

Nicht selten führt dann die Nujolmethode zum Ziel. Sollte jedoch auch das Verreiben mit Nujol zu Veränderungen des Kristallgitters führen, so muß die Kristallfilmmethode herangezogen werden. Wir verwendeten dafür KBr-Plättchen, die bei einem Druck von 10 t hergestellt wurden. Sie ließen sich bis zu 250° erhitzen, ohne bei der nachfolgenden raschen Abkühlung zu zerspringen. Die Herstellung eines Kristallfilms erfolgte ähnlich wie bei Objektträger-Deckglas-Präparaten. Im allgemeinen ist die Auflösung des Spektrums bei Kristallfilmen eher weniger gut als mit den anderen Methoden, außerdem wurden wiederholt kleine Diskrepanzen im C=O-Bereich festgestellt. In jedem Fall wurden die einzelnen Kristallmodifikationen thermomikroskopisch auf Identität und Reinheit geprüft.

Anschrift: Prof. Dr. M. Kuhnert-Brandstätter, A-6020 Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1 [Ph 952]

H. Kubinyi

Proscillaridincarbonate¹⁾

Aus den Wissenschaftlichen Laboratorien der Knoll AG., Chem. Fabriken, 6700 Ludwigshafen
(Eingegangen am 10. August 1970)

Umsetzung von Proscillaridin mit N,N'-Carbonyldiimidazol liefert Proscillaridin-2',3'-carbonat und Proscillaridin-2',3'-carbonat-4'-(N-imidazoly)-carboxylat. Einige Derivate des Proscillaridin-2',3'-carbonates werden beschrieben.

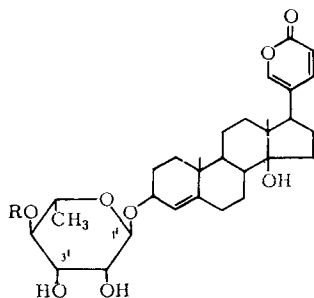
Carbonates of Proscillaridin

Reaction of proscillaridin with N,N'-carbonyldiimidazole yields proscillaridin-2',3'-carbonate and proscillaridin-2',3'-carbonate-4'-(N-imidazoly)-carboxylate. Some derivatives of proscillaridin-2',3'-carbonate are described.

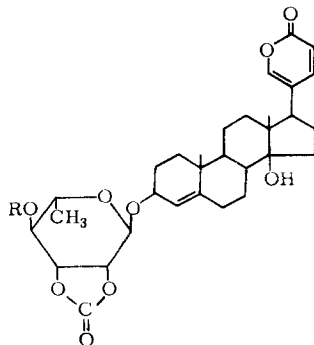
Bei der Methylierung von Proscillaridin (I) mit Methyljodid und Silberoxid in Dimethylformamid wurde in kleinen Ausbeuten ein Nebenprodukt erhalten, das durch IR- und NMR-Spektren sowie durch alkalische Spaltung zu Proscillaridin-4'-methyläther (II) als Proscillaridin-2',3'-carbonat-4'-methyläther (III) charakterisiert werden konnte²⁾.

1 Auszugsweise vorgetragen auf der Jahrestagung der „Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung“, Wien, Juli 1970.

2 H. Kubinyi, Arch. Pharmaz. 304, 531 (1971).



I, R = H

II, R = CH₃III, R = CH₃

IV, R = H

V, R = $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{imidazol})$ VI, R = CH₃COVII, R = C₆H₅CO

Cyclische Carbonate sind in der Zuckerchemie bekannt³⁾. Man erhält sie durch Umsetzung der entsprechenden 1,2-Glykole mit Phosgen, Chlorameisensäureestern oder Dialkyl- bzw. Diarylcarbonaten. In der letzten Zeit sind auch die cyclischen Carbonate von Digitoxin, Digoxin und Gitoxin dargestellt worden⁴⁾.

Für einen eindeutigen Strukturbeweis des Nebenproduktes der Methylierung von I war es notwendig, das 2',3'-Carbonat (IV) und den 2',3'-Carbonat-4'-methylether (III) auf einem unabhängigen Weg zu synthetisieren. Wegen der hohen Empfindlichkeit von I gegenüber sauren Reagenzien wurde die Umsetzung mit N,N'-Carbonyldiimidazol⁵⁾ untersucht.

I liefert mit einem Äquivalent N,N'-Carbonyldiimidazol in siedendem Tetrahydrofuran als einziges Reaktionsprodukt das 2',3'-Carbonat-4'-(IV). Bei Umsetzung mit mehr als einem Äquivalent N,N'-Carbonyldiimidazol erhält man neben dem 2',3'-Carbonat als zweites Reaktionsprodukt das 2',3'-Carbonat-4'-(N-imidazolyl)-carboxylat (V), das bei vier oder mehr Äquivalenten N,N'-Carbonyldiimidazol als einziges Reaktionsprodukt erhalten wird. Das 2',3'-Carbonat kann auch aus I durch Umsetzung mit Imidazol-N-carbonsäureestern, dargestellt werden.

Durch Acetylierung bzw. Benzoylierung von 2',3'-Carbonat erhält man das 2',3'-Carbonat-4'-acetat (VI) bzw. -4'-benzoat (VII); überraschenderweise erhält man auch bei der Acylierung des 2',3'-Carbonat-4'-(N-imidazolyl)-carboxylates – unter Austausch des N-Imidazolylcarbonyl-Restes gegen den Acyl-Rest – die Verbindungen VI und VII.

3 L. Hough, J. E. Priddle, R. S. Theobald, *Advances in Carbohydrate Chem.* 15, 91 (1960).

4 D. Satoh, S. Kobayashi, J. Morita, *Chem. pharmac. Bull. (Tokyo)* 17, 682 (1969); Shi Shionogi & Co. Ltd., *Niederländisches Patent* 68,07139.

5 H. A. Staab, *Angew. Chem.* 74, 407 (1962); H. A. Staab, *Liebigs Ann. Chem.* 609, 75 (1957).

Die Methylierung des 2',3'-Carbonates mit Methyljodid und Bariumhydroxid in Dimethylformamid liefert nur Produkte, die nicht mehr den cyclischen Carbonatrest enthalten. Dagegen liefert die Umsetzung von authentischem 4'-Methyläther (II, dargestellt durch Methylierung aus dem 2',3'-Acetonid und Abspaltung des Acetonid-Restes²⁾) mit N,N'-Carbonyldiimidazol glatt den gewünschten 2',3'-Carbonat-4'-methyläther (III).

In den IR-Spektren der 2',3'-cyclischen Carbonate III – VII tritt eine sehr charakteristische Bande bei 5,50 bis 5,52 μ (in CH_2Cl_2 -Lösung) bzw. bei 5,51 – 5,56 μ (KBr) auf; nach Hough und Mitarb.⁶⁾ zeigen O-Alkoxycarbonyl- bzw. O-Benzoyloxycarbonylverbindungen eine C=O-Valenzschwingung im Bereich 5,67 – 5,72 μ , während für cyclische Carbonate eine Bande bei 5,42 – 5,56 μ typisch ist.

Bei den NMR-Spektren fällt die Verschiebung des H-1'-Signals nach niedrigem Feld auf: während z. B. in den Proscillaridinacetaten⁷⁾ H-1' bei 4,92 – 4,98 ppm als breites Singulett oder als Dublett mit $J_{1',2'} = 1 - 2$ Hz zu finden ist, tritt es in den 2',3'-Carbonaten als scharfes Singulett bei 5,24 – 5,37 ppm auf.

Eine Übersicht über die chemischen und physikalischen Daten der 2',3'-Carbonate gibt die Tab. 1.

Tabelle 1: Chemische und physikalische Daten der Proscillaridin-2',3'-carbonate

Proscillaridin-carbonat	Bruttoformel	Schmp.	$[\alpha]_D^{1)}$	Rf-Wert
2',3'-Carbonat	$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_9$	258 – 265°	– 78°	0,7 ³⁾
2',3'-Carbonat-4'-(N-imidazolyl)-carboxylat	$\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{10}$	159,5 – 161,5°	– 58°	0,6 ³⁾
2',3'-Carbonat-4'-acetat	$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_{10}$	217,5 – 221°	– 62°	0,2 ⁴⁾
2',3'-Carbonat-4'-benzoat	$\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$	234 – 237°	– 58°	0,3 ⁴⁾
2',3'-Carbonat-4'-methyläther	$\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_9$	268,5 – 271°	– 2°	0,3 ⁴⁾

1 in Dioxan, c = 1,0

2 in Dioxan nicht löslich

3 System Chloroform/Aceton = 4/1, ohne Kammersättigung

4 System Chloroform/Essigsäureäthylester = 4/1, ohne Kammersättigung

6 L. Hough, J. E. Priddle, R. S. Theobald, G. R. Barker, T. Douglas, J. W. Spoors, Chem. and Ind. 1960, 148.

7 H. Kubinyi, W. Steidle und B. Görlich, Arch. Pharmaz. 304, 380 (1971)

Herrn J. Johna danke ich für die fleißige und geschickte Ausführung der experimentellen Arbeiten. Herrn Dr. F. Dürr danke ich für die Messung der IR- und NMR-Spektren und für wertvolle Beiträge zur Synthese der Proscillaridin-2',3'-carbonate.

Beschreibung der Versuche:

Allgemeine Angaben siehe ⁷⁾

Proscillaridin-2',3'-carbonat, IV

5 g I (9,4 mMol) und 1,5 g N,N'-Carbonyl-diimidazol (9,3 mMol) werden in 50 ml absol. Tetrahydrofuran 1 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Ausschütteln zwischen Essigsäureäthylester und Wasser wird die organische Phase eingedampft und der Rückstand an desaktiv. Kieselgel mit Essigsäureäthylester chromatographiert. Neben 2,70 g Ausgangsmaterial erhält man:

2,35 g 2',3'-Carbonat, IV (97 % d. Th. bez. auf umgesetztes Ausgangsmaterial). Kristallisation aus Essigsäureäthylester liefert ein analysenreines Produkt. IR-Daten: $\nu_{C=O}$ 5,54 und 5,85 μ (KBr) bzw. 5,52 und 5,83 μ (in CH_2Cl_2); NMR-Daten: H-1' 5,25 ppm, H-2' und H-3' 4,7 ppm, H-4' und H-5' etwa 3,6 – 4,5 ppm, H-6' 1,33 ppm, H-18 0,74 ppm, H-19 1,05 ppm.

$C_{31}H_{40}O_9$ (556,6)

Ber.: C 66,89

H 7,24

Gef.: C 66,72

H 7,05

1 g Proscillaridin und 5 g Imidazol-N-carbonsäure-benzylester werden in 100 ml absol. Dioxan 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln und SC mit Chloroform/Aceton = 4/1 erhält man: 1,00 g 2',3'-Carbonat, IV (95 % d. Th.)

Proscillaridin-2',3'-carbonat-4'-(N-imidazolyl)-carboxylat, V

20 g I (0,04 Mol) und 24 g N,N'-Carbonyl-diimidazol (0,15 Mol) werden in 200 ml absol. Tetrahydrofuran 2 Std. zum Sieden erhitzt; die Zugabe des Reagenzes erfolgt in Portionen zu je 6 g in 1/2 stdg. Abständen. Nach Ausschütteln zwischen Essigsäureäthylester und Wasser wird die organische Phase eingedampft und das Rohprodukt aus Essigsäureäthylester kristallisiert.

Man erhält:

19,1 g 2',3'-Carbonat-4'-(N-imidazolyl)-carboxylat, V (82 % d. Th.). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Essigsäureäthylester erhält man ein analysenreines Produkt. IR-Daten: $\nu_{C=O}$ 5,51, 5,68 und 5,84 μ (KBr) bzw. 5,50, 5,68 und 5,81 μ (in CH_2Cl_2); NMR-Daten: H-1' 5,34 ppm, H-2', H-3' und H-4' 4,7 – 5,2 ppm, H-5' etwa 4,0 – 4,4 ppm, H-6' 1,33 ppm, H-18 0,75 ppm, H-19 1,06 ppm.

$C_{35}H_{42}N_2O_{10}$ (650,7)

Ber.: C 64,60

H 6,51

N 4,31

Gef.: C 64,20

H 6,37

N 4,30

Proscillaridin-2',3'-carbonat-4'-acetat, VI

0,5 g V werden in 5 ml absol. Pyridin gelöst und mit 5 ml Acetanhydrid 24 Std. bei 20° stehen gelassen. Nach Zerstörung des überschüssigen Acetanhydrids mit Methanol, Aufarbeitung durch Ausschütteln, SC mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 4/1 und Kristallisation aus Essigsäureäthylester erhält man: 0,41 g 2',3'-Carbonat-4'-acetat, VI (89 % d. Th.). IR-Daten: $\nu_{C=O}$ 5,56, 5,68 und 5,76 μ (KBr), 5,51 und 5,82 μ (in CH_2Cl_2); NMR-Daten: H-1' 5,30 ppm, H-2', H-3' und H-4' bei 4,8 ppm, H-5' etwa 3,7 – 4,0 ppm, H-6' 1,23 ppm, H-18 0,75 ppm, H-19 1,07 ppm.

$C_{33}H_{42}O_{10}$ (598,7)

Ber.: C 66,20

H 7,07

Gef.: C 66,17

H 6,83

In analoger Weise liefert die Umsetzung von IV mit Acetanhydrid/Pyridin in praktisch quantitativer Ausbeute VI; bei der Umsetzung von Gemischen, bestehend aus IV und V mit Acetanhydrid/Pyridin erhält man nach SC ebenfalls reines VI.

Proscillaridin-2',3'-carbonat-4'-benzoat, VII

Die Umsetzung von IV oder V bzw. deren Gemischen mit Benzoylchlorid/Pyridin liefert nach SC und Kristallisation aus Essigsäureäthylester: *2',3'-Carbonat-4'-benzoat, VII*. IR-Daten:

$\nu_{\text{C=O}}$ 5,52, 5,74 und 5,80 μ (KBr) bzw. 5,52 und 5,82 μ (in CH_2Cl_2); NMR-Daten: H-1 5,37 ppm, H-2', H-3' und H-4' 4,7 – 5,2 ppm, H-5' etwa 3,7 – 4,5 ppm, H-6' 1,31 ppm, H-18 0,75 ppm, H-19 1,07 ppm.

$\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$ (660,7)

Ber.: C 69,07

H 6,71

Gef.: C 68,50

H 6,67

Proscillaridin-2',3'-carbonat-4'-methyläther, III

3 g II²⁾ und 3 g N,N'-Carbonyldiimidazol werden in 100 ml absol. Tetrahydrofuran 1 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Ausschüttelung zwischen Essigsäureäthylester und Wasser wird die organische Phase eingedampft und das Rohprodukt an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 4/1 chromatographiert. Man erhält: 2,21 g *2',3'-Carbonat-4'-methyläther, III* (72 % d. Th.). IR-Daten: $\nu_{\text{C=O}}$ 5,56 und 5,78 μ (KBr) bzw. 5,50 und 5,80 μ (in CH_2Cl_2); NMR-Daten: H-1' 5,24 ppm, H-2' 4,70 ppm, H-3' 4,75 ppm, H-4' 3,08 ppm, H-5' 3,83 ppm, H-6' 1,33 ppm, H-18 0,75 ppm, H-19 1,07 ppm.

$\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_9$ (570,7)

Ber.: C 67,35

H 7,42

$\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_9 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (602,7)

Ber.: C 65,76

H 7,69

Gef.: C 65,87

H 7,16