

DER CIRCULARDICHROISMUS DES $\pi \rightarrow \pi^*$ - ÜBERGANGS
DES BUTENOLIDRINGS VON CARDENOLIDEN

Ulrich Stache ⁺⁾

Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main

vorm. Meister Lucius u. Brüning

(Received in Germany 16 August 1971; received in UK for publication 13 September 1971)

Der 17-ständige, fünfgliedrige α, β -ungesättigte Lactonring (Butenolidring) von Cardenoliden zeigt im Bereich von 240-245 nm einen charakteristischen von der R-Bande ($n \rightarrow \pi^*$) her-rührenden Cotton-Effekt (C.E.), der nach F. Burkhardt und Mitarb. ¹⁾ zur Konfigurationsfestlegung an den C-Atomen 17 und 14 herangezogen werden kann. Der entsprechende C.E. der K-Bande ($\pi \rightarrow \pi^*$) des Butenolidrings ist allerdings unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden. Cardenolide zeigen aber im UV ein starkes, der K-Bande des Butenolidrings zuzuordnendes Absorptionsmaximum zwischen 214 - 218 nm, so daß auch ein entsprechender C.E. in diesem Spektralbereich zu erwarten ist. So fanden G. Snatzke und Mitarb. ²⁾ für das 3 β , 17 α -Dihydroxy-5,20(22)-norcholadiensäure-23 \rightarrow 17-lacton ³⁾ einen stark negativen C.E. der K-Bande des Spiro-Butenolidrings bei $\Delta \epsilon_{225} = -12,9$.

Die durch uns erfolgte Ausmessung des Circular dichroismus (CD) verschiedener Cardenolide mit 14 α -Konfiguration bzw. 14(15)-Doppelbindung bei 17 β -konfiguriertem Butenolidring mit dem Dichrographen, Modell CD 185, erlaubt nunmehr die exakte Erfassung des C.E. der K-Bande des Butenolidrings von Cardenoliden im kurzwelligen Spektralbereich 213-218 nm.

14 α -Cardenolide mit 17 β -ständigem Butenolidring zeigen im CD-Spektrum (Dioxan) neben dem zu erwartenden ¹⁾ negativen C.E. der R-Bande ($n \rightarrow \pi^*$) bei 240-243 nm mit $\Delta \epsilon$ -Werten zwischen -3 bis -4 einen stark positiven C.E. der K-Bande ($\pi \rightarrow \pi^*$) im Bereich 214-218 nm mit $\Delta \epsilon$ von +9 bis +11. Strukturelle und konfigurative Variationen im AB-Ringsystem von Cardenoliden üben nur einen graduell geringfügigen Einfluß auf Lage und Intensität des C.E. der K-Bande aus, wie aus der Aufzählung von 14 α -Cardenoliden mit verschiedenen Strukturmerkmalen aus der Tabelle ersichtlich ist. Die schwache Erhöhung der Intensität der $\Delta \epsilon$ -Werte von 4(5)- und 5(6)-Dehydro-cardenoliden dürfte keinesfalls auf eine Superposition der Cotton-Effekte der betreffenden Doppelbindungen mit dem C.E. der K-Bande des Butenolidrings zurückzuführen sein, ~~dadiesse~~ nach A.J. Scott und A.D. Wrixon ⁴⁾ einmal ihr Maximum bei der extrem kurzwelligen Lage von 202-203 nm und zum anderen auch entgegengesetzte Vorzeichen (zueinander) aufweisen.

⁺⁾ Herrn Prof. Dr. H. Ruschig in Dankbarkeit und Verehrung zum 65. Geburtstag gewidmet.

CD-Maxima von Cardenoliden mit 17 β -ständigem Butenolidring

(Aufgenommen in Dioxan als Lösungsmittel; Empfindlichkeit $S=1 \times 10^{-5}$ mm; Konzentration $C = 10-20$ mg/50 ml; Schichtdicke $l = 1-2$ mm)

Cardenolid	$\Delta \epsilon \lambda_{\max}$ des Butenolidrings	
	$n \rightarrow \pi^*$	$\tilde{\pi} \rightarrow \pi^*$
a.) 14α-Cardenolide		
3 α -Hydroxy-5 β ,14 α -card-20(22)-enolid ⁶⁾ I	$\Delta \epsilon_{241} = -3,8$	$\Delta \epsilon_{214} = +9,2$
3 β -Hydroxy-14 α -carda-4,20(22)-dienolid ⁷⁾ II	$\Delta \epsilon_{242} = -3,5$	$\Delta \epsilon_{216} = +10,8$
3 β -Hydroxy-14 α -carda-5,20(22)-dienolid ⁸⁾ III	$\Delta \epsilon_{243} = -3,2$	$\Delta \epsilon_{215} = +10,5$
3 β -Acetoxy-4(5) β -oxido-14 α -carda-20(22)-enolid ⁹⁾ IV	$\Delta \epsilon_{241} = -3,5$	$\Delta \epsilon_{213} = +9,7$
b.) 14(15)-Dehydro-cardenolide		
3 α -Hydroxy-5 β -carda-14,20(22)-dienolid ¹⁰⁾ V	$\Delta \epsilon_{241} = -3,0$	$\Delta \epsilon_{217} = +0,9$
3 α -Acetoxy-5 β -carda-14,20(22)-dienolid ¹⁰⁾ VI	$\Delta \epsilon_{241} = -3,4$	$\Delta \epsilon_{218} = +1,0$
3 β -Acetoxy-carda-4,14,20(22)-trienolid ⁷⁾ VII	$\Delta \epsilon_{241} = -3,3$	$\Delta \epsilon_{218} = +0,7$
3-Oxo-5 α -carda-14,20(22)-dienolid ¹¹⁾ VIII	$\Delta \epsilon_{241} = -3,1$	$\Delta \epsilon_{217} = +0,6$
	und $\Delta \epsilon_{295} = +1,0$ ($n \rightarrow \pi^*$ von 3-CO)	
3-Oxo-5 β -carda-14,20(22)-dienolid ¹⁰⁾ IX	$\Delta \epsilon_{241} = -3,3$	$\Delta \epsilon_{217} = +1,1$
	und $\Delta \epsilon_{294} = -0,3$ ($n \rightarrow \pi^*$ von 3-CO)	
c.) 14β-Hydroxy-cardenolid		
3 β ,14 β -Dihydroxy-5 β -card-20(22)-enolid X (= Digitoxigenin)	$\Delta \epsilon_{240} = +1,9$?

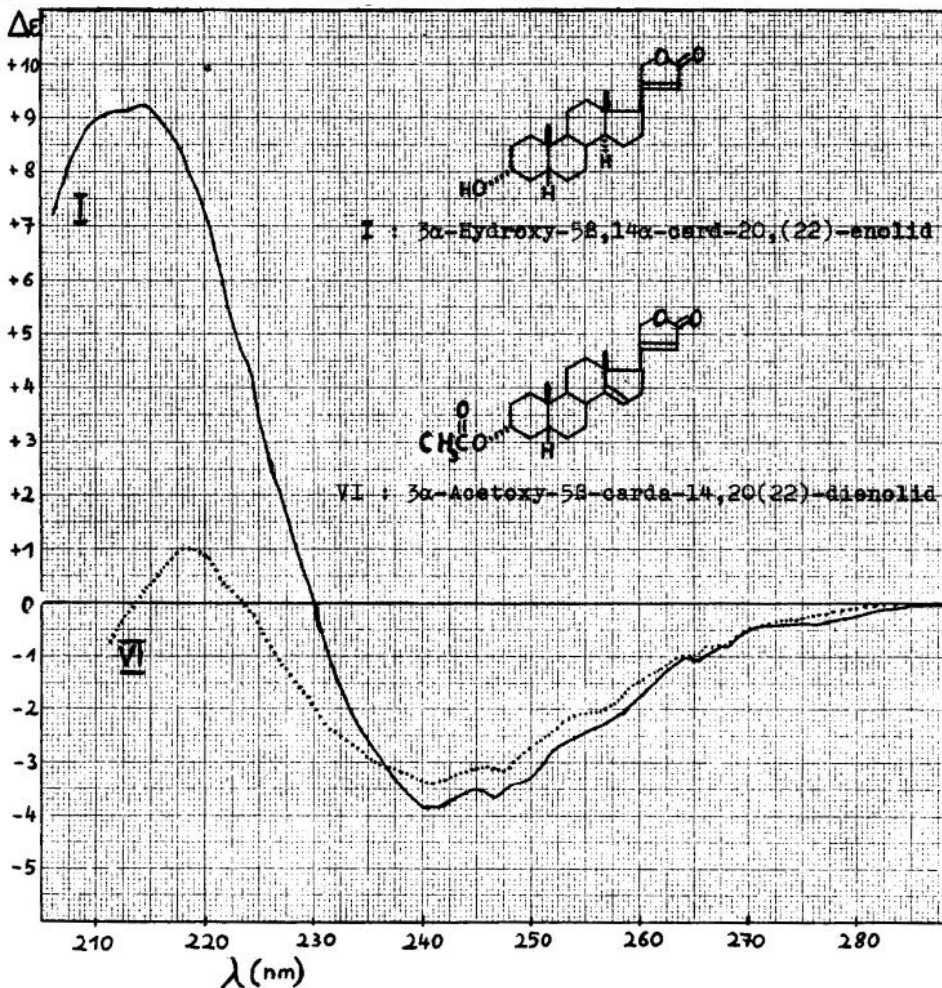
In der Abbildung ist das CD-Spektrum von 3 α -Hydroxy-5 β ,14 α -card-20(22)-enolid I aufgezeichnet, das in Habitus und Feinstruktur für alle anderen vermessenen 14 α -Cardenolide charakteristisch ist.

Durch Einführung einer 14(15)-Doppelbindung in das Cardenolidgerüst wird der bei 14 α -Cardenoliden stark positive C.E. der K-Bande des Butenolidrings eklatant herabgesetzt. Alle ausgewerteten CD-Kurven von 14(15)-Dehydro-cardenoliden mit 17 β -ständigem Butenolidring zeigen im Bereich von 217-218 nm nur noch einen schwachen, wenn auch stets positiven C.E. mit $\Delta \epsilon$ -Werten um +0,5 bis +1. In der Abbildung ist am Beispiel von 3 α -Acetoxy-5 β -carda-14,20(22)-dienolid VI der für 14(15)-Dehydro-cardenolide charakteristische CD-Spektrum-Verlauf aufgezeichnet.

Auch bei 14(15)-Dehydro-cardenoliden wirken sich strukturelle bzw. konfigurative Variationen im A-B-Ringsystem kaum auf Lage und Intensität der Cotton-Effekte der K- und R-Bande aus. Aus der Tabelle sind die geringfügigen Veränderungen von Lage und Größe des C.E. durch strukturelle und konfigurative Einflüsse — wie Veresterung der 3-Hydroxylgruppe, Oxydation der 3-Hydroxyl- zur 3-Oxo-Funktion, Einführung von Doppelbindungen in 4(5)- bzw. 5(6)-Position sowie Konfigurationswechsel am C₅-Atom (5 β - oder 5 α -H) — ersichtlich.

Der C.E. der R-Bande des Butenolidrings hingegen bei 240 nm ist hinsichtlich seines Vorzeichens und seiner Intensität dem entsprechenden C.E. der 14 α -Cardenolide erwartungsgemäß ¹⁾ vergleichbar (s. Tabelle). Die zahlenmäßig große Differenz der $\Delta\epsilon$ -Werte der K-Bande von 14 α - und 14(15)-Dehydro-cardenoliden hat ausschließlich strukturelle Gründe und ist nicht auf die Superposition eines entsprechenden ins Gewicht fallenden C.E. der 14(15)-Doppelbindung zurückzuführen. Nach A.J.Scott und A.D.Wrixon liegt der negative CD der 14(15)-Doppelbindung im relativ kurzwelligen Bereich von etwa 210 nm ⁴⁾. So hat das 3 β -Hydroxy-ergost-14-en ein CD-Maximum bei 210 nm mit $\Delta\epsilon = -0,8$ ⁴⁾. Dieser Wert ist aber viel zu klein, als daß er die große Differenz von 8-10 $\Delta\epsilon$ -Einheiten des C.E. der K-Bande des Butenolidrings zwischen 14 α - und 14(15)-Dehydro-cardenoliden ursächlich erklären könnte. Lediglich 10% dieses Differenzbetrages könnten demnach von der 14(15)-Doppelbindung allein in Rechnung gesetzt werden.

CD-Spektren von 14 α - und 14(15)-Dehydro-cardenoliden (in Dioxan)



Ähnlich wie eine 14(15)-Doppelbindung bewirkt eine 14 β -konfigurierte Hydroxylgruppe, wie sie als Strukturmerkmal fast allen natürlich vorkommenden Cardenoliden eigen ist, eine starke Herabsetzung der Größe des Cotton-Effekts des π - π^* -Übergangs. Allerdings ist dieser C.E. im fraglichen Bereich (210–220 nm) so schwach, daß es im Gegensatz zu den 14(15)-Dehydro-cardenoliden nicht möglich ist, aus dem CD-Kurvenverlauf von 14 β -Hydroxy-cardenoliden eindeutig Vorzeichen und Größe dieses Effekts herauszulesen. Von Digitoxigenin konnten wir im CD-Spektrum eindeutig nur den C.E. der R-Bande bei 240 nm ($\Delta\epsilon = +1,9$) erfassen. Dieser C.E. wurde bereits von Weiss und Ziffer⁵⁾ sowie Burkhardt und Mitarb.¹⁾ beschrieben.

Anmerkung: Wir danken der Fa. Roussel-Jouan, Paris, für die zeitweise Überlassung des neuen Dichrographen, Modell CD 185, sowie den Herren Dr. H. Scherer, Dr. H. Rehling und Ing. G. Schwarz, Abteilung für Angewandte Physik der Farbwerke Hoechst AG, für die Aufnahme der CD-Spektren. – Herrn Prof. Dr. G. Snatzke, Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, sind wir für wertvolle Anregungen und Diskussionen sehr zu Dank verpflichtet.

Literatur und Erläuterungen

- 1.) F. Burkhardt, W. Meier, A. Fürst und T. Reichstein, Helv. chim. Acta, **607** (1967)
- 2.) G. Snatzke, H. Schwang and P. Welzel; Some Newer Physical Methods in Structural Chemistry; chapter: Mass Spectrometry, Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism, p. 159; United Trade Press Ltd. [London], 1967.
- 3.) H.-G. Lehmann, Angew. Chem., **77**, 808 (1965)
- 4.) A. J. Scott and A. D. Wrixon, Tetrahedron, **26**, 3695 (1970)
- 5.) U. Weiss and H. Ziffer, J. org. Chemistry, **28**, 1248 (1963)
- 6.) Darstellung von I (Schmp. 217–219°C): Reduktion von 3-Oxo-5 β ,14 α -card-20(22)-enolid⁸⁾ mit $[LiAl(OC(CH_3)_3)_4]H$ in Analogie zur Reduktion von 3-Oxo-5 β -carda-14,20(22)-dienolid zu 3 α -Hydroxy-5 β ,14 α -carda-14,20(22)-dienolid¹⁰⁾
- 7.) W. Fritsch, H. Kohl, U. Stache, W. Haede, K. Radscheit und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem., **727**, 110 (1969)
- 8.) W. Fritsch, U. Stache und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem., **699**, 195 (1966)
- 9.) Darstellung von IV (Schmp. 170–172°C): Eine Lösung von 4g II⁷⁾ und 2,4 g Benzopersäure in 180 ccm Chloroform wird nach 15. Stdn. stehen bei 20°C wie üblich aufgearbeitet. Der aus Äther kristallisierte Rückstand (3,2g; Schmp. 165°C) wird mit 8 ccm Ac₂O in 20 ccm Pyridin bei 20°C (16 Stdn.) verestert und anschließend aufgearbeitet. Es wird aus CH₂Cl₂/Äther umkristallisiert.
- 10.) W. Fritsch, U. Stache, W. Haede, K. Radscheit und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem., **721**, 168 (1969)
- 11.) U. Stache, W. Fritsch, W. Haede und K. Radscheit, Liebigs Ann. Chem., **726**, 136 (1969)