

Die Konfiguration des Digoxigenins¹

Digoxigenin ist ein herzwirksames Aglykon der Formel $C_{23}H_{34}O_5$, das, mit Zuckern gepaart, einen wichtigen und charakteristischen Inhaltsstoff der *Digitalis lanata* Erh. darstellt². TSCHESCHE und BOHLE³ erbrachten den Beweis, dass Digoxigenin dasselbe Kohlenstoffgerüst wie Digitoxigenin besitzt, und gaben als vermutliche Formel diejenige eines 3,11,14-Trioxo-Cardenolids an. Abbau von Digoxigenin lieferte einen Dioxy-Ätiansäuremethylester, der sich zu einem Diketo-Ätiansäuremethylester oxydieren liess. Es konnte gezeigt werden, dass dieser die 2 Ketogruppen nicht in 3,11-Stellung trug⁴. MASON und HOEHN⁵ haben aus Desoxycholsäure den 3 α ,12 α -Dioxy-Ätiansäuremethylester und 3,12-Diketo-Ätiansäuremethylester bereitet; letzterer war identisch mit dem Diketoester aus Digoxigenin⁶, womit bewiesen war, dass sich die zwei sekundären HO-Gruppen in letzterem in 3- und 12-Stellung befinden. Hingegen war der aus Digoxigenin erhaltene 3,12-Dioxy-Ätiansäuremethylester nicht mit dem 3 α ,12 α -Dioxyester von MASON und HOEHN identisch⁶, es musste demnach Raumisomerie an C-3, C-12 oder an beiden Zentren vorliegen. Über die Teilsynthese eines raumisomeren Esters, der möglicherweise mit dem Ester aus Digoxigenin identisch war und dem die 3 α ,12 β -Konfiguration zugeschrieben wurde, haben MASON und HOEHN⁷ berichtet. Der für die Synthese benutzte Weg war aber konfigurativ nicht eindeutig.

¹ Auszug aus der Dissertation S. PATAKI, Basel, die demnächst erscheint.

² S. SMITH, J. Chem. Soc. 1930, 2478. – A. STOLL und W. KREIS, Helv. chim. Acta 16, 1049 (1933). – C. MANNICH, P. MOHS und W. MAUS, Arch. Pharm. 268, 453 (1930).

³ R. TSCHESCHE und K. BOHLE, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 793 (1936).

⁴ M. STEIGER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 21, 828 (1938).

⁵ W. M. HOEHN und H. L. MASON, J. Amer. Chem. Soc. 60, 1493 (1938). – H. L. MASON und W. M. HOEHN, J. Amer. Chem. Soc. 60, 2566 (1938); 60, 2824 (1938).

⁶ H. L. MASON und W. M. HOEHN, J. Amer. Chem. Soc. 60, 2824 (1938).

⁷ H. L. MASON und W. M. HOEHN, J. Amer. Chem. Soc. 61, 1614 (1939).

Teilsynthetisch bereiteter 3 α ,12 β -Dioxy-Ätiansäuremethylester¹ von gesicherter Konfiguration zeigte äußerst ähnliche Eigenschaften wie der Dioxyester aus Digoxigenin, so dass trotz geringer Diskrepanzen (besonders bei den spezifischen Drehungen) auf Identität geschlossen wurde. Dieser Schluss erwies sich als falsch. Er stützte sich auf ungenügende Kontrolle (teilweise aus Materialmangel). Damals wurde auch noch bei den meisten anderen digitaloiden Aglykonen eine 3 α -ständige Oxygruppe angenommen, so dass die vermutliche 3 α -Stellung nicht besonders auffiel. Inzwischen wurde aber gezeigt, dass Digitoxigenin² und alle anderen bekannten digitaloiden Aglykone, soweit sicher aufgeklärt, eine 3 β -Oxygruppe tragen³. Dieser Umstand und die genannten Diskrepanzen in den Drehungswerten liessen bereits seit längerer Zeit vermuten, dass die vermeintliche 3 α -Stellung in Digoxigenin unrichtig sein muss. Eine Publikation wurde aber bis zur exakten Abklärung hinausgeschoben.

Wir haben jetzt die bisher noch fehlenden 2 isomeren 3,12-Dioxy-Ätiansäuremethylester, nämlich den 3 β ,12 α - und 3 β ,12 β -Ester auf eindeutigen Wegen teilsynthetisch bereitet, so dass nun alle vier theoretisch möglichen Isomere zum Vergleich verfügbar sind. Auch die Diazetate aller vier Ester konnten kristallisiert erhalten werden. Wie sich aus der folgenden Tabelle ergibt, ist der Dioxyester aus Digoxigenin dem 3 α ,12 β -Ester sehr ähnlich, aber eindeutig von ihm verschieden; er ist jedoch identisch mit dem 3 β ,12 β -Derivat (II), was sich besonders beim Vergleich der beiden Diazetate ergibt. Digoxigenin besitzt somit Formel (I). – Zu einem gleichen Ergebnis kamen nach Privatmitteilungen teilweise auf anderen

¹ V. WENNER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 27, 965 (1944), dort auf Grund der alten Nomenklatur noch als 3 α ,12 α -Ester bezeichnet.

² F. HUNZIKER und T. REICHSTEIN, Exper. 1, 90 (1945); Helv. chim. Acta 28, 1472 (1945).

³ R. TSCHESCHE und K. H. BRATHGE, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1042 (1922), haben kürzlich auf Grund ihrer vorläufigen Abbauversuche am Urezigenin angenommen, dass dieses sich von Uzarigenin nur durch die sterischen Verhältnisse an C-3 unterscheidet; damit käme Urezigenin die 3 α -Konfiguration zu.

Ätiansäuremethylester synthetisch	Smp. (Kofler-Block, korrig.)	[α] _D
3 α ,12 α -Dioxy- ¹	144 -145°	+ 106,5° ± 3° (Methanol)
3 α ,12 α -Diazetoxy- ²	152 -153°	+ 148,3° ± 2° (Chloroform)
3 α ,12 β -Dioxy- ³	180 -182°	+ 51,7° ± 2° (Methanol)
3 α ,12 β -Diazetoxy-	119,5-122°	+ 84,3° ± 2° (Chloroform)
3 β ,12 α -Dioxy-	158,5-160°	+ 87,6° ± 2° (Methanol)
3 β ,12 α -Diazetoxy-	142 -147°	+ 110,9° ± 2° (Chloroform)
3 β ,12 β -Dioxy-	186,5-188,5°	+ 38,6° ± 2° (Methanol)
3 β ,12 β -Diazetoxy-	142 -143,5°	+ 50,7° ± 1,5° (Chloroform)
Ätiansäuremethylester aus Digoxigenin		
Dioxyester ⁴	180 -183°	+ 38,9° ± 3° (Methanol)
Diazetoxyester ⁵	142 -144°	+ 50,8° ± 2° (Chloroform)

¹ H. L. MASON und W. M. HOEHN, J. Amer. Chem. Soc. 60, 2824 (1938). – B. KOECHLIN und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 25, 918 (1942).

² H. L. MASON und W. M. HOEHN, J. Amer. Chem. Soc. 60, 2824 (1938). – V. WENNER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 27, 965 (1944), nach alter Nomenklatur noch als 3 α ,12 α -Ester bezeichnet.

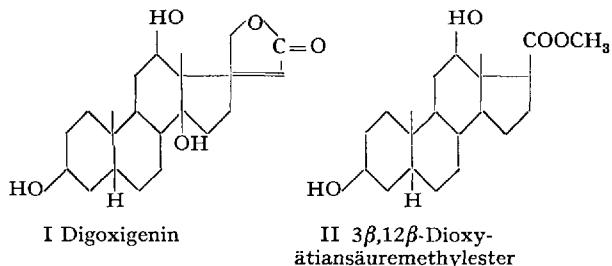
³ V. WENNER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 27, 965 (1944), nach alter Nomenklatur noch als 3 α ,12 α -Ester bezeichnet.

⁴ M. STEIGER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 21, 828 (1938). – H. L. MASON und W. M. HOEHN, J. Amer. Chem. Soc. 61, 1614 (1939).

⁵ Herr Dr. D. A. H. TAYLOR hat Digoxigenin ebenfalls erneut abgebaut und uns eine Probe des daraus gewonnenen 3,12-Diazetoxy-Ätiansäuremethylesters zum Vergleich gesandt. Es erwies sich nach Mischproben ebenfalls identisch mit dem synthetischen 3 β ,12 β -Derivat.

Wegen die Herren Dr. H. M. E. CARDWELL (Oxford), Dr. SYDNEY SMITH (Dartford) und Dr. D. A. H. TAYLOR, National Institute for Medical Research in London¹.

Die ausführliche Arbeit wird demnächst in der « Helvetica chimica Acta » publiziert.



Ausser Urezipogenin² enthalten daher sämtliche bis heute konfigurativ aufgeklärten digitaloiden Aglykone eine 3β-Oxygruppe. Dasselbe gilt übrigens auch für die Sapogenine.

Herrn Prof. A. STOLL danken wir bestens für die Überlassung einer grösseren Menge Cedilanid.

S. PATAKI, K. MEYER
und T. REICHSTEIN

Pharmazeutische und Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel, den 21. Mai 1953.

Summary

The missing members of the four stereoisomeric 3,12-dihydroxytianic acid methyl esters and their diacetates were synthetized. The ester obtained by degradation of digoxigenin was identical with the 3β,12β-derivative.

¹ Herr Dr. D. A. H. TAYLOR hat Digoxigenin ebenfalls erneut abgebaut und uns eine Probe des daraus gewonnenen 3,12-Diazetoxy-Ätiensäuremethylesters zum Vergleich gesandt. Es erwies sich nach Mischproben ebenfalls identisch mit dem synthetischen 3β,12β-Derivat.

² R. TSCHESCHE und K. H. BRATHGE, Ber. dtsch. Chem. Ges. 85, 1042 (1952), haben kürzlich auf Grund ihrer vorläufigen Abbauversuche am Urezipogenin angenommen, dass dieses sich von Uzarigenin nur durch die sterischen Verhältnisse an C-3 unterscheidet; damit käme Urezipogenin die 3α-Konfiguration zu.

D I S P U T A N D U M

The Constitution of Ajmaline

Ajmaline, $C_{20}H_{26}O_2N_2$, m.p. 159–160°, the major alkaloid of *Rawolfia serpentina* Benth., was first isolated from its roots by S. SIDDIQUI and R. H. SIDDIQUI¹ and almost simultaneously by VAN ITALLIE and STEENHAUER² from the same raw materials. These investiga-

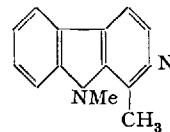
tors³ suggested the formula $NMeR(NH)COO$ for the base. The chemistry of ajmaline has recently been studied by MUKHERJI, ROBINSON, and SCHLITTLER³. They have confirmed the above composition for the alkaloid and have shown that ajmaline is a monoacidic di-tertiary base, contains an isolated double bond and shows

¹ S. SIDDIQUI and R. H. SIDDIQUI, J. Ind. Chem. Soc. 8, 667 (1931); 9, 539 (1932); 12, 37 (1935).

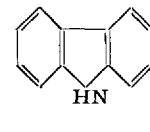
² L. VAN ITALLIE and A. J. STEENHAUER, Arch. Pharm. 270, 311 (1932).

³ S. SIDDIQUI and R. H. SIDDIQUI, J. Ind. Chem. Soc. 8, 667 (1931); 9, 539 (1932); 12, 37 (1935). — L. VAN ITALLIE and A. J. STEENHAUER, Arch. Pharm. 270, 311 (1932).

strychnidine-like reactions. A semi-acetal group has been found to be present in the alkaloid although the infrared spectrum of the base as reported by them shows the absence of carbonyl frequencies. On distillation over soda lime and zinc dust ajmaline has been found to yield Ind-N-methyl harman (I) $C_{13}H_{12}N_2$, m.p. 102°, and carbazole (II) $C_{12}H_9N$, m.p. 236°, as the major scission products.

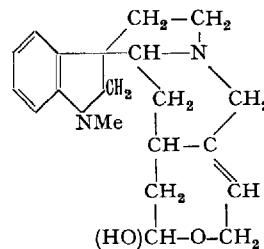


(I)

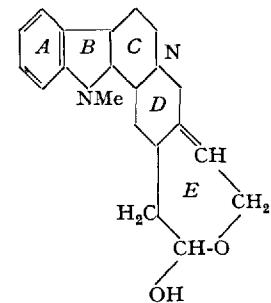


(II)

On the basis of these results the following two hypothetical structures (III) and (IV) have been postulated by ROBINSON and his collaborators¹.



(III)



(IV)

They are, however, of opinion that it would be reasonable to accept the structure (III) and not (IV) as the latter represents a dihydroindole derivative which as such has not yet been found to occur in nature.

The infrared spectrum of ajmaline studied by the present authors shows an absorption band at 5.82 μ indicating about 15–20% carbonyl absorption which definitely shows that ajmaline contains a carbonyl group. The presence of a cyclic acetal group ($-CH_2OH-O-$) group in ajmaline suggested by ROBINSON and his collaborators¹ has been confirmed from the spectrographic data. From the spectral data several other important informations have also been obtained. The spectrum shows an absorption band for CMe group at 7.24 μ , for ether bridge at 9 μ and that for dihydroindole at 6.2–6.8 μ and for hydroxyl at 3.02 μ in ajmaline.

It has also been observed in the present investigation that on fusion with potassium hydroxide ajmaline produces a crystalline base and two different acids, one of which has been proved to be identical with indole-2-carboxylic-acid (V) $C_9H_7NO_2$, m.p. 199°. (Found: C, 67.06; H, 4.34; N, 8.72. Calcd. for C, 67.09; H, 4.35; N, 8.70%). The second acid has been found to be free from nitrogen; the characterisation of this non-nitrogenous acid and the base is in progress. Formation of indole-2-carboxylic-acid (V) from ajmaline shows that α -position of the dihydroindole nucleus (B) in the base is substituted by a methyl or a methylene group. These observations do not seem to support the blocked hydroindole structure (III) for ajmaline postulated by ROBINSON *et al.*¹. The structure (IV), however, can explain

¹ D. MUKHERJI (Miss), R. ROBINSON, and E. SCHLITTLER, Exper. 5, 215 (1949).