

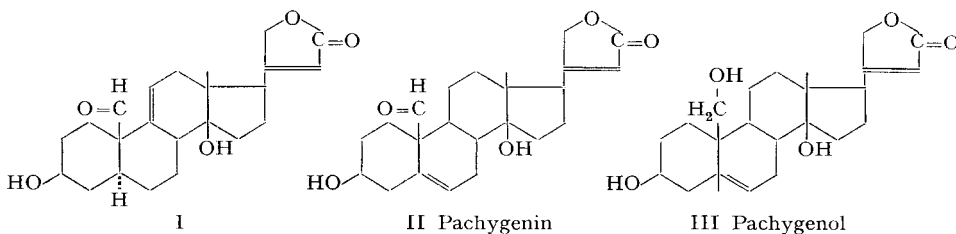
13. Die Konstitution von Pachygenin und Pachygenol

Glykoside und Aglykone, 210. Mitteilung¹⁾

von Louis F. Fieser, T. Golab, Herb. Jäger und T. Reichstein

(31. X. 59)

Pachygenin wurde zuerst von SCHMID *et al.*²⁾ aus *Pachycarpus schinzianus* (SCHLTR.) N. E. Br., inzwischen aber auch aus *Pachycarpus distinctus* (N. E. Br.) BULLOCK³⁾ isoliert. Pachygenol konnte ausser aus der erstgenannten Pflanze²⁾ auch aus *Xysmalobium undulatum* R. Br.⁴⁾ isoliert werden und liess sich auch durch Reduktion von Pachygenin mit NaBH₄ bereiten²⁾. Auf Grund analytischer Daten und der Reduktion zu Pachygenol wurde für Pachygenin die hypothetische Formel I vorgeschlagen²⁾.



Das Vorliegen der isolierten Doppelbindungen ergab sich besonders aus den UV.-Absorptionsspektren. Danach kamen für ihre Lage vor allem die 5- und die 9-11-Stellungen in Frage. SCHMID *et al.*²⁾ gaben letzterer den Vorzug, weil im IR.-Spektrum des 3-O-Acetyl-Derivates die für «normale» (14 α -) Steroide typischen Schlüsselbanden⁵⁾ der β -Acetoxy- Δ^5 -Gruppe fehlten. Da diese aber auch bei 3-O-Acetylxysmalogenin, für welches inzwischen die 5-ständige Doppelbindung bewiesen wurde⁶⁾, nicht vorhanden waren, haben POLONIA *et al.* für Pachygenin und Pachygenol die Formeln II und III vorgeschlagen.

Inzwischen haben FIESER & GOTO⁷⁾ festgestellt, dass das bereits von JACOBS & COLLINS⁸⁾ aus Strophanthidin über das Äthylal erhaltene «Anhydro-strophanthidin», das später von JACOBS & ELDERFIELD⁹⁾ als 14-Monoanhydro-strophanthidin formu-

¹⁾ 209. Mitteilung: L. KELLER & CH. TAMM, *Helv.* **42**, 2467 (1959).

²⁾ W. SCHMID, H. P. UEHLINGER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 72 (1959).

³⁾ T. GOLAB *et al.*, spätere Mitteilung.

⁴⁾ A. KURITZKES *et al.*, spätere Mitteilung.

⁵⁾ R. N. JONES & F. HERLING, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1152 (1956); *J. org. Chemistry* **19**, 1252 (1954); vgl. auch G. ROBERTS, B. S. GALLAGHER & R. N. JONES, *Infrared Absorption Spectra of Steroids*, Vol. II, New York, p. 33.

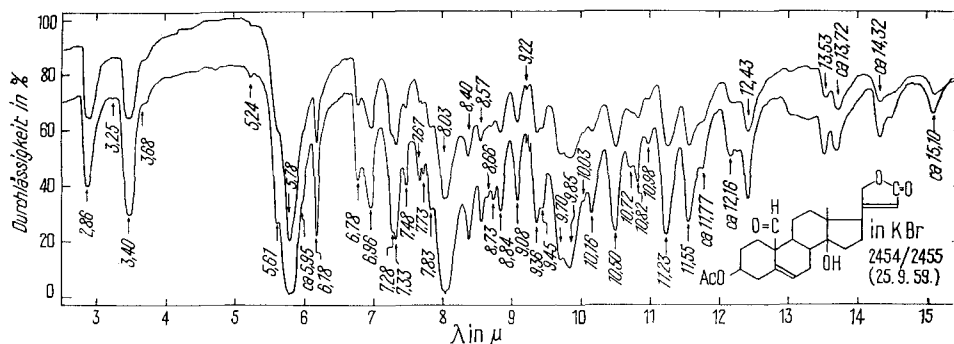
⁶⁾ J. POLONIA, A. KURITZKES, HERB. JÄGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1437 (1959).

⁷⁾ LOUIS F. FIESER & TOSHIO GOTO, *J. Amer. chem. Soc.*, im Druck.

⁸⁾ W. A. JACOBS & A. M. COLLINS, *J. biol. Chemistry* **59**, 713 (1924).

⁹⁾ W. A. JACOBS & R. C. ELDERFIELD, *J. biol. Chemistry* **108**, 497, 693 (1935).

liert wurde, in Wirklichkeit die Formel II besitzt, also ein 5-Monoanhydro-strophanthidin darstellt. Der direkte Vergleich beider Präparate und ihrer O-Acetyl-derivate in Papierchromatogrammen, Farbreaktionen und Mischproben sowie der Vergleich der IR.-Spektren der 3-O-Acetyl-Derivate (vgl. Figur) ergab, dass 5-Anhydro-strophanthidin (II) mit Pachygenin identisch ist. Damit ist die Konstitution von Pachygenin und Pachygenol (III) sichergestellt.



IR.-Absorptionsspektrum von 3-O-Acetyl-pachygenin, fest in KBr¹⁰⁾

Obere Kurve: 3-O-Acetyl-5-anhydro-strophanthidin aus Strophanthidin⁷⁾ (2,0 mg pro Tablette)
Untere Kurve (um 20% versetzt): 3-O-Acetyl-pachygenin aus *Pachycarpus distinctus*³⁾ (2,0 mg pro Tablette)

Experimentelles. – Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze bis 200° ca. $\pm 2^\circ$, darüber ca. $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Bestimmung der opt. Drehung und zur Aufnahme der IR.-Spektren wurden 45 Min. bei ca. 70° und 0,02 Torr getrocknet. Ausführung der Papierchromatogramme¹¹⁾ und der Farbreaktionen mit 84-proz. H₂SO₄¹²⁾ nach früheren Angaben.

Pachygenin aus *Pachycarpus distinctus* (N. E. BR.) BULLOCK³⁾ (Smp. 216–226°, $[\alpha]_D^{23} = -103^\circ$ Chf) und 5-Monoanhydro-strophanthidin⁷⁾ (Smp. 195°/217–226°¹³⁾, $[\alpha]_D = -128^\circ$ Chf¹⁴⁾) gaben keine Smp.-Depression (195° (Sintern), 216–226°). Die Laufstrecken im Papierchromatogramm, System Benzol-Chloroform-(7:5)/Formamid (5 Std., Front abgetropft), waren gleich, ebenso die Farbreaktionen mit 84-proz. und konz. H₂SO₄.

3-O-Acetyl-pachygenin aus natürlichem Pachygenin³⁾ (Smp. 272–284°, $[\alpha]_D^{27} = -139^\circ$ Chf) und 3-O-Acetyl-5-monoanhydro-strophanthidin⁷⁾ (Smp. 273–283°¹³⁾) gaben bei der Mischprobe keine Depression (Smp. 272–282°). Die Laufstrecken im Papierchromatogramm, System Benzol-Cyclohexan-(1:1)/Formamid (17½ Std., Front abgetropft), waren gleich, ebenso die IR.-Spektren in CH₂Cl₂ (Nr. 2444/2445) und KBr (vgl. Figur).

¹⁰⁾ Aufgenommen von den Herren P. BÜHRER & K. STICH mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-IR.-Spectrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma.

¹¹⁾ H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 36, 357 (1953).

¹²⁾ Ausführung nach J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. 37, 883 (1948).

¹³⁾ Von uns bestimmter Wert. FIESER & GOTO⁷⁾ geben für 5-Mono-anhydro-strophanthidin 195–210° und für das 3-O-Acetyl-derivat 285–290° (Zers.) an.

¹⁴⁾ Dieses Präparat zeigte im Papierchromatogramm, System Benzol-Chloroform-(7:5)/Formamid, neben dem Hauptfleck (entspr. II) noch einen schwachen, fast mit der Front wandernden Fleck, welcher von einer Verunreinigung mit Dianhydro-strophanthidin herrühren könnte. Da letzteres stark negativ dreht (-222° Chf)⁸⁾, lässt sich die vom natürlichen Pachygenin verschiedene spez. Drehung erklären. SCHMID *et al.*²⁾ fanden früher für Pachygenin 120,0° und 121,6°. Den Grund für die Unterschiede konnten wir bisher nicht feststellen.

ZUSAMMENFASSUNG

Pachygenin aus natürlicher Quelle und sein Mono-O-acetyl-Derivat wurden mit 5-Monoanhydro-strophanthidin bzw. 3-O-Acetyl-5-monoanhydro-strophanthidin identifiziert. Die Konstitution von Pachygenin und Pachygenol ist damit gesichert.

Converse Memorial Laboratory, Harvard University Cambridge, Mass. USA
und Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

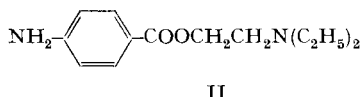
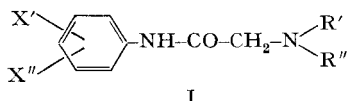
14. Synthese neuer lokalanästhetisch wirksamer ortho-substituierter Benzoessäure- und Carbaminsäureester

3. Mitteilung über Lokalanästhetika¹⁾

von **Marc Häring**

(31. X. 59)

Von verschiedenen Autoren^{2b)2c)} ist darauf hingewiesen worden, dass in der Reihe der lokalanästhetisch wirksamen Aminoacylanilide vom Typus des *Xylocains*^{2a)} (I, $R' = R'' = C_2H_5$; $X' = X'' = CH_3$, in *ortho*-Stellung) diejenigen Verbindungen



optimale lokalanästhetische Eigenschaften besitzen, bei welchen die Substituenten X' und X'' des Benzolkernes an den Stellen 2 und 6 haften.

In unserer letzten Mitteilung^{1b)} haben wir gezeigt, dass die Übertragung des oben erwähnten *ortho*-Substitutionsprinzips auf basische Ester der Phenyl- und Benzylcarbaminsäure dasselbe pharmakologische Ergebnis zeigt wie in der Reihe der Aminoacylanilide (I), d. h. in beiden Reihen sind die *ortho*-disubstituierten Verbindungen allen anderen Isomeren bezüglich lokalanästhetischer Wirkung und Gewebsverträglichkeit überlegen.

Die lokalanästhetische Wirkung von Benzoessäure-aminoalkylestern wurde schon früher erkannt. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist noch immer das seit 1905 bekannte Procain (II), das eine Aminogruppe als *para*-Substituenten enthält. Versuche, durch *ortho*-*Mono*-substitution die pharmakologischen Eigenschaften des Procains und anderer basischer Benzoessäureester noch besser zu gestalten, sind schon wiederholt gemacht worden³⁾; nicht versucht wurde aber *ortho-ortho*-*Di*-substitution.

¹⁾ a) 1. Mitteilung: M. HÄRING, *Helv.* **42**, 1916 (1959); b) 2. Mitteilung: M. HÄRING, *Arzneimittelforschg.* **10** (1960), im Druck.

²⁾ a) N. LÖFGREN & B. LUNDQUIST, *Svensk kem. T.* **58**, 206 (1946); b) L. GOLDBERG, *Acta physiol. scand.* **78**, 1 (1949); c) P. KÖLZER & K. WEHR, *Arzneimittelforschg.* **8**, 275 (1958).

³⁾ J. S. PIERCE, J. M. SALSURY & I. M. FREDERIKSEN, *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 1691 (1942); F. F. FOLDES *et al.*, *ibid.* **77**, 5149 (1955); P. CHABRIER, H. NAJER, R. GIUDICELLI & M. JOANNIE, *Bull. Soc. chim. France* [5] **1957**, 593; S. FRÄNKEL, *Die Arzneimittelsynthese*, S. 347 (1927), Springer-Verlag Berlin; R. B. BARLOW, *Introduction to Chemical Pharmacology*, S. 82, J. Wiley & Sons, New York 1955.