

311. Adolf Butenandt und Thomas F. Gallagher: Zur experimentellen Verknüpfung der pflanzlichen Herzgifte mit der Oestrongruppe.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]
(Eingegangen am 21. September 1939.)

Dem Herzgiftaglykon Strophanthidin kommt nach den Untersuchungen von W. A. Jacobs und von R. Tschesche die Struktur I zu¹⁾. Es ist dadurch ausgezeichnet, daß es an Stelle der für die meisten Steroide charakteristischen angulären Methylgruppe am C₁₀ eine Aldehydgruppe trägt. Aus diesem Grunde schien uns dieses verbreitete Genin ein geeignetes Ausgangsmaterial für Versuche zur experimentellen Verknüpfung eines Herzgiftes mit den Follikelhormonen der Oestrongruppe zu sein. Diese sich vom Grundkohlenwasserstoff Oestran (X) ableitenden Verbindungen sind partiell aromatisierte Derivate der Steroide, die keinen Substituenten am C₁₀ mehr tragen; durch Entfernen des aldehydischen Kohlenstoffatoms im Strophanthidin mußte man demnach zu einer Reihe von Derivaten des Oestrans vordringen können.

In einer in ihren Anfängen schon 3 Jahre zurückliegenden gemeinsamen Arbeit ist es uns gelungen, aus Strophanthidin die einfach ungesättigte Ketocarbonsäure IX darzustellen; sie hat die Zusammensetzung C₁₉H₂₆O₃ und ist in ihrer Struktur als 3-Oxo- Δ^4 -Oestren-carbonsäure-(17) anzusprechen. Im folgenden beschreiben wir einen Weg zur Darstellung dieser Säure, die als Ausgangsmaterial für weitere Abwandlungen dienen kann.

Strophanthidin (I) liefert bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung die Strophanthidinsäure (II), in der die Aldehydgruppe am C₁₀ in eine Carboxylgruppe übergegangen ist. W. A. Jacobs²⁾ hat bereits 1923 diese Strophanthidinsäure durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung zu einer neuen Säure abgebaut, in der nach späteren Untersuchungen von R. C. Elderfield³⁾ eine Lacton-ketocarbonsäure C₂₁H₂₈O₇ der Formel III vorliegt, die durch alkalische Verseifung (unter sterischer Umlagerung am C₁₇) in die freie Keto-dicarbonsäure IV übergeht. Elderfield hat weiterhin gezeigt, daß die Keto-dicarbonsäure IV durch Oxydation mit alkalischem Wasserstoffsperoxyd erwartungsgemäß in die um 1 Kohlenstoffatom ärmere Trioxy-dicarbonsäure C₂₀H₃₀O₇ (V) überzuführen ist, in der die Seitenkette bis auf die Carboxylgruppe abgebaut ist. Nach einer aus dem Versuchsteil ersichtlichen Arbeitsweise haben wir in Anlehnung an die Angaben von Jacobs und Elderfield diese Säure V aus Strophanthidin bereitet und dann in folgender Weise weiter abgewandelt:

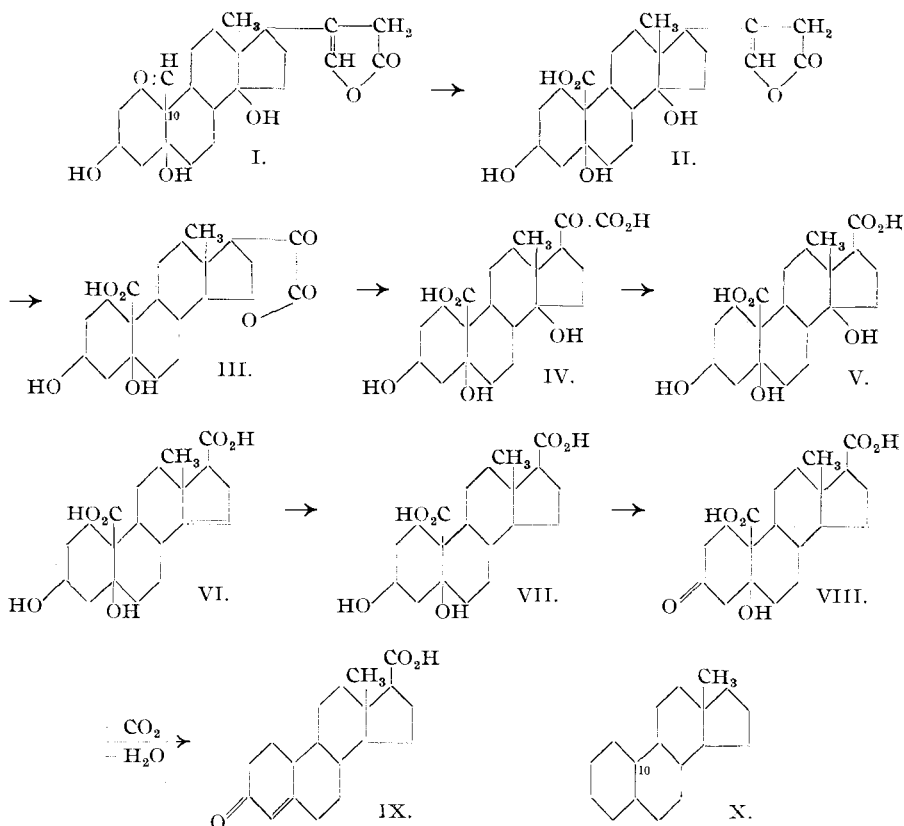
Erhitzt man die Trioxy-dicarbonsäure (V) (bzw. ihren Dimethylester) mit alkoholischer Salzsäure, so wird 1 Mol. Wasser abgespalten und — entsprechend den am Strophanthidin und anderen Herzgift-aglykonen gemachten Erfahrungen — die $\Delta^{14,15}$ -ungesättigte Säure VI (bzw. ihr Dimethylester) erhalten. Die im Fünfring gelegene Doppelbindung ist durch

1) Zusammenfassungen: R. Tschesche, Die Chemie der pflanzl. Herzgifte, Kröten-gifte u. Saponine der Cholangruppe; *Frg. d. Physiol.* **38**, 31 [1936]; R. C. Elderfield, *The Chemistry of the Cardiac Glycosides*, *Chem. Reviews* **17**, 187 [1935].

2) *Journ. biol. Chem.* **57**, 553 [1923].

3) *Journ. biol. Chem.* **113**, 631 [1936].

katalytische Hydrierung leicht mit Wasserstoff abzusättigen, und die so darstellbare gesättigte Dioxy-dicarbonsäure VII läßt sich durch vorsichtige Oxydation mit Chromsäure in Eisessiglösung in die Oxy-keto-dicarbonsäure $C_{20}H_{28}O_6$ (VIII) überführen. Erhitzt man diese Säure mit alkoholischer Salzsäure, so spaltet sie 1 Mol. Wasser und 1 Mol. Kohlendioxyd ab und liefert die α . β -ungesättigte Keto-monocarbonsäure $C_{19}H_{26}O_3$ (IX), die als Derivat des Oestrans (X) aufgefaßt und als 3-Oxo- Δ^4 -Oestren-carbonsäure-(17) bezeichnet werden kann. Die neue



Säure schmilzt bei 186° , zeigt eine opt. Drehung $[\alpha]_D^{25} +83^\circ$ und liefert die für α . β -ungesättigte Ketone charakteristische Absorption im Ultraviolett (λ max. = $240 m\mu$; $\epsilon = 17200$ in Alkohol); sie ist im Hochvakuum bei $110-130^\circ$ unverändert sublimierbar. Die Säure IX zeigt an der kastrierten Maus mit $4 \times 750 \gamma$ noch keine oestrogene Wirksamkeit; ihre Abwandlung zu anderen Derivaten der Oestronreihe wird bearbeitet.

Wir danken der Schering A.-G., Berlin, für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit durch die Bereitstellung von Ausgangsmaterial. Der eine von uns (T. F. Gallagher) hat der Rockefeller-Foundation für ein Stipendium zu danken.

Beschreibung der Versuche.

Als Ausgangsmaterial diente ein Strophanthidin (I) vom Schmp. 176^o, das aus „k-Strophanthin Merck“ durch Hydrolyse mit 5-proz. Salzsäure bei 75^o dargestellt wurde.

I. Abbau des Strophanthidins zur Dicarbonsäure $C_{20}H_{30}O_7$ (V) ²⁾ 3).

1) Strophanthidinsäure (II): Eine Lösung von Strophanthidin in 40 Volumen trockenem Aceton wurde zwischen 0 und 5^o unter Rühren mit der halben Gewichtsmenge des verwendeten Aglykons an gepulvertem Kaliumpermanganat versetzt und 2 Stdn. unter Rühren sich selbst überlassen. Das ausgefallene Mangandioxyd wurde gründlich mit Wasser gewaschen und die wäßrige Lösung auf ein kleines Volumen konzentriert. Durch Ansäuern mit Eisessig wurde die Strophanthidinsäure (II) als Öl gefällt, das beim Stehenlassen krystallisierte. Ein weiterer Betrag an Säure wurde aus dem Filtrat durch Sättigung mit Ammoniumsulfat abgeschieden; sie wurde durch Umfällen aus verd. Ammoniak sowie durch Krystallisation aus verd. Äthylalkohol gereinigt. Schmp. 276^o.

2) Oxydation der Strophanthidinsäure (II) zur Säure $C_{21}H_{30}O_8$ (IV). Strophanthidinsäure wurde in 10 Volumen 4-proz. wäßriger Natronlauge gelöst und 1 Stde. bei 25^o gehalten. Die alkalische Lösung wurde mit Wasser auf 100 Volumen aufgefüllt und pro Gramm verwendeter Säure unter Rühren mit 20 ccm einer 5-proz. Kaliumpermanganatlösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde mit Essigsäure neutralisiert, vom Manganschlamm durch Filtrieren befreit, konzentriert und mit Eisessig bis zur kongosäuren Reaktion versetzt. Beim Stehenlassen schieden sich Krystalle ab, die aus Alkohol umgelöst wurden: Schmp. 260^o. Es handelte sich um das Lacton III, aus dem die freie *trans*-Säure IV durch $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen mit 2-proz. Natronlauge und anschließende Fällung mit 25-proz. Schwefelsäure dargestellt wurde; sie krystallisierte in Nadeln vom Schmp. 178^o.

3) Oxydation der Säure IV zur Säure $C_{20}H_{30}O_7$ (V): Das Lacton III wurde in 10 Volumen 2-proz. Natronlauge gelöst und 30 Min. auf 80^o erhitzt. Der Überschuß an Natronlauge wurde mit verd. Salzsäure genau neutralisiert und die neutrale Lösung mit Wasser verdünnt, so daß 1 g des Ausgangsproduktes sich in 100 ccm Lösung befand. Pro Gramm Säure IV wurden 10 ccm 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd der Lösung hinzugefügt. Die Oxydationslösung wurde 48 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt, dabei schied sich die Säure $C_{20}H_{30}O_7$ (V) in großen Krystallen ab: Schmp. 285^o. Der Dimethylester der Säure, dargestellt durch Umsetzung mit Diazomethan, krystallisierte aus Aceton-Hexan mit dem Schmp. 203^o.

II. Abbau der Säure $C_{20}H_{30}O_7$ zur Ketosäure $C_{19}H_{26}O_3$ (IX).

1) Wasserabspaltung aus der Dicarbonsäure $C_{20}H_{30}O_7$ (V): 1.28 g Dicarbonsäure $C_{20}H_{30}O_7$ (V) wurden in 120 ccm 0.1-n. alkoholischer Salzsäure gelöst. Der Alkohol wurde unter Atmosphärendruck abdestilliert bis das Volumen der Lösung etwa 10 ccm betrug; sodann wurde etwas Wasser hinzugefügt und durch gelindes Erwärmen unter einem Stickstoffstrom bis zur Krystallisation eingeengt. Es wurden 725 mg (59% d. Th.) eines Rohproduktes von der Anhydroadicarbonsäure $C_{20}H_{28}O_6$ (VI) erhalten, das sich um 257^o unter Schäumen zersetzte. Durch Umkrystallisieren aus verd. Methanol wurden Plättchen erhalten, die um 250^o sinterten, sich um 250^o bräunten und sich bei 260^o unter starkem Schäumen zersetzten. Die Schmelztemperatur hängt von der Geschwindigkeit des Erhitzens ab.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{25} = +122^{\circ}$ (11.2 mg in 2.0 ccm absol. Äthanol, $l = 1$ dm, $\alpha = +0.673^{\circ}$).

Titration: 10.5 mg Säure verbrauchten 5.7 ccm $m/100$ NaOH. Dicarbonsäure $C_{20}H_{28}O_6$. Ber. 5.8 ccm.

Dimethylester: Durch Umsetzung mit Diazomethan in ätherischer Lösung wurde der Dimethylester der Dicarbonsäure $C_{20}H_{28}O_6$ bereitet. Er wurde aus verd. Methanol umkrystallisiert: Blättchen vom Schmp. 150° . Derselbe Dimethylester wurde durch Wasserabspaltung aus dem Dimethylester der Dicarbonsäure $C_{20}H_{30}O_7$ (V) entsprechend der oben angegebenen Vorschrift bereitet.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{25}$: $+108^{\circ}$ (8.5 mg in 2.0 ccm absol. Alkohol, $l=1$ dm).

5.043 mg Sbst.: 12.430 mg CO_2 , 3.690 mg H_2O .

$C_{22}H_{32}O_6$. Ber. C 67.30, H 8.22. Gef. C 67.22, H 8.19.

2) Hydrierung der Anhydro-dicarbonsäure $C_{20}H_{28}O_6$ (VI):

Die Anhydro-dicarbonsäure $C_{20}H_{28}O_6$ (VI) wurde in Alkohol- oder Eisessig-Lösung unter Verwendung von Platinoyd-Katalysator nach Adams-Shriner katalytisch hydriert. Ihr Dihydro-Derivat $C_{20}H_{30}O_6$ (VII) krystallisierte aus verd. Äthanol in Nadeln oder Prismen, die sich bei 255 – 256° unter Schäumen zersetzten.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{25}$: $+35^{\circ}$ (5.1 mg in 2.0 ccm absol. Alkohol, $l=1$ dm, α : $+0.09$).

Dimethylester: Der Dimethylester der Säure $C_{20}H_{30}O_6$ (VII) wurde durch Umsetzung mit Diazomethan in ätherischer Lösung bereitet. Er krystallisierte aus verd. Alkohol in Nadeln vom Schmp. 164 – 165° (unter Schäumen).

4.890 mg Sbst.: 12.000 mg CO_2 , 3.830 mg H_2O , 0.007 mg Rest.

$C_{22}H_{34}O_6$. Ber. C 66.96, H 8.69. Gef. C 67.05, H 8.78.

3) Keto-dicarbonsäure $C_{20}H_{28}O_6$ (VIII):

230 mg der gesättigten Säure $C_{20}H_{30}O_6$ (VII) wurden in 10 ccm Eisessig gelöst, mit 6 ccm einer Chromsäure-Eisessig-Lösung versetzt, die 11 mg Chromsäureanhydrid pro ccm enthielt, und 15 Stdn. bei 4° aufbewahrt. Die Reaktionslösung wurde mit etwas Methanol versetzt, mit Kochsalzlösung verdünnt und mit Essigester ausgeschüttelt. Die Essigester-Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte aus Aceton-Petroläther oder aus verd. Methanol in Prismen, die bei 193 – 194° unter Schäumen schmolzen. Die Ausbente war wechselnd, sie betrug im Durchschnitt 32 mg (14% d. Th.).

3.359 mg Sbst.: 8.115 mg CO_2 , 2.360 mg H_2O , 0.005 mg Rest.

$C_{20}H_{28}O_6$. Ber. C 65.90, H 7.75. Gef. C 66.01, H 7.88.

4) Abspaltung von Wasser und Kohlendioxyd: Säure $C_{19}H_{26}O_3$ (IX).

68 mg der Ketosäure $C_{20}H_{28}O_6$ (VIII) wurden in 3 ccm Methanol gelöst und mit 1 ccm 0.1-n. alkoholischer Salzsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf dem Wasserbad 12 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und dann mit Wasser verdünnt. Nach dem Entfernen des zunächst ausfallenden gummiartigen Niederschlags schied sich das Reaktionsprodukt in Plättchen vom scharfen Schmp. 186° ab. Die Substanz schäumt nicht beim Schmelzen und sublimiert unzersetzt im Hochvakuum (0.001 mm) zwischen 110 u. 130° , selbst in Gegenwart von Kupferbronze.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{25}$: $+83^{\circ}$ (5.8 mg in 2 ccm absol. Alkohol, $l=1$ dm, α : $+0.24$).

3.420 mg Sbst.: 9.455 mg CO_2 , 2.720 mg H_2O .

$C_{19}H_{26}O_3$. Ber. C 75.45, H 8.67. Gef. C 75.41, H 8.90.