

WILLY LOGEMANN, FRANCO LAURIA und GIAMPAOLO TOSOLINI

ÜBER KETOLE DER 18 α - UND 18 β -GLYCYRRHETINSÄURE

Aus dem Institut „Carlo Erba“ per Ricerche Terapeutiche, Mailand

(Eingegangen am 28. Januar 1957)

Die Darstellung einiger Ketole der 18 α - und 18 β -Glycyrrhetinsäure wird beschrieben. Bei der pharmakologischen Prüfung im Fremdkörpertest zeigten die Substanzen eine dem Cortison ähnliche Aktivität, aber alle verursachten eine ausgeprägte Wasserretention.

Bei der Synthese von vereinfachten Nebennierenrinden-Hormon-Modellen haben wir¹⁾ die $-\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{OR}$ -Gruppierung als Seitenkette in verschiedene Ringsysteme eingeführt. Bei der pharmakologischen Prüfung in Testen, die vor allem die Membranaktivität betreffen, ist festgestellt worden, daß in besonderem Maße der einfachste Vertreter dieser Verbindungsklasse, das Benzoylcarbinol, eine den Nebennierenrinden-Hormonen ähnliche oder teilweise auch erhöhte Aktivität aufweist^{2,3)}. Diese Wirksamkeit ist auch in der Klinik bestätigt worden³⁾.

Im folgenden berichten wir über die Darstellung von Ketolen von Triterpenen. Wir haben die Glycyrrhetinsäure (I) ausgewählt, weil sie den Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt des Menschen in ähnlicher Weise wie Hormone der Nebennierenrinde beeinflußt⁴⁾. Nach Versuchen anderer Autoren, die aber an Tieren ausgeführt worden sind, wird allerdings eine dem Desoxycorticosteron gleiche Wirkung verneint⁵⁾. Da Glycyrrhetinsäure ähnlich wie Cortison eine Ketogruppe am Kohlenstoffatom 11 und außerdem am Kohlenstoffatom 3 eine leicht in eine Ketogruppe überführbare Hydroxylgruppe besitzt, ist es interessant zu prüfen, wie sich Verbindungen, die durch Umwandlung der endständigen Carboxylgruppe in eine Ketogruppe entstehen, pharmakologisch verhalten.

Für die Synthese dieser Verbindungen haben wir zunächst denselben Weg einzuschlagen versucht, den M. STEIGER und T. REICHSTEIN⁶⁾ bei der Darstellung des Desoxycorticosterons aus der 3-Acetoxy-ätiocolensäure gegangen sind. Aber in unserem Falle ließ sich das 3-Acetat des Diazoketons (III) nicht verseifen, ohne daß auch gleichzeitig die Diazoketon-Gruppe in Mitleidenschaft gezogen wurde. Aus

1) W. LOGEMANN und P. GIRALDI, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **289**, 19 [1951]; **292**, 58 [1953]; W. LOGEMANN, ebenda **290**, 61 [1952]; W. LOGEMANN, P. GIRALDI, D. ARTINI und A. MELI, ebenda **302**, 29 [1955].

2) V. CAPRARO und A. MELI, Arch. Fisiol. **51**, 397 [1951]; C. BIANCHI und A. MELI, Arch. ital. Sci. biol. **36**, 447 [1952]; A. CRESSERI und A. MELI, ebenda **37**, 551 [1953].

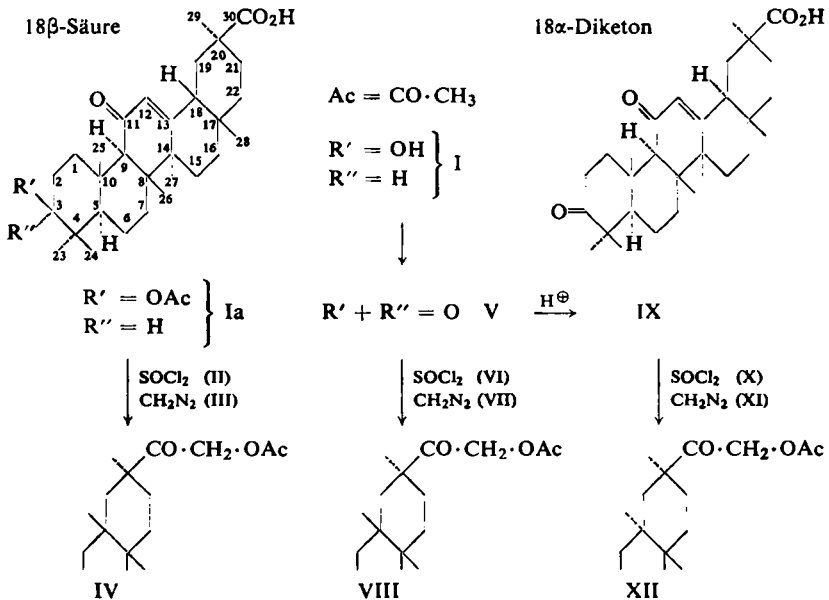
3) H. GOLDECK und E. ZOBEL, Aertzl. Forsch. **10**, 229 [1956]; H. KÜCHMEISTER und H. GOLDECK, Minerva med. [Torino] **47** I, 809 [1956].

4) L. H. LOUIS, J. W. CONN und A. ARBOR, J. Lab. clin. Med. **47**, 20 [1956].

5) E. E. GALAL, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy **10**, 305 [1955].

6) Helv. chim. Acta **20**, 1164 [1937].

diesem Grunde gingen wir zu der Methode von A. L. WILDS und C. H. SHUNK⁷⁾ über, die bei der 3-Hydroxy-ätiocolensäure zunächst die OH-Gruppe am C-Atom 3 zur Ketogruppe oxydierten.



Die kritische Stufe bei dieser Synthese war die Chlorierung der Carboxylgruppe des ungesättigten Ketons, die aber mit Oxalylchlorid bei tiefer Temperatur gelang. In unserem Falle kann man ohne weiteres höhere Temperaturen anwenden und mit Thionylchlorid arbeiten, da die α,β -ungesättigte Ketogruppe am C-Atom 11 sehr wenig reaktionsfähig ist.

J. M. BEATON und F. S. SPRING⁸⁾ wiesen nach, daß bei der gewöhnlichen Glycyrhretinsäure die beiden letzten Ringe in *cis*-Stellung verknüpft sind, und sie bezeichnen sie demnach als 18β -Säure. Durch Säure- oder Alkalibehandlung tritt eine Isomerisierung ein, und man gelangt zur 18α -Säure, bei der alle Ringverknüpfungen in *trans*-Stellung erfolgen wie bei den Steroid-Hormonen. Wir haben daher, von der 18α -Säure ausgehend, die entsprechende Ketolverbindung (XII) hergestellt. Wenn wir nicht die Glycyrhretinsäure, sondern das entsprechende Diketon (V) durch Erhitzen mit Säure isomerisierten, erhielten wir eine einheitlichere Verbindung. Das isomere Diketon (IX) ist vor Jahren schon von P. BILHAM, G. A. R. KON und W. C. J. ROSS⁹⁾ zu einem anderen Zweck auf einem anderen Wege hergestellt worden.

Von diesen Substanzen sind die 18β -Glycyrhretinsäure (I), das 18α -Diketon (IX) und das 18β -Ketolacetat (VIII) im Fremdkörpertest nach R. MEIER, W. SCHULER und P. DESAULLES¹⁰⁾ geprüft worden. Bei diesem Test wird die Ausbildung eines Granu-

7) J. Amer. chem. Soc. **70**, 2427 [1948].

8) J. chem. Soc. [London] **1955**, 3126.

9) J. chem. Soc. [London] **1942**, 538.

10) Experientia [Basel] **6**, 469 [1950]. Die Resultate der pharmakologischen Versuche stellten uns Dr. A. MELI und Dr. M. A. PARENTI zur Verfügung. Die Einzelheiten der angewandten Technik siehe bei A. CRESSERI und A. MELI, Arch. ital. Sci. biol. **37**, 551 [1953].

limgewebes um einen Fremdkörper, in unserem Falle ein Agar-Plättchen, bei weißen Ratten gewichtsmäßig verfolgt. Unter dem Einfluß von Cortison, in einer Dosis von 5 mg 13 Tage lang appliziert, ist das Gewicht des Granulomgewebes gegenüber den Kontrollen um 36.4% verringert. Mit der gleichen Dosis zeigten I, IX und VIII eine Gewichtsabnahme von 27.2%, 20% bzw. 38.7%.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß alle Substanzen aktiv sind. Die größte Aktivität zeigt VIII, sie ist vergleichbar mit der Wirkung von Cortison. Leider verursachen aber alle diese Substanzen in höheren Konzentrationen eine ausgesprochene Wasserretention, die sie für die Therapie der Arthritis wenig geeignet erscheinen lassen.

Wir danken Herrn G. SILVA für die experimentelle Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*3-Acetoxy-11-oxo-18 β -olean-en-(12)-carbonsäure-(20)-chlorid (II)*¹¹⁾ *: Zu einer Suspension von 0.5 g *3-Acetoxy-18 β -glycyrrhetinsäure (Ia)* in 2.5 ccm wasserfreiem Pyridin und 50 ccm absol. Äther wurden 2.2 ccm *Thionylchlorid* langsam unter Rühren hinzugegeben. Nach 2 Stdn. war die Säure in Lösung gegangen. Nach weiteren 2 Stdn. wurde das überschüssige Pyridin mit einer äther. Salzsäurelösung ausgefällt. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Hexan kristallisiert. Ausb. 0.48 g. Schmp. 275°.

$C_{32}H_{47}O_4Cl$ (531.2) Ber. Cl 6.68 Gef. Cl 6.38

3-Acetoxy-11-oxo-18 β -olean-en-(12)-diazoketon-(20) (III) *: In eine äther. Lösung von *Diazomethan* (4 Moll.) wurden innerhalb 1 Stde. bei -10° 0.4 g *II*, in 300 ccm Äther gelöst, gegeben. Man ließ über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und filtrierte über Aluminiumoxyd. Der Eindampfrückstand des Filtrates wurde aus Methanol kristallisiert. Ausb. 0.3 g. Zers.-P. 202°.

$C_{33}H_{48}O_4N_2$ (536.7) Ber. N 5.22 Gef. N 4.78

3-Acetoxy-11-oxo-20-[ω -acetoxy-acetyl]-18 β -olean-en-(12) (IV) *: 0.5 g *III* wurden in 10 ccm einer 1-proz. Lösung von Natriumacetat in Eisessig gelöst und 20 Stdn. auf 95° erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft, mit Wasser aufgenommen und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Schmp. 267°.

$C_{35}H_{52}O_6$ (568.8) Ber. C 73.91 H 9.22 Gef. C 73.68 H 9.08

3-Acetoxy-11-oxo-20-[ω -chlor-acetyl]-18 β -olean-en-(12): 1 g *III* wurde in 5 ccm Chloroform gelöst und mit 10 ccm gesätt. ätherischer *Salzsäure* versetzt. Nach Beendigung der Stickstoff-Entwicklung wurde der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 264°.

$C_{33}H_{49}O_4Cl$ (545.2) Ber. N 6.5 Gef. N 6.6

Beim Erhitzen mit Natriumacetat in Eisessig bildete sich ein *Diacetat*, das in Schmp. und Misch-Schmp. mit IV identisch war.

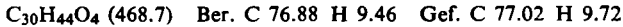
3.11-Dioxo-18 β -olean-en-(12)-carbonsäure-(20) (V): 4.25 g *18 β -Glycyrrhetinsäure* wurden in 116 ccm Eisessig gelöst und mit 12 ccm Chromsäurelösung, hergestellt nach KILIANI¹²⁾,

¹¹⁾ Die Nomenklatur dieser Verbindungen entspricht einem Vorschlag von BEATON und SPRING⁸⁾.

^{*}) An der experimentellen Bearbeitung der mit Stern^{*}) bezeichneten Verbindungen beteiligte sich Herr Ing. M. USKOKOVIC.

¹²⁾ H. KILIANI und B. MERK, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 3564 [1901].

oxydiert. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurden Methanol und anschließend Wasser hinzugegeben. Der ausgefallene Niederschlag wurde in Äther aufgenommen und der Eindampfrückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 3 g; Schmp. 295°. $[\alpha]_D^{20}$: + 184° ($c = 0.44$, in Chloroform).



3.11-Dioxo-18 β -olean-en-(12)-carbonsäure-(20)-chlorid (VI): 1 g V wurde in 60 ccm Benzol mit 1.5 ccm Thionylchlorid 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Verdampfen i. Vak. wurde der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 0.17 g. Schmp. 242°.

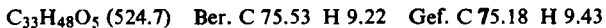


0.1 g VI wurden kurze Zeit mit 10 ccm Methanol gekocht. Nach Abkühlung kristallisierte der Methylester vom Schmp. 240° aus.

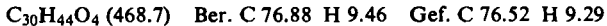
3.11-Dioxo-18 β -olean-en-(12)-diazoketon-(20) (VII): Zu der Lösung von 1 g VI in einem Gemisch aus 60 ccm Benzol und 60 ccm Äther gab man eine 3-proz. äther. Diazomethan-Lösung (4 Moll.) und arbeitete wie bei III auf. Zers.-P. 200°.



3.11-Dioxo-20-[ω -acetoxy-acetyl]-18 β -olean-en-(12) (VIII): 0.29 g VII wurden 12 Stdn. mit 10 ccm einer 1-proz. Lösung von Kaliumacetat in Eisessig auf 90° erwärmt. Aufarbeitung wie bei IV. Ausb. 0.26 g; Schmp. 210°. $[\alpha]_D^{20}$: + 167° ($c = 1.11$, in Chloroform).



3.11-Dioxo-18 α -olean-en-(12)-carbonsäure-(20) (IX): 1.5 g V wurden 4 Stdn. mit 50 ccm Eisessig und 10 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde in Eiswasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag nach dem Trocknen wiederholt aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 331–332° (Lit.⁹⁾: Schmp. 325°, $[\alpha]_D^{20}$: + 107.8° ($c = 0.52$, in Chloroform).



3.11-Dioxo-18 α -olean-en-(12)-carbonsäure-(20)-chlorid (X): 7.8 g IX wurden in 400 ccm wasserfreiem Benzol mit 12 ccm Thionylchlorid unter Rückfluß gekocht. Nach 4 Stdn. war die Substanz in Lösung gegangen. Nach Verdampfen i. Vak. wurde der Rückstand aus Chloroform-Petroläther kristallisiert. Ausb. 2.5 g. Nach erneutem Umkristallisieren aus Essigester schmolz das Chlorid bei 247° (Zers.).



3.11-Dioxo-18 α -olean-en-(12)-diazoketon-(20) (XI): 2.1 g X, in 100 ccm Benzol und 100 ccm Äther gelöst, wurden wie bei III mit Diazomethan umgesetzt und das Diazoketon aus Chloroform-Ligroin umkristallisiert. Zers.-P. 207°.



3.11-Dioxo-20-[ω -acetoxy-acetyl]-18 α -olean-en-(12) (XII): 0.5 g XI wurden 7 Stdn. mit 15 ccm einer 1-proz. Lösung von Kaliumacetat in Eisessig auf 90° erwärmt. Nach Verdampfen i. Vak. wurde der Rückstand mit Wasser behandelt und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 198°. $[\alpha]_D^{20}$: + 116° ($c = 0.91$, in Chloroform).

