

Eine neue Synthese von Cardenoliden

Klaus Nickisch, Walter Klose und Ferdinand Bohlmann*

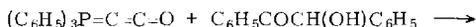
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

Eingegangen am 15. November 1979

A New Synthesis of Cardenolides

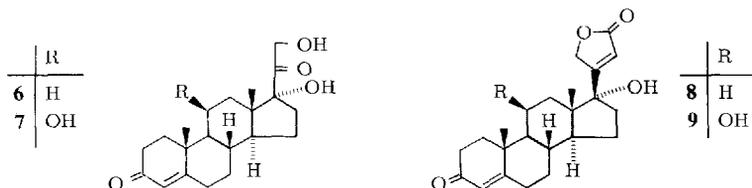
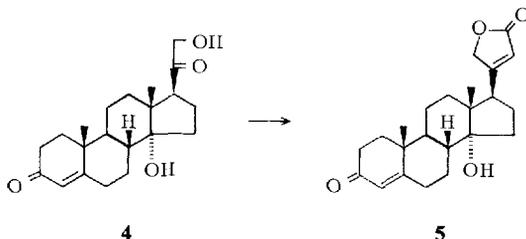
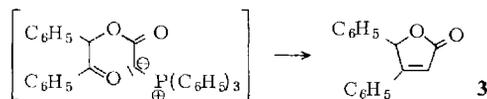
Starting with (triphenylphosphoranylidene)ketene (**1**)¹⁾ three steroids (**4**, **6**, and **7**) with the necessary hydroxyketone side chain were transformed in high yields directly into the corresponding cardenolides (**5**, **8**, and **9**).

Der Aufbau des in den medizinisch interessanten Cardenoliden wie z. B. Dioxigenin vorkommenden ungesättigten 5-Ring-Lactons war in letzter Zeit Gegenstand umfangreicher Untersuchungen²⁾, wobei man sich verschiedentlich der innermolekularen Wittig-Horner-Reaktion bediente³⁾. Da die meisten Reaktionen mehrstufig verlaufen und teilweise den Schutz von noch anderen vorhandenen funktionellen Gruppen erfordern, suchten wir nach einer Methode, die die



1

2



gewünschte Reaktion ausgehend von α -Hydroxyketonen im Eintopfverfahren ermöglicht, andere Hydroxyl- und Ketofunktionen nicht angreift und unter möglichst milden, d. h. neutralen und aprotischen Bedingungen abläuft. Unsere Wahl fiel auf das von *Bestmann* in die Synthese eingeführte (Triphenylphosphoranyliden)keten („Ketenylidetriphenylphosphoran“) (1)¹⁾, das sich mit Benzoin (2) in 58proz. Ausbeute zum ungesättigten 5-Ring-Lacton umsetzen läßt⁴⁾. Diese Reaktion verläuft primär über einen Angriff der Hydroxyfunktion an das Keten, wodurch eine zur Cyclisierung befähigte Wittig-Verbindung entsteht, die zum ungesättigten 5-Ring-Lacton reagiert. Um zu klären, ob diese Reaktion für die Darstellung von Cardenoliden brauchbar ist, haben wir drei geeignete Steroide (4, 6 und 7) eingesetzt. In allen drei Fällen erhält man durch Umsetzung mit 1 in siedendem Benzol in guter Ausbeute die entsprechenden Cardenolide (5, 8 und 9), wobei bemerkenswerterweise die freien tertiären OH-Gruppen nicht geschützt werden müssen.

Prof. Dr. R. *Wiechert*, Schering A. G., danken wir für das Ausgangsmaterial. K. N. und W. K. danken für ein Stipendium dem *Fonds der Chemischen Industrie* und F. B. dem *ERP-Sondervermögen* für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Cardenolide: Die Lösung von 0.20 mmol des Steroids und 0.25 mmol 1 in 10 ml absol. Benzol wurde 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. trennte man den Eindampfrückstand durch Dünnschichtchromatographie (CHCl₃/Methanol 9: 1).

Cardenolid 5: Farblose Kristalle aus Essigester, Schmp. 245–248 °C (Lit.⁵⁾ 238–245 °C), Ausb. 84%. – ¹H-NMR (CDCl₃): s (br) δ = 5.89 (1), s (br) 5.74 (1), dd 4.80 (1, *J* = 18, 1.5 Hz), dd 4.68 (1, *J* = 18, 1.5), s 1.21 (3), s 0.80 (3). – IR (KBr): 3400, 1780, 1750, 1670, 1635 cm⁻¹.

Cardenolid 8: Farblose Kristalle aus Essigester, Schmp. 266–269 °C (Lit.^{3b)} 267.5–270 °C), Ausb. 86%. – ¹H-NMR (CDCl₃): s (br) δ = 5.99 (1), s (br) 5.73 (1), dd 5.01 (1, *J* = 18, 1.5 Hz), dd 4.82 (1, *J* = 18, 1.5) s 3.40 (1), s 1.25 (3), s 0.72 (3). – IR (KBr): 3400, 1780, 1750, 1670, 1635 cm⁻¹.

Cardenolid 9: Farblose Kristalle aus Ethanol, Schmp. 250–252 °C (Lit.^{3b)} 254–254.5 °C), Ausb. 72%. – ¹H-NMR (CDCl₃/(CD₃)₂CO): s (br) δ = 5.91 (1), s (br) 5.69 (1), dd 5.00 (1, *J* = 18, 1.5 Hz), dd 4.83 (1, *J* = 18, 1.5), s (br) 4.49 (1), s (br) 2.98 (1), s 1.46 (3), s 0.98 (3). – IR (KBr): 3540, 3390, 1750, 1665, 1635 cm⁻¹.

Literatur

- 1) *H. J. Bestmann*, *Angew. Chem.* **89**, 361 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 349 (1977).
- 2) 2a) *G. R. Lenz* und *J. A. Schütz*, *J. Org. Chem.* **43**, 2334 (1978). – 2b) *W. Fritsch*, *U. Stacke* und *H. Ruschig*, *Liebigs Ann. Chem.* **699**, 195 (1966). – 2c) *A. Cowell* und *J. K. Stille*, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 133. – 2d) *J. E. McMurry* und *S. F. Donnavan*, ebenda **1977**, 2869.
- 3) 3a) *H. G. Lehmann* und *R. Wiechert*, *Angew. Chem.* **80**, 317 (1968); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **7**, 300 (1968). – 3b) *S. F. Donnavan*, *M. A. Avery* und *J. E. McMurry*, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3287.
- 4) *H. J. Bestmann*, *G. Schmid* und *D. Sandmeier*, *Angew. Chem.* **88**, 92 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 115 (1976).
- 5) *Schering A.-G.*, *Franz. Pat.* 1555396 (24. Jan. 1969), *D. A. S.* 1643014 (10. März – 27. Dez. 1967) [*Chem. Abstr.* **72**, 101013 y (1970)].