

139. Über Steroide und Sexualhormone.

(141. Mitteilung¹⁾).

Synthese von *allo*-Uzarigenin. Beitrag zur Konstitutionsaufklärung der *allo*-Aglykone

von Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und E. Angliker.

(10. V. 47.)

Im Zuge unserer Arbeiten über die Synthese digitaloider Aglykone haben wir vor kurzem die Herstellung von 14-Oxy-5,14-diallo-pregnanolon (I) und 14-Oxy-17-iso-5,14-diallo-pregnanolon (II) beschrieben²). In der Reihe der zusätzlich am C-Atom 21 hydroxylierten Verbindungen ist bisher nur die 17-Iso-Verbindung (IIa) bekannt, die entweder durch direkte Einführung des Hydroxyls (an C 14) in das 3 β ,21-Dioxy-5-*allo*-pregnanon-(20)³) oder besser durch Oxydation von 3 β ,14-Dioxy-17-iso-5,14-diallo-pregnanon-(20) (II) bzw. seines Mono-acetats mit Bleitetraacetat³) erhalten wird.

Die Verbindung IIa besitzt nun die Ketol-acetat-Gruppierung, welche den Anbau des Butenolid-Ringes an das Steroid-Gerüst nach unserer Standard-Methode⁴) erlaubt. Obwohl IIa am C-Atom 17 die Iso-Konfiguration besitzt, während die natürlichen Aglykone normale Konfiguration aufweisen, schien es uns doch von Interesse, das relativ leicht zugängliche Ketol-acetat (IIa) für eine Lacton-Synthese zu verwenden. Vor allem interessierte dabei die Frage, ob trotz der freien Oxy-Gruppe an C 14 die Umsetzung des Ketol-acetates nach *Reformatski* in präparativ genügender Ausbeute gelingen werde.

In dieser Absicht haben wir durch Oxydation des Methylketons (II) mit Bleitetraacetat eine etwas grössere Menge 3 β ,21-Diacetoxy-14-oxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (IIa)³) hergestellt. Bei der Umsetzung dieses Ketol-acetates mit Bromessigester und Zink erhielten wir das erwartete 14-Oxy-17-iso-aglykon (IV bzw. IVa). Die Ausbeuten waren dabei etwas geringer als man sie gewöhnlich bei Verbindungen, denen die 14-Oxy-Gruppe fehlt, beobachtet.

Aus den Mutterlaugen des Ansatzes isolierten wir eine Verbindung C₂₇H₄₄O₆, welcher wir die Konstitution eines 14,20-Dioxy-äthylesters (V) zuschreiben. Ihre Entstehung verdankt sie wohl der Anwesenheit einer gewissen Menge des Methylketons (II) in unserem Präparat des Ketol-acetates (IIa).

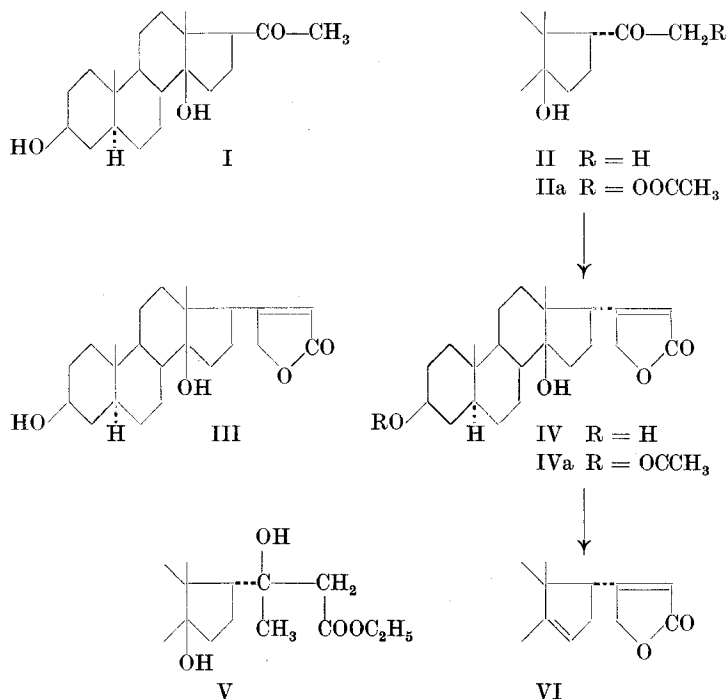
¹) 140. Mitt. Helv. **30**, 905 (1947).

²) Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und E. Angliker, Helv. **30**, 385 (1947).

³) Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und E. Angliker, Helv. **30**, 395 (1947).

⁴) L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, Helv. **24**, 76 (1941) und spätere Mitteilungen dieser Reihe.

Für Uzarigenin ist die von *Tschesche* und *Bohle*¹⁾ vorgeschlagene Formel (III) sehr wahrscheinlich²⁾. Unser synthetisches Lacton unterscheidet sich nun von Uzarigenin durch die Iso-Konfiguration an C 17. Da es andererseits, wie wir im folgenden zeigen werden, offenbar nahe Beziehungen zur Reihe der sog. *allo*-Aglykone besitzt, bezeichnen wir es als *allo*-Uzarigenin.



Uzarigenin selbst ist nicht bekannt, da bei der Spaltung des Uzarins in Zucker und Aglykon bis jetzt stets nur die beiden (α - bzw. β) Anhydro-aglykone, die sich durch die Lage der neugebildeten Doppelbindung (in 14,15 bzw. 8,14) unterscheiden, erhalten wurden. Zum Vergleich unseres synthetischen Lactons mit den Anhydro-uzarigeninen haben wir deshalb aus dem Acetat des Aglykons (IVa) mit Phosphoroxychlorid-Pyridin Wasser abgespalten. Die gebildete Anhydro-Verbindung erwies sich, wie erwartet, als verschieden von beiden Anhydro-uzarigeninen (Iso-Konfiguration an C 17).

Die biologisch unwirksamen, sog. *allo*-Verbindungen entstehen aus den wirksamen digitaloiden Glykosiden durch enzymatische Umlagerung. In ihnen sind noch alle funktionellen Gruppen unverändert

¹⁾ *R. Tschesche* und *K. Bohle*, B. **68**, 2252 (1935).

²⁾ Vgl. dazu *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner*, *A. Fürst* und *H. Heusser*, *Helv.* **30**, 694 (1947).

vorhanden. Eine Isomerisierung des Lacton-Ringes scheint nach neuen Untersuchungen von *A. Katz* und *T. Reichstein*¹⁾ unwahrscheinlich. Da nach *Jacobs*²⁾ und *Tschesche*³⁾ sich aus den *allo*-Aglykonen bei der Einwirkung von Alkali keine „Iso“-Aglykone mehr bilden, so wurde schon lange für diese Isomeren eine Umkehrung der Zentren C 14 oder C 17 vermutet. *Bloch* und *Elderfield*⁴⁾ begründen eine Isomerisierung an C 14, während *Tschesche* und *Bohle*³⁾ sowie neuerdings auch *Reichstein* und Mitarbeiter⁵⁾, eine solche am Asymmetriezentrum 17 für wahrscheinlich halten. Die Befunde der vorliegenden Untersuchung sprechen ebenfalls für die letztere Annahme.

Das vorne beschriebene synthetische Anhydro-aglykon ist wie erwähnt mit keinem der beiden bekannten Anhydro-uzarigenine identisch. Ebenso unterscheidet sich *allo*-Monoanhydro-periplogenin⁶⁾ von den beiden bekannten Anhydro-periplogenenen⁵⁾⁶⁾. Das gleiche gilt für die Trianhydro-Verbindungen⁷⁾ dieser beiden Aglykone. Entsprechende Feststellungen können auch in der Strophanthidin-Reihe gemacht werden. Bei der Ausschaltung des Asymmetriezentrums 14 bleibt somit der Unterschied zwischen der „normalen“ und der „allo“-Reihe bestehen, was für eine Isomerie an C 17 spricht. Auf diesen Umstand haben schon *Tschesche* und *Bohle*³⁾ hingewiesen.

Wird aus den normalen Aglykonen das 14-ständige Hydroxyl abgespalten, so ist je nach der Lage der neu gebildeten Doppelbindung (in 8,14 bzw. 14,15) eine Drehungsverschiebung von + 20° bis + 30° bzw. — 10° bis — 32° zu beobachten. In der Tabelle 1 sind die Zahlen für drei Aglykone angeführt, deren Anhydro-Verbindungen verhältnismässig gut untersucht sind.

Tabelle 1.

	1	2	3	2—1	3—1
	Aglykon [α] _D	$\Delta^{8,14}$ -Anhydro- aglykon; [α] _D	$\Delta^{14,15}$ -Anhydro- aglykon; [α] _D	$\Delta[\alpha]_D$	$\Delta[\alpha]_D$
Digitoxigenin . .	+ 19,1°	+ 39,0°	— 13,3°	+ 20°	— 32°
Digoxigenin . .	+ 25,8°	+ 46,0°	+ 16,3°	+ 20°	— 10°
Periplogenin . .	+ 29,8°	+ 59°	+ 4,8°	+ 30°	— 25°

1) *A. Katz* und *T. Reichstein*, *Pharm. acta Helv.* **19**, 231 (1944).

2) *W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **88**, 519 (1930).

3) *R. Tschesche* und *K. Bohle*, *B.* **71**, 654 (1938).

4) *E. Bloch* und *R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* **4**, 289 (1939).

5) *A. Katz* und *T. Reichstein*, *Helv.* **28**, 476 (1945); *Pharm. acta Helv.* **19**, 231 (1944).

6) *I. D. Lamb* und *S. Smith*, *Soc.* **1936**, 442.

7) *W. A. Jacobs* und *N. M. Bigelow*, *J. Biol. Chem.* **101**, 697 (1933); *R. C. Elderfield* und *A. Rothen*, *J. Biol. Chem.* **106**, 71 (1934). *I. D. Lamb* und *S. Smith*, *Soc.* **1936**, 442; *W. A. Jacobs* und *N. M. Bigelow*, *J. Biol. Chem.* **99**, 521 (1933).

Lamb und *Smith*¹⁾ beschreiben ein Anhydro-periplogenin vom Smp. 269–277°; $[\alpha]_D = +59^\circ$, während *Katz* und *Reichstein*²⁾ ein Isomeres vom Smp. 205–209° und einer Drehung von +4,8° isolierten. Der Drehungsunterschied von –44° liegt in der Mitte zwischen den in der Digitoxigenin- (–52°) und Digoxigenin-Reihe (–30°) für die Drehungsdifferenz der beiden isomeren Anhydro-Verbindungen gefundenen Werte³⁾. Die Zuordnung der Isomeren zur $\Delta^{8,14}$ - bzw. $\Delta^{14,15}$ -Reihe, wie sie in der Tabelle 1 vorgenommen worden ist, erfolgt zwangslos auf Grund des Verhaltens derselben bei der Hydrierung und ihrer spezifischen Drehung.

Zum Vergleich sei hier noch das Beispiel der entsprechenden $\Delta^{8,14}$ - bzw. $\Delta^{14,15}$ -3 β -Acetoxy-5-*allo*- α -tiocholensäure-methylester angeführt, das jedoch wegen des von den Aglykonen abweichenden Substituenten an C 17 nur qualitativ zu bewerten ist. Der $\Delta^{8,14}$ -3 β -Acetoxy-5-*allo*- α -tiocholensäure-methylester, der in unserem Laboratorium von *J. Pataki* neu hergestellt worden ist, besitzt ein Drehungsvermögen von +61,8°; der isomere $\Delta^{14,15}$ -Ester ein solches von +30°⁴⁾.

Tabelle 2.

	1	2	2–1
	<i>allo</i> -Aglykon $[\alpha]_D$	<i>allo</i> -Anhydro- aglykon; $[\alpha]_D$	$\Delta[\alpha]$
<i>allo</i> -Periplogenin	+41° ⁵⁾	+133° ¹⁾	+92°
<i>allo</i> -Strophanthidin	+37° ⁶⁾	+119° ⁶⁾	+87°
<i>allo</i> -Uzarigenin-3-acetat (IVa)	+22° ⁷⁾	+99° ⁷⁾	+77°

Während bei der Wasserabspaltung aus den normalen Aglykonen meist die beiden erwähnten Isomeren beobachtet wurden, scheint die analoge Abspaltung des tertiären Hydroxyls an C 14 aus den *allo*-Aglykonen leichter und einheitlich unter Bildung der $\Delta^{14,15}$ -Anhydro-Verbindung zu verlaufen⁸⁾. Sie ist ferner von einer charakteristischen Drehungsverschiebung begleitet, die im Mittel ca. +85° be-

1) *I. D. Lamb* und *S. Smith*, Soc. **1936**, 442.

2) *A. Katz* und *T. Reichstein*, Helv. **28**, 476 (1945); Pharm. acta Helv. **19**, 231 (1944).

3) *S. Smith*, Soc. **1930**, 2478; **1935**, 1050, 1305; **1936**, 354.

4) *Pl. A. Plattner*, *L. Ruzicka*, *H. Heusser*, *J. Pataki* und *Kd. Meier*, Helv. **29**, 942 (1946).

5) *A. Katz* und *T. Reichstein*, Helv. **28**, 476 (1945).

6) *E. Bloch* und *R. C. Elderfield*, J. Org. Chem. **4**, 289 (1939); *W. A. Jacobs*, J. Biol. Chem. **88**, 519 (1930).

7) Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

8) Eine Parallele dazu findet man bei den in 17 isomeren 14-Oxy-14-*allo*- α -tiosäure-methylestern. Aus dem 14-Oxy-17-iso-ester kann Wasser ausserordentlich leicht und in einheitlicher Reaktion abgespalten werden, während der in 17 „normale“ Ester nur unter energischeren Bedingungen reagiert und die beiden oben erwähnten Isomeren liefert. Vgl. *Pl. A. Plattner*, *L. Ruzicka*, *H. Heusser* und *Kd. Meier*, Helv. **29**, 2024 (1946).

trägt und sich demnach deutlich von den beiden oben angeführten Fällen unterscheidet. Analoge Beobachtungen haben wir nun bei der Elimination der 14-ständigen Hydroxyl-Gruppe aus dem synthetischen Aglykon (IV) gemacht. Die in drei derartigen Beispielen festgestellten Drehungsverschiebungen sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Da für das Lacton (IV) auf Grund der Synthese die Konstitution einer 17-Iso-Verbindung gesichert ist, so bilden diese Analogien ein neues Argument für die Zuordnung der 17-Iso-Konfiguration an die sog. *allo*-Aglykone.

Mit der Synthese des *allo*-Uzarigenins, das demnach sterisch wahrscheinlich mit den auch in der Natur vorkommenden *allo*-Aglykonen übereinstimmt, ist erstmals die Herstellung einer Verbindung gelungen, welche gleichzeitig die Oxy-Gruppe in Stellung 14 und den Lacton-Ring der natürlichen Aglykone enthält.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

allo-Uzarigenin-acetat (IVa).

Aus einem Ansatz von 1,3 g rohem 3 β ,21-Diacetoxy-14-oxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (IIa) in 15 cm³ abs. Benzol, 15 cm³ abs. Äther und 3 g mit Jod angeätzten Zinkflittern wurden 3 cm³ Lösungsmittel abgedampft. Darauf wurde Bromessigester (6 g) zugegeben und kurz erwärmt, bis die Reaktion eintrat und 10 Minuten ohne weiteres Erwärmen anhielt. Nach dem Abflauen derselben wurde abs. Dioxan (10 cm³) hinzugefügt und eine Viertelstunde auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde dann in verdünnte eisgekühlte Salzsäure gegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (1,85 g) wurde mit 5 cm³ Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur nachacetyliert und nach der üblichen Aufarbeitung an 60 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol, Benzol-Äther, Äther und Äther-Essigester eluierten Anteile (1,05 g) ergaben nach dem Umkrystallisieren aus Methanol-Äther 200 mg feine Nadeln vom Smp. 248–255°. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und 30 Stunden am Hochvakuum bei 130° getrocknet. Smp. 253–255°.

$$[\alpha]_D^{16} = +21,6^{\circ} \quad (c = 0,834 \text{ in Chloroform})$$

3,761; 3,766 mg Subst. gaben 9,917; 9,916 mg CO₂ und 2,954; 2,859 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₆ O ₅	Ber. C 72,08	H 8,71%
	Gef. „ 71,96; 71,86	„ 8,79; 8,50%

Das Produkt zeigt positiven *Legal*-Test. Mit Tetranitromethan gibt es keine Gelbfärbung. Das U.V.-Absorptionsspektrum weist ein Maximum bei 210 m μ (log ϵ = 4,55) auf.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

allo-Uzarigenin (IV).

70 mg *allo*-Uzarigenin-acetat (IVa) wurden in 10 cm³ Methanol gelöst und nach Zugabe von 10 cm³ 6,5-proz. methanolischer Salzsäure 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurden 10 cm³ Wasser hinzugefügt und im Vakuum bei 20° bis zur beginnenden Krystallisation Methanol abgedampft. Der Niederschlag wurde in Essigester aufgenommen, die Essigester-Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der krystalline Rückstand (70 mg) wurde zur Analyse dreimal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und 48 Stunden am Hochvakuum bei 120–130° getrocknet. Smp. 227–229°.

$$[\alpha]_D^{16} = +28,6; +30,7^{\circ} \quad (c = 0,673; 0,404 \text{ in Chloroform})$$

3,760 mg Subst. gaben 10,157 mg CO₂ und 3,046 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 73,72 „ 9,07%

Das Produkt gab einen positiven *Legal*-Test und mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung.

allo-Anhydro-uzarigenin-acetat (VI).

70 mg *allo*-Uzarigenin-acetat (IVa) wurden in 3,9 cm³ Pyridin gelöst und dann mit 1,0 cm³ Phosphoroxychlorid versetzt und 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Der Niederschlag wurde in Äther aufgenommen, die Äther-Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der braune Rückstand wurde in Äther gelöst, mit Tierkohle versetzt und durch Aluminiumoxyd filtriert. Das nach dem Eindampfen des Äthers erhaltene Rohprodukt krystallisierte aus Aceton-Hexan in feinen Blättchen, die bei 152–154° schmolzen. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und 48 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 162–164°.

$$[\alpha]_D^{18} = +98,5^{\circ} \quad (c = 0,985 \text{ in Chloroform})$$

3,786 mg Subst. gaben 10,411 mg CO₂ und 2,862 mg H₂O

C₂₅H₃₄O₄ Ber. C 75,34 H 8,60%

Gef. „ 75,04 „ 8,46%

Das Produkt zeigte einen positiven *Legal*-Test und gab mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung.

3β-Acetoxy-14,20-dioxy-17-iso-nor-5,14-diallo-cholansäure-äthylester (V).

Beim Versetzen der eingedampften Mutterlaugen des *allo*-Uzarigenin-acetats mit Hexan wurden nach längerem Stehen Krystalle erhalten, die bei 120–125° schmolzen. Sie gaben keinen *Legal*-Test und keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Zur Analyse wurden sie noch dreimal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und 48 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet. Smp. 125–137°.

$$[\alpha]_D^{19} = -7,4; -11,6^{\circ} \quad (c = 0,77; 1,13 \text{ in Chloroform})$$

3,746 mg Subst. gaben 9,571 mg CO₂ und 3,183 mg H₂O

C₂₇H₄₄O₆ Ber. C 69,79 H 9,55%

Gef. „ 69,73 „ 9,51%

$\Delta^{8,14}$ -3 β -Oxy-5-allo-ätiocholensäure¹⁾).

95 mg 3 β -Acetoxy-14-oxy-5,14-diallo-ätiocholensäure-methylester²⁾ wurden in 15 cm³ mit HCl-Gas gesättigtem 80-proz. Methylalkohol gelöst und 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gut gewaschen, und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand, 79 mg eines amorphen Produktes, wurde in 10 cm³ 5-proz. äthanolischer Kalilauge 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung und Trennung in neutrale und saure Anteile ergab 67 mg Rohsäure, die aus Essigester in Nadeln (35 mg) vom Smp. 223—228° krystallisierte. Zur Analyse wurde die Säure noch zweimal aus Essigester umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 190° sublimiert. Smp. 230—232°.

3,159 mg Subst. gaben 8,701 mg CO₂ und 2,632 mg H₂O

C ₂₀ H ₃₀ O ₃	Ber. C 75,43	H 9,50%
Gef. „	75,17	„ 9,32%

 $\Delta^{8,14}$ -3 β -Acetoxy-5-allo-ätiocholensäure-methylester¹⁾).

48 mg $\Delta^{8,14}$ -3 β -Oxy-5-allo-ätiocholensäure wurden, in Äther gelöst, mit Diazomethan methyliert. Der rohe Methylester wurde dann mit einem Gemisch von 0,4 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab nach anschliessendem Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol 42 mg des Acetyl-methylesters; Nadeln vom Smp. 140—144°. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 70° 48 Stunden getrocknet. Smp. 147—148,5°.

$[\alpha]_D^{22} = +61,8^\circ$ (c = 0,579 in Chloroform)

3,692 mg Subst. gaben 9,978 mg CO₂ und 3,026 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₄	Ber. C 73,76	H 9,15%
Gef. „	73,75	„ 9,17%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Bearbeitet von J. Pataki.

²⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, Helv. **29**, 942 (1946).