

H. Kubinyi, W. Steidle und B. Görlich

Proscillaridinacetate¹⁾

Aus den Wissenschaftlichen Laboratorien der Knoll AG., Chem. Fabriken, 67 Ludwigshafen
(Eingegangen am 10. August 1970)

Aus Proscillaridin werden durch Acetylierung drei isomere Monoacetate, drei isomere Diacetate und ein Triacetat dargestellt und die erhaltenen Gemische durch Kombination von Säulenchromatographie und Craig-Verteilung aufgetrennt. Die Struktur der Acetate wird aus chemischen und physikalischen Daten abgeleitet.

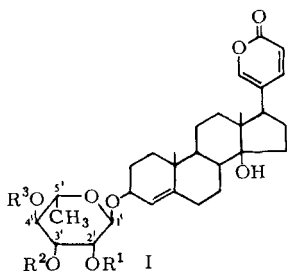
Acetates of Proscillaridin

Three isomeric monoacetates, three isomeric diacetates and one triacetate are prepared by acetylation of proscillaridin and separation of the resulting mixtures by combination of column chromatography and Craig distribution. The structures of the acetates are elucidated from chemical and physical data.

Viele natürlich vorkommende Herzglykoside tragen Acetylgruppen. Von diesen werden einige auch zur Therapie der Herzinsuffizienz beim Menschen verwendet. Daneben wurde in den letzten Jahren besonders intensiv die synthetische Abwandlung von Herzglykosiden, insbesondere durch Acetylierung, zur Darstellung neuer für die Therapie geeigneter Derivate untersucht: so wurden z. B. von Digitoxin^{2, 3)}, Digoxin^{2, 4)}, Gitoxin^{2, 5, 6)}, Neriifolin⁷⁾, Acovenosid⁸⁾ und Helveticosid^{5, 9)} Acetate und z. T. auch andere Acylderivate dargestellt.

- 1 Auszugsweise vorgetragen auf der Jahrestagung der „Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung“, Wien, Juli 1970.
- 2 a) H.-W. Voigtländer und G. Balsam, Arch. Pharmaz. 301, 208 (1968). b) Shionogi & Co. Ltd., Niederländisches Patent 68, 08711.
- 3 D. Satoh und J. Morita, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 17, 1456 (1969).
- 4 G. Maerten und G. Haberland, Arzneimittel-Forsch. 20, 347 (1970).
- 5 W. Schaumann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 263, 40 (1969).
- 6 a) J. Morita und D. Satoh, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 16, 1056 (1968). b) L. Nover, Arch. Pharmaz. 302, 321 (1969). c) G. Baumgarten und R. Reissbrodt, Arch. Pharmaz. 302, 650 (1969).
- 7 H.-W. Voigtländer, G. Balsam und G. Herbst, Arch. Pharmaz. 302, 538 (1969); auf S. 539 ist in den Formeln (1) bis (7) eine falsche Verknüpfung der Thevetose mit dem Aglykon angegeben: die Konfiguration von C-1' muß α -L-glykosidisch statt β -L-glykosidisch sein, siehe z. B. T. Reichstein und E. Weiss, Advances Carbohydrate Chem. 17, 65 (1962). Diese Verknüpfung steht auch mit den angegebenen NMR-Daten in Übereinstimmung.
- 8 C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Südafrikanisches Patent 67/0704 = US-Patent 3458628.
- 9 a) C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Südafrikanisches Patent 67/0705. b) W. Schaumann und R. Wegerle, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 262, 73 (1969).

Von Proscillaridin, einem 3 β -O-(α -L-Rhamnopyranosido)-14 β -hydroxy-bufa- Δ^4 , 20, 22-trienolid I, wurden bisher nur das Triacetat (II)¹⁰ und ein 2', 3'-Isopropyliden-4'-acetat (III)¹¹ beschrieben. Die von Vogelsang, Brock und Lenke¹² nach Acetylierung erhaltenen Fraktionen „Diacetylproscillaridin, Schmp. 138–142° und Monoacetylproscillaridin, Schmp. 147–150°“ stellen Gemische der isomeren Di- bzw. Monoacetate dar.



	R ¹	R ²	R ³
I	H	H	H
II	Acetyl	Acetyl	Acetyl
III	$\begin{array}{c} \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$		Acetyl
IV	Acetyl	Acetyl	H
V	Acetyl	H	Acetyl
VI	H	Acetyl	Acetyl
VII	Acetyl	H	H
VIII	H	Acetyl	H
IX	H	H	Acetyl
X	H	H	CH ₃ CH ₂ CO-
XI	H	H	C ₆ H ₅ CO-
XII	$\begin{array}{c} \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$		CH ₃ CH ₂ CO-
XIII	$\begin{array}{c} \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$		C ₆ H ₅ CO-

Wir haben die Acetylierung von Proscillaridin unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht und die erhaltenen Gemische durch Kombination von SC und Craig-Verteilung bis zu den Reinsubstanzen aufgetrennt. Die Umsetzung von Pro-

10 P. Zoller und Ch. Tamm, *Helv. chim. Acta* 36, 1744 (1953).

11 Dr. K. Thomae GmbH, Niederländisches Patent 67, 17599.

12 ASTA-Werke AG., Südafrikanisches Patent 67/3363 = US-Patent 3472836.

scillaridin mit Acetanhydrid/Bortrifluoridätherat in Tetrahydrofuran liefert ein Gemisch aller möglichen Acetate des Proscillaridins (die tert. 14 β -Hydroxylgruppe ist nicht veresterbar). Die SC eines solchen Gemisches liefert neben wenig Triacetat II reines Diacetat IV, ein Gemisch der Diacetate V und VI und ein Gemisch der drei Monoacetate VII, VIII und IX. Craig-Verteilung des Diacetatgemisches mit Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform/Methanol/Wasser = 3/1/3/1 liefert reines Diacetat V und Diacetat VI. Craig-Verteilung des Monoacetatgemisches mit Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform/Methanol/Wasser = 2/2/3/1 liefert die reinen Monoacetate VII, VIII und IX.

Man kann die Reaktionsbedingungen bei der partiellen Acetylierung von Proscillaridin mit Acetanhydrid/Bortrifluoridätherat so wählen, daß überwiegend Monoacetate (1 Std. bei -35°) oder überwiegend Diacetate (1 Std. bei -15°) entstehen. Auch die Umsetzung von Proscillaridin mit Acetanhydrid/Pyridin oder Acetylchlorid/Pyridin führt zu Mono- und Diacetaten, die Reaktion verläuft jedoch unspezifischer. Die Umsetzung von Proscillaridin mit Acetanhydrid in Dimethylformamid bei Anwesenheit von Bariumcarbonat liefert dagegen spezifisch und in sehr hohen Ausbeuten ein Gemisch der isomeren Monoacetate. Ebenso erhält man bei der Acetylierung von Proscillaridin mit Acetanhydrid/Borsäure in Aceton bei Gegenwart katalytischer Mengen Pyridin spezifisch ein Monoacetatgemisch, aus dem VIII in Ausbeuten von bis zu 90 % d. Th. durch direkte Kristallisation isoliert werden kann (vgl. nächste Mitt.).

Tabelle 1: Chemische und physikalische Daten der Proscillaridinacetate

Proscillaridinacetat	Bruttoformel	$[\alpha]_D^{1)}$	Rf-Wert	K-Wert
2'-Acetat (VII)	C ₃₂ H ₄₄ O ₉	-67°	0,59 ²⁾	0,70 ⁵⁾
3'-Acetat (VIII)	C ₃₂ H ₄₄ O ₉	-68°	0,58 ²⁾	1,04 ⁵⁾
4'-Acetat (IX)	C ₃₂ H ₄₄ O ₉	-72°	0,65 ²⁾	0,59 ⁵⁾
2',3'-Diacetat (IV)	C ₃₄ H ₄₆ O ₁₀	-65°	0,60 ³⁾	0,77 ⁶⁾
2',4'-Diacetat (V)	C ₃₄ H ₄₆ O ₁₀	-62°	0,50 ³⁾	0,55 ⁶⁾
3',4'-Diacetat (VI)	C ₃₄ H ₄₆ O ₁₀	-78°	0,45 ³⁾	0,77 ⁶⁾
2',3',4'-Triacetat (II)	C ₃₆ H ₄₈ O ₁₁	-72°	0,40 ⁴⁾	0,14 ⁶⁾

1 in Methanol ($c = 1,0$)

2 System Essigsäureäthylester, ohne Kammersättigung

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

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

5 Verteilungssystem Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform/Methanol/Wasser = 2/2/3/1

6 Verteilungssystem Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform/Methanol/Wasser = 3/1/3/1

Proscillaridin-4'-acetat (IX) und andere -4'-Acylate (X, XI) können auch direkt durch saure Abspaltung des Isopropylidenrestes aus dem 2', 3'-Acetonid-4'-acetat (III)¹¹ bzw. aus den entsprechenden 2', 3'-Acetonid-4'-acylaten (XII, XIII) hergestellt werden.

Eine Übersicht über die wichtigsten chemischen und physikalischen Daten der Proscillaridinacetate gibt die Tab. 1. (Seite 382).

Tabelle 2: Strukturzuordnung der isomeren Proscillaridinmonoacetate VII, VIII und IX

Proscillaridinacetat	NaJO ₄ -Spaltung ¹⁾	Acetonidbildung ²⁾
2'-Acetat (VII)	+	—
3'-Acetat (VIII)	—	—
4'-Acetat (IX)	+	+

1 2 mg Monoacetat werden mit 10 mg NaJO₄ in 2 ml Dioxan/Wasser = 1/1 2 Std. bei 20° gerührt; die Auswertung erfolgt durch DC.

2 2 mg Monoacetat werden in 0,1 n HCl/Aceton 30 Min. bei 20° gerührt; Auswertung durch DC.

Die Strukturzuordnung der isomeren Monoacetate VII, VIII und IX ist auf chemischem Wege möglich (Tab. 2): 3'-Acetat reagiert erwartungsgemäß nicht mit NaJO₄, 4'-Acetat, das als einziges der drei Monoacetate eine cis-ständige Glykolgruppierung enthält, bildet ein Acetonid. Eine Bestätigung dieser Strukturzuordnung ergibt sich ebenso wie die Struktur der drei isomeren Diacetate aus der Analyse der NMR-Spektren. Bei den Diacetaten wurden die Strukturen zusätzlich noch durch kernmagnetische Doppelresonanz bei 100 MC gesichert. Eine Übersicht der NMR-Daten der Proscillaridinacetate gibt die Tab. 3.

H-1', das glykosidische Proton an C-1' erscheint in allen Acetaten wie auch in Proscillaridin selbst bei 4,92 bis 4,98 ppm als breites Singulett oder als Dublett mit $J_{1',2'} = 1-2$ Hz. H-2' tritt bei freier 2'-OH bei 3,9 bis 4,1 ppm auf, Acetylierung verschiebt nach 5,1 bis 5,3 ppm; in allen Fällen, in denen das Signal für H-2' zugeordnet werden kann, tritt es als Quadruplett mit $J_{1',2'} = 1-2$ Hz und $J_{2',3'} = 3,0-3,5$ Hz auf. Für H-3' werden ähnliche Werte wie für H-2' gefunden: bei freier 3'-OH liegt H-3' bei 3,9 bis 4,1 ppm, nach Acetylierung bei 5,0 bis 5,3 ppm, meist als Quadruplett mit $J_{2',3'} = 3,0-3,5$ Hz und $J_{3',4'} = 9-10$ Hz. H-4' erscheint, wenn es nicht durch H-3' (z. B. im 3', 4'-Diacetat) oder durch H-5' (in Acetaten mit freiem 4'-OH) gestört ist, als scharfes Triplett mit $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 9-10$ Hz, in Verbindungen mit freiem 4'-OH bei 3,4 bis 3,9 ppm, in Verbindungen mit 4'-O-Acetyl bei 4,8 bis 5,3 ppm. H-5' ist in keinem Fall eindeutig zuzuordnen, es liegt als Multipllett bei etwa 3,6 bis 4,1 ppm. Die Wasserstoffatome H-6' der Rhamnosemethylgruppe erscheinen bei freier 4'-Hydroxylgruppe bei 1,33 bis 1,36 ppm, bei 4'-O-Acetyl bei 1,19 bis 1,22 ppm als Dublett mit $J_{5',6'} = 6,0$ bis 6,5 Hz. Eine analoge Verschiebung der H-6' bei β -D-Glucopyranosidacetaten nach Acylierung

Tabelle 3: NMR-Daten der Proscillaridinacetate (in CDCl_3 bzw. $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, δ -Werte in ppm, $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ppm; J-Werte in Hz, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett, AB = AB-System)

Proscillaridinacetat	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-6'
2'-Acetat (VII)	4,93 (br. s)	5,08 (q, $J_1 = 1$, $J_2 = 3$)	4,0 (q, $J_1 = 3$, $J_2 = 10$)	etwa 3,5 (m)	1,33 (d, $J = 6$)
3'-Acetat (VIII)	4,95 (d, $J = 2$)	4,08 (q, $J_1 = 2$, $J_2 = 3$)	4,98 (q, $J_1 = 3$, $J_2 = 9,5$)	etwa 3,8 (m, $J = 9$)	1,35 (d, $J = 6$)
4'-Acetat (IX)	4,98 (br. s)	etwa 3,9 (m)	etwa 3,9 (m)	4,90 (t, $J_1 =$ $J_2 = 10$)	1,19 (d, $J = 6,5$)
2',3'-Diacetat (IV)	4,94 (br. s)	etwa 5,3 ¹⁾ (AB-d, $J = 3,5$)	5,2 ¹⁾ (AB-q, $J_1 = 3,5$; $J_2 = 7$)	etwa 3,4 – 3,9 ¹⁾ (m)	1,36 ¹⁾ (d, $J = 6$)
2',4'-Diacetat (V)	4,97 (d, $J = 1$)	5,03 ¹⁾ (q, $J_1 = 1,5$; $J_2 = 3,5$)	4,11 ¹⁾ (m)	4,86 ¹⁾ (t, $J_1 =$ $J_2 = 10$)	1,22 ¹⁾ (d, $J = 6$)
3',4'-Diacetat (VI)	4,98 (d, $J = 1,5$)	4,03 ¹⁾ (q, $J_1 = 1$, $J_2 = 3$)	etwa 5,25 ¹⁾ (AB-d, $J = 3$)	etwa 5,1 ¹⁾ (AB-D, $J = 9$)	1,21 ¹⁾ (d, $J = 6$)
2',3',4'-Triacetat (II)	4,92 (d, $J = 1$)		5,1 bis 5,3 komplexes System		1,22 (d, $J = 6,5$)

1 Zuordnung durch Entkopplung bei 100 MC gesichert

des 4'-Hydroxyls um 0,1 bis 0,3 ppm zu höherem Feld ist in der Literatur beschrieben¹³⁾, ebenso bei Neriifolin¹⁴⁾.

Aus der Lage der Acetylgruppensignale können keine Rückschlüsse auf die Struktur der Acetate gezogen werden, da sich die 2', 3'- und 4'-OH- bzw. -O-Acetylgruppen infolge ihrer Nachbarschaft gegenseitig stark beeinflussen. Die Lage von H-18 bzw. H-19 ist konstant bei 0,74 bis 0,75 ppm bzw. 1,06 bis 1,07 ppm, ebenso die Lage der Enol-Lactonringprotonen H-21 (7,26 bis 7,36 ppm), H-22 (7,88 bis 7,98 ppm) und H-23 (6,29 bis 6,35 ppm).

13 A. P. Tulloch, A. Hill, *Canad. J. Chem.* **46**, 2485 (1968); β -D-Glucopyranoside haben an den C-Atomen 3', 4' und 5' genau spiegelbildliche Konfiguration wie α -L-Rhamnoside.

14 Literatur⁷⁾; α -L-Thevetoside haben an den C-Atomen 3', 4' und 5' identische Konfiguration wie α -L-Rhamnoside.

Herrn W. Ossowski danken wir für geschickte und gewissenhafte Mitarbeit; Herrn Dr. J. Jochims, Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, danken wir für die Aufnahme der 100 MC-NMR-Spektren, Herrn Dr. F. Dürr danken wir für Aufnahme und Diskussion der 60 MC-NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden mit einem Reichert-Schmp.-Mikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Für die SC benutzen wir Kieselgel "Merck" 0,05–0,2 mm, desaktiviert mit einem Wassergehalt von 13 %. Für die DC werden Kieselgel „Merck HF₂₅₄“-Platten verwendet; die Substanzen werden durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure sichtbar gemacht. Die NMR-Spektren wurden in CDCl₃ bzw. CDCl₃/CD₃OD bei 60 MC gemessen.

Acetylierung von Proscillaridin mit Ac₂O/BF₃ bei – 15°

Zu einer Lösung von 20 g Proscillaridin in 200 ml Tetrahydrofuran gibt man bei – 15° eine ebenfalls gekühlte Lösung von 20 ml Bortrifluoridätherat in 200 ml Acetanhydrid. Nach 1stdg. Rühren bei – 15° wird mit 500 ml kaltem Methanol versetzt und durch Ausschütteln zwischen Essigsäureäthylester, 5proz. Natronlauge und Wasser aufgearbeitet.

Aus 4 Ansätzen zu je 20 g Proscillaridin erhält man nach SC an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 4/1 und Rechromatographie der Mischfraktionen:

24,6 g 2', 3', 4'-Triacetat II (25 % d. Th.), amorph, R_f = 0,40 in Chloroform/Essigsäureäthylester = 4/1, $[\alpha]_D^{20} - 72^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

C ₃₆ H ₄₈ O ₁₁ (656,7)	Ber.: C 65,83	H 7,37
	Gef.: C 65,95	H 7,53

19,3 g 2', 3'-Diacetat IV (21 % d. Th.), amorph, R_f = 0,60 in Chloroform/Aceton = 4/1, $[\alpha]_D^{20} - 65^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

C ₃₄ H ₄₆ O ₁₀ (614,7)	Ber.: C 66,43	H 7,54
	Gef.: C 66,23	H 8,09

19,6 g Gemisch bestehend aus 2', 4'-Diacetat und 3', 4'-Diacetat (21 % d. Th.), amorph, R_f = 0,45–0,50 in Chloroform/Aceton = 4/1.

22,5 g Gemisch bestehend aus 2', 3'- und 4'-Acetat (26 % d. Th.), amorph, R_f = 0,58–0,65 in Essigsäureäthylester.

Craig-Verteilung der 2', 4'- und 3', 4'-Diacetate

15,92 g Gemisch bestehend aus 2', 4'-Diacetat und 3', 4'-Diacetat werden mit dem System Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform/Methanol/Wasser = 3/1/3/1 über n = 2000 Stufen verteilt (z = 1020, V = 10/10 ml, T = 20°, Substanz in den ersten 10 Elementen gelöst; nach 1020 Stufen Grundprozeß wird das Verfahren der oberphasigen Entnahme angewendet¹⁵⁾). Man erhält: in den Elementen 676–823

7,01 g 2', 4'-Diacetat V, amorph, R_f = 0,50 in Chloroform/Aceton = 4/1, $[\alpha]_D^{20} - 62^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

C ₃₄ H ₄₆ O ₁₀ (614,7)	Ber.: C 66,43	H 7,54
	Gef.: C 66,07	H 7,57

in den Elementen 824–971

5,65 g 3', 4'-Diacetat, VI, amorph, Rf = 0,45 in Chloroform/Aceton = 4/1, $[\alpha]_D^{20} - 78^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

C₃₄H₄₆O₁₀ (614,7)

Ber.: C 66,43 H 7,54

Gef.: C 66,23 H 7,62

Craig-Verteilung der 2', 3'- und 4'-Acetate

15,70 g Gemisch, bestehend aus 2', 3'-Acetat und 4'-Acetat, werden mit Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform/Methanol/Wasser = 2/2/3/1 über n = 1850 Stufen verteilt (z = 1020, V = 10/10 ml, T = 20°, Substanz in den ersten 10 Elementen gelöst; nach 1020 Stufen Grundprozeß wird das Verfahren der oberphasigen Entnahme angewendet¹⁵⁾). Man erhält:

in den Elementen 652–699

2,94 g 4'-Acetat IX, fbl. Kristalle aus Essigsäureäthylester, Schmp. 230–234°, Rf = 0,65 in Essigsäureäthylester, $[\alpha]_D^{20} - 72^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

C₃₂H₄₄O₉ (572,7)

Ber.: C 67,11 H 7,74

Gef.: C 67,00 H 7,96

in den Elementen 748–843

4,15 g 2'-Acetat VII, fbl. Kristalle aus Essigsäureäthylester, Schmp. 233–237°, Rf = 0,59 in Essigsäureäthylester, $[\alpha]_D^{20} - 67^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

C₃₂H₄₄O₉ (572,7)

Ber.: C 67,11 H 7,74

Gef.: C 66,77 H 7,96

in den Elementen 884–1007

4,10 g 3'-Acetat, VIII, fbl. Kristalle aus Essigsäureäthylester, Schmp. 236–238°, Rf = 0,58 in Essigsäureäthylester, $[\alpha]_D^{20} - 68^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

C₃₂H₄₄O₉ (572,7)

Ber.: C 67,11 H 7,74

Gef.: C 66,63 H 7,71

Acetylierung von Proscillaridin mit Ac₂O/BF₃ bei – 35°

Zu einer Lösung von 5 g Proscillaridin in 100 ml Tetrahydrofuran gibt man bei – 35° eine gekühlte Lösung von 5 ml Bortrifluoridätherat in 50 ml Acetanhydrid. Nach 1stdg. Rühren bei – 35° wird die Mischung mit 200 ml kaltem Methanol versetzt und bis zur vollständigen Zers. des überschüssigen Acetanhydrids 60 Min. stehengelassen. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln und SC an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/Aceton = 3/1 erhält man:

0,33 g 2', 3', 4'-Triacetat (5 % d. Th.), 1,01 g Diacetat-Gemisch (17 % d. Th.), 3,83 g Monoacetat-Gemisch (71 % d. Th.).

Kristallisation des Monoacetat-Gemisches aus Essigsäureäthylester liefert 1,63 g 3'-Acetat VIII (30 % d. Th.), Schmp. 230–236°.

Acetylierung von Proscillaridin mit Ac₂O/Pyridin

2 g Proscillaridin werden in 20 ml absol. Pyridin gelöst, mit 2 ml Acetanhydrid versetzt und 1 Std. bei 20° gerührt. Nach Zerstörung des überschüssigen Acetanhydrids durch Methanol, Aufarbeitung durch Ausschütteln und SC an desaktiv. Kieselgel mit dem System Chloroform/Aceton = 4/1 erhält man:

0,75 g Diacetat-Gemisch (32 % d. Th.), 1,30 g Monoacetat-Gemisch (60 % d. Th.).

Bei einer Reaktionszeit von 2 Std. bei 20° erhält man nach Aufarbeitung und SC wie oben: 1,15 g Diacetat-Gemisch (50 % d. Th.), 0,90 g Monoacetat-Gemisch (41 % d. Th.).

Acetylierung von Proscillaridin mit $Ac_2O/BaCO_3$ in Dimethylformamid

5 g Proscillaridin werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und mit 20 ml Acetanhydrid und 20 mg Bariumcarbonat 15 Std. bei 20° gerührt. Nach Filtration, Zers. des überschüssigen Acetanhydrids durch Methanol, Aufarbeitung durch Ausschütteln und SC an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/Aceton = 3/1 erhält man:

0,57 g Diacetat-Gemisch (10 % d. Th.), 4,54 g Monoacetat-Gemisch (84 % d. Th.).

Acylierung von Proscillaridin-2', 3'-acetonid^{11, 16)}

7,5 g 2', 3'-Acetonid werden in 25 ml absol. Pyridin gelöst und mit 25 ml Acetanhydrid 65 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Zerstörung des überschüssigen Acetanhydrids mit Methanol und Aufarbeitung durch Ausschütteln erhält man:

7,4 g 2', 3'-Acetonid-4'-acetat¹¹⁾ (III), (92 % d. Th.), amorph, $R_f = 0,69$ in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1.

10 g 2', 3'-Acetonid liefern nach Umsetzung mit Propionsäureanhydrid/Pyridin (18 Std., 25–30°) 10,1 g 2', 3'-Acetonid-4'-propionat (XII), (91 % d. Th.), amorph, $R_f = 0,75$ in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1.

10 g 2', 3'-Acetonid liefern nach Umsetzung mit Benzoylchlorid/Pyridin (18 Std., 25–30°) 20,0 g Gemisch aus 2', 3'-Acetonid-4'-benzoat (XIII), amorph, $R_f = 0,78$ in Chloroform/Essigsäureäthylester = 1/1 und Benzoessäuremethylester (das Gemisch wurde direkt für die nachfolgende Spaltung zum 4'-Benzoat verwendet).

Spaltung der Proscillaridin-2', 3'-acetonid-4'-acylate zu den 4'-Acylaten

7,4 g 2', 3'-Acetonid-4'-acetat (III) werden in 75 ml 0,1 n HCl/Tetrahydrofuran gelöst und 24 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Aufarbeitung durch Ausschütteln zwischen Essigsäureäthylester und Wasser und SC an desaktiv. Kieselgel mit Toluol/Aceton (Gradientenelution) erhält man:

3,04 g 2', 3'-Acetonid-4'-acetat (III), 2,71 g 4'-Acetat, IX (66 % d. Th.) bez. auf umgesetztes 2', 3'-Acetonid-4'-acetat), Schmp. 228–233°, $R_f = 0,65$ in Essigsäureäthylester.

Aus 10 g 2', 3'-Acetonid-4'-propionat (XII) erhält man nach Spaltung mit 0,2 n HCl/Tetrahydrofuran (7 Std., 20°) nach Aufarbeitung und SC an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 2/1 bis 1/1:

4,24 g 4'-Propionat, X (45 % d. Th.), amorph, $R_f = 0,77$ in Essigsäureäthylester, $[\alpha]_D^{20} - 68^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

$C_{33}H_{46}O_9$ (586,7)

Ber.: C 67,55 H 7,90

Gef.: C 66,71 H 7,88

Aus 20 g 2', 3'-Acetonid-4'-benzoat (XIII) (enthält Benzoessäuremethylester) erhält man nach Spaltung mit 0,2 n HCl/Tetrahydrofuran (7 Std. 20°) nach Aufarbeitung und SC an desaktiv. Kieselgel mit Chloroform/Essigsäureäthylester = 2/1:

3,91 g 4'-Benzoat, XI (35 % d. Th., bez. auf eingesetztes 2', 3'-Acetonid), amorph, $R_f = 0,88$ in Essigsäureäthylester, $[\alpha]_D^{20} - 70^\circ$ (c = 1,0, Methanol).

$C_{37}H_{46}O_9$ (634,7)

Ber.: C 70,01 H 7,31

Gef.: C 69,81 H 7,48

16 a) Knoll AG., Belgisches Patent 701,855; b) ASTA-Werke AG., Niederländisches Patent 68, 03441.