

ÜBER DIGITANOLGLYKOSIDE - IX (1)

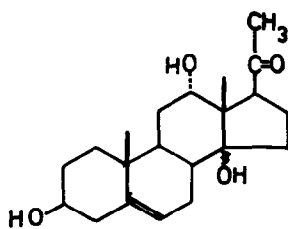
ZUR KONSTITUTION DES DIGIPURPUROGENINS

R. Tschesche, G. Brüggemann und G. Snatzke

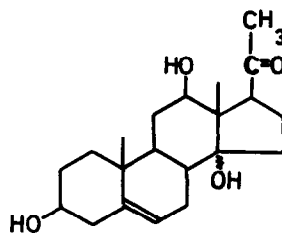
Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received 9 January 1964)

IN der VII. Mitteilung dieser Reihe berichteten R.Tschesche und Mitarb. (2) über die Strukturaufklärung von Digipurpurogenin (I), des Aglykons von Digipurpurin aus den Blättern von *Digitalis purpurea*. Bei der Einwirkung von heißer verdünnter Mineralsäure geht es in Digipurpurogenin II über (II).



I



II

Die sterische Lage der OH-Gruppe an C-14 im Digipurpurogenin I und II blieb zunächst unsicher. Da jedoch bei milder Säureeinwirkung keine Dehydratisierung eintritt, war die  $\alpha$ -Konfiguration bevorzugt worden. Weiterer Untersuchung bedurfte auch noch die Natur des Isodigipurpurogenins II, das nach Alkalieinwirkung aus Digipurpurogenin II entsteht, aber damals

noch nicht rein erhalten worden war. In Analogie zum Isogenin I war hier Stabilisierung der 14 $\alpha$ , 17 $\beta$ -H-Konfiguration durch Halbketalbildung vermutet worden. Nach Beschaffung neuen Ausgangsmaterials konnten beide Fragen nunmehr geklärt werden.

Isodigipurpurogenin II wurde nach Chromatographie des rohen Isomerisierungsproduktes an Aluminiumoxid mit Isopropyläther/Methanol in kristallisierter Form isoliert. [Schmp. 194-200°,  $[\alpha]_D^{23} = 58^\circ$  (c = 1% in Methanol); Methylsignale im NMR-Spektrum:  $\tau = 8,91, 8,29, 7,55$ ; Vergleichswerte für Digipurpurogenin II:  $\tau = 8,94, 8,69, 7,70$ , beides in Pyridin, IR-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  und KBr : 1690 K (C=O)  $\dagger$ . In heißer alkalischer Lösung stellt sich ein Gleichgewicht von Genin und Isogenin etwa im Verhältnis 1:2 ein.

Isogenin II liefert ein Diacetat. [Schmp. 202-204°,  $[\alpha]_D^{22} = 94^\circ$  (c = 1% in  $\text{CHCl}_3$ ), Circular dichroismus :  $\lambda_{\text{max}} = 290 \text{ m}\mu$ ,  $\Delta\epsilon_{\text{max}} = -2,73$  (2,29 mg in 2,45 g Dioxan), IR-Spektrum in  $\text{CCl}_4$ : 3623, 3606 K (OH, in sehr verdünnter Lösung) 1730, 1700 K (C=O), NMR: Methylsignale bei  $\tau = 8,98, 8,62, 8,04, 7,96, 7,75$  (in  $\text{CDCl}_3$ )  $\dagger$ . Die Aufspaltung der OH-Bande im IR-Spektrum könnte, wie in einigen analogen Fällen, durch 2 bevorzugte Konformationen der Hydroxylgruppe hervorgerufen werden (3).

Zum Vergleich wurde Digipurpurogenin II-diacetat nochmals dargestellt. [Schmp. 171-174°;  $[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$  (1% in  $\text{CHCl}_3$ ); Circular dichroismus:  $\lambda_{\text{max}} = 287 \text{ m}\mu$ ,  $\Delta\epsilon_{\text{max}} = + 1,93$  (3,3 mg in 2,29 g Dioxan); IR-Spektrum in  $\text{CCl}_4$ : 3450 K (OH, in sehr verdünnter Lösung) 1730, 1697 K (C=O)  $\dagger$ .

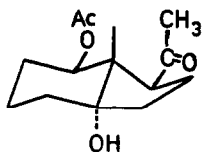
Die IR-Spektren von Isogenin II und seinem Diacetat zeigen, daß in diesen Verbindungen die Ketogruppe an C-20 nicht als Halbketal (2), sondern frei vorliegt. Da die 17 $\alpha$ H-Konfiguration für Digipurpurogenin I und II bewiesen worden ist (2) und eine Umlagerung durch Alkali nur an C-17 denkbar ist, muß Isodigipurpurogenin II die 17 $\beta$ H-Konfiguration besitzen. Die Berechtigung dieser Annahme wird durch folgende Befunde gesichert:

- 1) Die Änderung der molaren Drehung beim Übergang vom Genin II zum Isogenin II beträgt  $-289^{\circ}$  (bzw.  $-480^{\circ}$  bei den Diacetaten). Bei trans-Verknüpfung der Ringe C und D wäre  $\Delta[\underline{M}] = \text{ca. } -500^{\circ}$  (4), bei Vorliegen einer 14 $\beta$ -OH-Gruppe  $\Delta[\underline{M}]_{\text{D}} = \text{ca. } -300^{\circ}$  zu erwarten (5).
- 2) Der Circular dichroismus ist beim Digipurpurogenin II-diacetat positiv und beim Isogenin II-diacetat negativ. Die Größe des Cotton-Effekts ist allerdings beim Genin-II-diacetat geringer als bei Vergleichssubstanzen mit 14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ H-Konfiguration ( $\Delta\epsilon_{\text{max}} = \text{ca. } 3$ ) (6). Der Betrag des  $\Delta\epsilon_{\text{max}}$  des Isogenin-II-diacetats liegt in der Größenordnung der für 14 $\alpha$ ,17 $\beta$ H-Pregnan-derivate angegebenen Werte ( $-2,3$ ;  $-2,6$ ) (6). Er steht auch in sehr guter Übereinstimmung mit der Rotationsdispersion des Lineolons, für das Jaeggi, Weiss und Reichstein (7) die Struktur eines  $\Delta^5$ -17 $\beta$ H-Pregnen-3 $\beta$ ,8 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ -tetraol-20-ons vorschlagen. Aus der gemessenen reduzierten Amplitude des Diacetats  $a = -112$  ergibt sich für  $\Delta\epsilon_{\text{max}}$  der Wert von etwa  $-2,8$  (8).

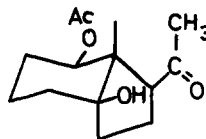
3) Im KMR-Spektrum (in Pyridin) vom Isogenin II ist das Signal des Methyls 18 gegenüber dem vom Digipurpurogenin II um 0,4 ppm nach niedrigerer Feldstärke verschoben worden.

Zürcher (9) gibt in seiner Zusammenfassung kein Beispiel dieser Art, wohl aber wurde beim Übergang von 17 $\alpha$ H zu 17 $\beta$ H-Ätiansäure-estern in CHCl<sub>3</sub> eine analoge Verschiebung um 0,2 ppm beobachtet.

Aus den IR-Spektren bei großer Verdünnung folgt, daß im Digipurpurogenin II-diacetat eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke vorliegt. Die (einzige) OH-Bande bei 3450 K ist von der Konzentration praktisch unabhängig. Die Betrachtung der beiden für das Digipurpurogenin II möglichen Konfigurationen der Ringe C und D (III, IVa) zeigt, daß eine starke Wasserstoffbrücke nur vom OH an C-14 zur 20-Ketogruppe und nur bei  $\beta$ -Stellung dieser OH-Gruppe möglich ist (IVa).



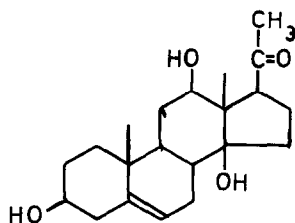
III



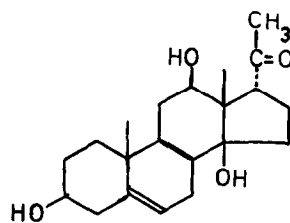
IVa

Die OH-Frequenz im IR-Spektrum des Digipurpurogenin II passt gut zu den Werten, die für 14 $\beta$ -Hydroxy, 17 $\alpha$ H-ätiansäure-ester angegeben worden sind (3380-3480 K) (10).

Digipurpurogenin II hat danach Struktur IV, während dem Isodigipurpurogenin II Formel V zukommt.



IV

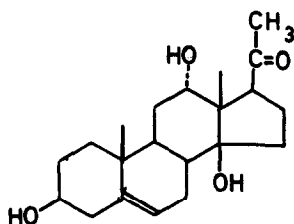


V

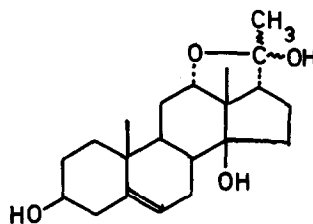
Es ist so gut verständlich, wenn das Gleichgewicht zwischen Genin II und Isogenin II mehr auf der Seite des Isogenins liegt, da die Pregnanderivate mit trans-Stellung der Substituenten an C-14 und C-17 im allgemeinen stabiler als diejenigen mit cis-Stellung sind. Der relativ hohe Anteil von Digipurpurogenin II am Gleichgewicht in alkalischer Lösung, sowie die Stabilität der Verbindung gegenüber Säuren dürfte auf die Wasserstoffbrückenbindung zurückzuführen sein.

Die Oxydation der Digipurpurogenine I und II ergibt nach (2) identische 3,12,20-Triketone. Der Identitätsbeweis beruhte bisher vorwiegend auf den Ergebnissen der Papierchromatographie. Die Genine I und II wurden erneut mit  $\text{CrO}_3$  in Aceton oxydiert, die Identität der als Hauptprodukte auftretenden Triketone\* wurde in 5 Dünnschicht-Systemen gesichert. Die Circular dichrogramme sind identisch ( $\lambda_{\text{max}} = 291, 332, 345, 360 \text{ m}\mu$ ,  $\Delta\epsilon_{\text{max}} = +4,7, -1,15, -0,87, -0,28$ ). Die Schmelzpunkte lagen bei  $191-194^\circ$  bzw.  $189-190^\circ$ , die Mischprobe schmolz bei  $188-196^\circ$ . Die früher beobachtete hohe Differenz der Schmelzpunkte (der auf \*nach Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$   $\Delta^4$ -En-trione

verschiedenen Wegen erhaltenen) Trione I und II dürfte auf wechselnde Verunreinigung zurückgehen. Die Oxydationsprodukte des Digipurpurogenins zeigen starke Neigung zu Mischkristallbildung. Da durch die relativ milde Säureeinwirkung bei der Oxydation mit  $\text{CrO}_3$  laut Papierchromatogramm noch keine Umwandlung der Genine I und II ineinander auftritt (11), muß danach auch im Digipurpurogenin I die OH-Gruppe an C-14 die  $\beta$ -Stellung einnehmen (VI). Die Methylsignale im NMR-Spektrum des Digipurpurogenins I (in Pyridin) liegen bei  $\tau = 8,94, 8,78, 7,70$ . Die entsprechenden Werte des Iso-digipurpurogenins I (2) sind  $8,97, 8,39$  und  $8,30$ . Diese Daten sind gut vereinbar mit der bis auf die Stellung der OH-Gruppe an C-14 schon früher abgeleiteten Struktur (VII) für das Isogenin I.



VI



VII

Vor kurzem berichteten H.Mitsuhashi und T.Nomura über die Isolierung von Benzoylramanon aus *Metaplexis japonica* (12). Alkalische Verseifung lieferte Ramanon und Isoramanon. Nach chromatographischem Vergleich und Mischschmelzpunkt sind diese Verbindungen mit Iso-digipurpurogenin II bzw. Digipurpurogenin II identisch (13). In ihrer inzwischen erschienenen Ver-

öffentlichung (14) schließen die japanischen Autoren aus dem Cotton-Effekt\* von Ramanon (Isodigipurpurogenin II) und der Lage des Gleichgewichts Ramanon-Isoramanon bei Äquilibrierung mit Alkali, daß die OH-Gruppe an C-14  $\beta$ -ständig ist. Diese Vermutung wird durch die dargelegten Befunde bestätigt.

\* ermittelt aus der Rotationsdispersion

- 1) VIII.Mittlg., R.Tschesche, I.Mörner und G.Snatzke,  
Liebigs Ann.Chem., im Druck
- 2) E.Tschesche, G.Brüggmann, H.W.Marquardt und H.Machleidt,  
Liebigs Ann.Chem. 648, 185 (1961).
- 3) F.Dalton, G.D.Meakins, J.H.Robinson und W.Zaharia,  
J.Chem.Soc. (London) 1566 (1962).
- 4a) F.H.R.Barton und W.Klyne, Chem. and Ind. 755 (1948).  
b) I.F.Fieser und M.Fieser, Steroide, S. 617, Verlag Chemie,  
Weinheim (1961).
- 5a) Naftali Danieli, Jehuda Mazur und F.Sondheimer,  
J.Amer.Chem.Soc. 84, 875 (1962).  
b) P.A.Plattner, L.Ruzicka, H.Heusser und E.Angliker,  
Helv.Chim.Acta 30, 385 (1947).
- 6) G.Snatzke, H.Pieper und R.Tschesche, Tetrahedron,  
im Druck
- 7) K.A.Jaeggi, Ek.Weiss und T.Reichstein, Helv.chim.Acta,  
46, 694 (1963).
- 8) S.F.Mason, Quart.Rev. (Chem.Soc.London) 17, 20 (1963).
- 9) E.F.Zürcher, Helv.Chim.Acta 46, 2054 (1963).
- 10a) A.Lardon und T.Reichstein, Helv.Chim.Acta 45, 943 (1962).  
b) W.Schlegel und Ch.Tamm, Helv.Chim.Acta 40, 160 (1957).
- 11) G.Brüggmann, Diplomarbeit, Bonn (1961).
- 12) H.Mitsubishi, Privatmitteilung.
- 13) Wir danken Herrn Prof. Mitsuihashi für die Übersendung  
der Proben.
- 14) H.Mitsubishi und T.Nomura, Chem.Pharmac.Bull. (Tokyo) 11,  
1333 (1963).