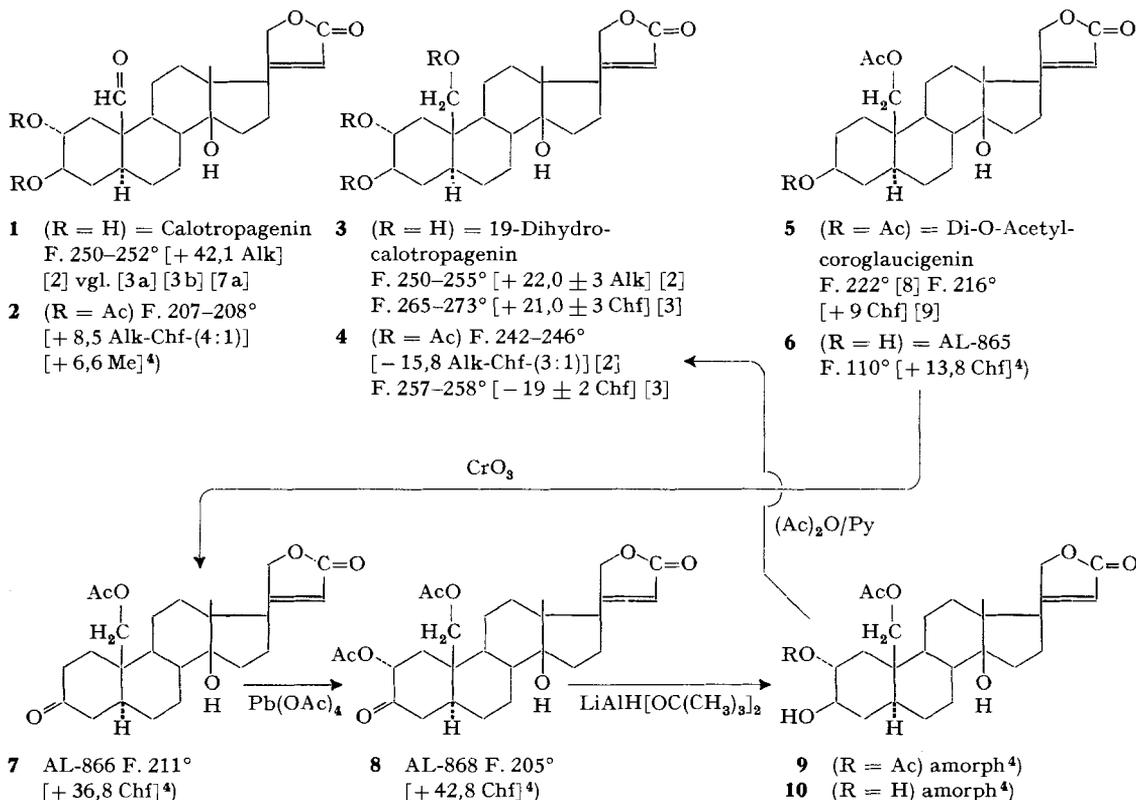
Obere Kurve: 0,7 mg authentisches Tri-O-acetyl-19-dihydro-calotropagenin aus Calotropagenin (**1**) fest in ca. 300 mg KBr. Untere Kurve: 0,95 mg Präp. AL-869, teilsynthetisch aus Di-O-acetylcoroglaucigenin (**5**), in ca. 300 mg KBr<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> 323. Mitteilung vgl. *Sierp, Stöcklin & Reichstein* [1].

<sup>2)</sup> Wir danken Herrn Prof. *G. Hesse*, Erlangen, auch hier bestens für die Überlassung der Originalpräparate [2] von Calotropagenin, 19-Dihydrocalotropagenin und Tri-O-acetyl-19-dihydro-calotropagenin.

<sup>3)</sup> Aufgenommen von Herrn *K. Aegerter* auf einem *Perkin-Elmer*-IR.-Gitter-Spektrophotometer Modell 125.

Wir gingen vom bekannten Di-O-acetyl-coroglaucigenin (**5**) [8] aus, dessen Struktur gesichert ist [9]. Bei partieller Verseifung mit  $\text{KHCO}_3$  in wässrigem Methanol [10] wird die äquatoriale  $\beta$ -Acetoxygruppe bevorzugt gespalten, es entsteht das krist. 19-Mono-O-acylderivat **6**, dessen Struktur aus der folgenden Reaktion hervorgeht. Bei Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  in Eisessig wird das krist. Keton **7** erhalten. Ein 3-Mono-O-acetyl-coroglaucigenin hätte aber vorwiegend die 19-Säure liefern müssen. Acetoxylierung des Ketons **7** mit  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  nach *Dimroth & Schweizer* [11] unter den früher genannten Bedingungen [12] [4] lieferte das krist.  $2\alpha$ -Acetoxyketon **8**. Es ist bekannt [13], dass bei dieser Reaktion im  $5\alpha$ -Cholestanon-3- (und anderen 3-Oxo- $5\alpha$ -steroiden) die äquatoriale  $2\alpha$ -Acetoxygruppe eingeführt wird. Reduktion des Acetoxyketons **8** mit  $\text{LiAl}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_2$  [14] lieferte ein amorphes Produkt, das zur Hauptsache das 2,19-Di-O-acetylderivat **9** enthielt, das aber nach Dünnschichtchromatogramm nicht ganz einheitlich war. Zur Reinigung wurde es, wie in analogem früheren Fall [4], mit  $\text{KHCO}_3$  in wässrigem Methanol zum Diol **10** verseift, das nach chromatographischer Reinigung zwar auch nur amorph, aber nach Dünnschichtchromatographie einheitlich erhalten werden konnte. Acetylierung mit  $(\text{Ac})_2\text{O}$  in Pyridin lieferte



Ac =  $\text{CH}_3\text{CO}-$ . Die Zahlen in langen eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den vermerkten Lösungsmitteln an.

<sup>4)</sup> Experimenteller Teil dieser Arbeit.

das krist. Tri-O-acetylderivat **4**. Dieses Präparat war nach Smp., Misch-Smp., Drehung, IR.-Spektrum (vgl. Figur) und Laufstrecke im Dünnschichtchromatogramm identisch mit Tri-O-acetyl-19-dihydro-calotropagenin, das sowohl *Hesse et al.* [2] wie *Hassal & Reyle* [3] durch Reduktion von Calotropagenin (**1**) mit  $\text{NaBH}_4$  und anschließende Acetylierung erhalten hatten. Mit dieser Teilsynthese ist die Struktur des Calotropagenins (**1**) auf einem zweiten Weg sichergestellt.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds* für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

**Experimentelles.** – *Allgemeines.* Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Zur Bestimmung der Drehung diente ein *Perkin-Elmer* Polarimeter Modell 144. Zur Chromatographie wurde Kieselgel *Merck*, 0,05–0,20 mm Korngrösse verwendet. Abkürzungen: AcOH = Eisessig,  $(\text{Ac})_2\text{O}$  = Acetanhydrid, Ae = Diäthyläther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, DC. = Dünnschichtchromatographie und Dünnschichtchromatogramm(e), Di = Dioxan, Eg = Äthylacetat, Fmd = Formamid, Fr. = Fraktion(en), Me = Methanol, iPr = Isopropanol, PC. = Papierchromatographie und Papierchromatogramm(e), Pn = Pentan, Py = Pyridin, Thf = Tetrahydrofuran, W = Wasser.

*2,3-Di-O-acetylcalotropagenin (2)* bereitet aus Calotropagenin-Originalpräparat *Hesse et al.*<sup>2)</sup> Nach Chromatographie an  $\text{SiO}_2$  mit Eg-Cy-(3:2) aus An-Pn farblose Nadeln, nach DC. (obiges System) einheitlich. Smp. 210–235° (Zers., Gelbfärbung),  $[\alpha]_D^{23} = +6,6^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,3$  in Me) und  $[\alpha]_D^{23} = +3,0^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,264$  in Chf). Dieses Material diente zum NMR.-Spektrum (p. 2284 in [6]) aus dem hervorgeht, dass der Stoff eine freie Aldehydgruppe enthält.

*19-Mono-O-acetylcoroglaucigenin (6)*. Eine Lösung von 96 mg Di-O-acetylcoroglaucigenin (**5**) vom Smp. 214–215° in 25 ml Me gelöst wurde mit der Lösung von 400 mg  $\text{KHCO}_3$  in 15 ml W versetzt und 3 Tage bei 35° stengelassen. Nach Zusatz von W wurde das Me im Vakuum entfernt und die wässrige Suspension mit Chf-Alk-(9:1) ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 85 mg farbloses Rohprodukt, das an 4 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Wölm, neutral) chromatographiert wurde. Die mit Chf-Ae eluierten Anteile (32 mg) bestanden aus rohem Ausgangsmaterial **6**. Die mit reinem Chf eluierten Fr. (47 mg) gaben aus An-Ae 35 mg Präp. AL-865 in farblosen feinen Nadeln, die als Hydrat bei 110–115° schmolzen,  $[\alpha]_D^{17} = +13,8^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,942$  in Chf). Die Substanz wurde vor der Analyse bei ca. 120° und 0,01 Torr kurz geschmolzen und anschließend verbrannt.

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$  (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,00 H 8,17%

*3-Oxo-19-acetoxy-14 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -card-20:22-enolid (7)*. Eine Lösung von 63 mg rohem **6** in 0,2 ml AcOH wurde mit 1,4 ml 2-proz.  $\text{CrO}_3$ -AcOH-Lösung versetzt. Nach 6 Std. Stehen bei 20° worauf noch etwas  $\text{CrO}_3$  nachweisbar war, wurde im Vakuum eingeeengt, mit W versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Die mit verdünnter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  Sodalösung und W gewaschenen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 55 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 42 mg Präp. AL-866 in farblosen Nadeln, Smp. 211–214°,  $[\alpha]_D^{25} = +36,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,546$  in Chf). Zur Analyse wurde bei 100°/0,01 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_8$  (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,13 H 7,92%

*2 $\alpha$ ,19-Diacetoxy-3-oxo-14-hydroxy-5 $\alpha$ -card-20:22-enolid (8)*. 42 mg **7** und 120 mg  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  wurden mit 1 ml AcOH und 0,2 ml  $(\text{Ac})_2\text{O}$  in einem Reagensglas im Vakuum eingeschmolzen und 24 Std. auf 70° erwärmt. Dann wurde im Vakuum eingeeengt, mit W versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Waschen mit 2N HCl, Sodalösung und W bei 0°, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen im Vakuum gab 56 mg neutrales Rohprodukt, das an 8 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Wölm, neutral) chromatographiert wurde. Die mit Eg-Be -(1:1) und reinem Eg eluierten Anteile (21,5 mg) gaben aus An-Ae 8 mg Präp. AL-868 in farblosen Plättchen, Smp. 205–209°,  $[\alpha]_D^{25} = +42,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,276$  in Chf). Das Präparat zeigte im DC. (Eg-Cy-iPr-70:20:5) eine praktisch gleiche Laufstrecke wie das Ausgangsmaterial **7**.

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_8$  (488,55) Ber. C 66,37 H 7,43% Gef.<sup>5)</sup> C 66,16 H 7,60%

<sup>5)</sup> Wir danken Herrn Dr. *H. Wagner*, Mikroanalytisches Laboratorium der *J. R. Geigy AG*, Basel, auch hier für die Ausführung dieser Analyse. Einwaage 0,6 mg.

Die später mit Eg und Eg-Me-98:2 eluierten Anteile (8 mg) enthielten nach DC. viel stärker polares Material.

*2 $\alpha$ ,19-Diacetoxy-3 $\beta$ ,14 $\beta$ -dihydroxy-5 $\alpha$ -card-20:22-enolid (9)*. 19,5 mg **8** wurden 1 Std. bei 0,01 Torr/70° getrocknet, in 2 ml abs. Thf (frisch über Na destilliert) gelöst, bei 0° mit der Lösung von 50 mg LiAlH[OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>3</sub> in 3 ml abs. Thf versetzt und 6 Std. unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss bei 0° stehengelassen. Dann wurde mit 6 ml 5-proz. wässriger AcOH versetzt und mit Chf-Alk-(3:1) ausgeschüttelt. Die mit W verdünnte KHCO<sub>3</sub>-Lösung und W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben nach Eindampfen 19 mg rohes Neutralprodukt (**9**), das nicht kristallisiert werden konnte und das im DC. (Eg-Cy-3:2) zwei nahe beieinanderliegende Flecke lieferte. Es wurde in rohem Zustand weiter verarbeitet.

*2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,14 $\beta$ -Trihydroxy-19-acetoxy-5 $\alpha$ -card-20:22-enolid (10)*. Eine Lösung von 19 mg rohem **9** in 5 ml Me wurde mit der Lösung von 80 mg KHCO<sub>3</sub> in 3 ml W versetzt und 20 Std. bei 35° stehengelassen. Dann wurde mit W verdünnt, das Me im Vakuum entfernt und die wässrige Phase mit Chf-Alk-(3:1) ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 18,5 mg Rohprodukt, das an 4 g SiO<sub>2</sub> chromatographiert wurde. Die mit Eg-Chf-Gemischen eluierten Anteile zeigten im DC. (Eg-Cy-iPr-70:20:5) noch Spuren von 19-Mono-O-acetyl-corigaucigenin (**6**). Die mit reinem Eg und Eg-Me-(99:1) eluierten Anteile (8 mg) waren einheitliches **10**, sie zeigten im DC. nur einen Fleck.

*2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,19-Triacetoxy-14 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -card-20:22-enolid (4) aus 10*. 8 mg **10** wurden in 0,2 ml abs. Py und 0,15 ml Ac<sub>2</sub>O 30 Min. auf 60° erwärmt. Dann wurde 3mal mit wenig Be im Vakuum abgedampft. Der Rückstand (10 mg), vereinigt mit gleichem Material aus einem zweiten Versuch (total 20 mg), wurde an 4 g SiO<sub>2</sub> chromatographiert. Die ersten mit Be-Eg bis zu 10% Eg-Gehalt eluierten Anteile blieben amorph. Die weiteren mit 10–50% Eg-Gehalt eluierten Fr. (11 mg) gaben aus An-Ae 4 mg Präp. AL-869 in farblosen Nadeln, Smp. 243–246°,  $[\alpha]_{24}^D = -15,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,23$  in Chf). Das authentische Material (Tri-O-acetyl-19-dihydro-calotropagenin) von Hesse *et al.* zeigte auf unseren Apparaten Smp. 246–248°,  $[\alpha]_{24}^{24} = -16,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,19$  in Chf). Der Misch-Smp. zeigte keine Erniedrigung, die Farbreaktionen mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> waren gleich, ebenso die Laufstrecke im DC. (Eg-Cy-3:2) und die IR.-Spektren (vgl. Fig.).

Die Mikroanalysen wurden, wo nicht anders vermerkt, von Herrn E. Thommen im Mikrolabor unseres Instituts ausgeführt.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Sierp, W. Stöcklin & T. Reichstein, *Helv.* 53, 27 (1970).
- [2] G. Hesse, W. Geiger & G. Lettenbauer, *Liebigs Ann. Chem.* 625, 167 (1959), und frühere Lit. daselbst.
- [3] C. H. Hassal & K. Reyle, a) *Chemistry & Ind.* 1956, 487; b) *J. chem. Soc.* 1959, 85.
- [4] A. Lardon, K. Stöckel & T. Reichstein, *Helv.* 52, 1940 (1969).
- [5] F. Brüsweiler, W. Stöcklin, K. Stöckel & T. Reichstein, *Helv.* 52, 2086 (1969).
- [6] F. Brüsweiler, K. Stöckel & T. Reichstein, *Helv.* 52, 2277 (1969).
- [7] a) O. P. Mittal, Ch. Tamm & T. Reichstein, *Helv.* 45, 907 (1962); b) O. P. Mittal, Ch. Tamm, Ek. Weiss & T. Reichstein, *Helv.* 45, 924 (1962).
- [8] A. Stoll, A. Pereira & J. Renz, *Helv.* 32, 293 (1949).
- [9] A. Hunger & T. Reichstein, *Helv.* 35, 1073 (1952).
- [10] T. Reichstein & J. von Euw, *Helv.* 21, 1181 (1938).
- [11] O. Dimroth & R. Schweizer, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 56, 1375 (1923).
- [12] a) T. Reichstein & C. Montigel, *Helv.* 22, 1212 (1939); b) E. Seebeck & T. Reichstein, *Helv.* 27, 948 (1944), und frühere Lit. daselbst.
- [13] H. B. Henbest, D. N. Jones & G. P. Slater, *J. chem. Soc.* 1961, 4472.
- [14] H. C. Brown & R. F. McFarlin, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 252 (1956); 80, 5372 (1958); vgl. Ch. Tamm, *Helv.* 43, 338 (1960), und frühere Lit. daselbst.