

256. Steroide und Sexualhormone

247. Mitteilung¹⁾

Die Partialsynthese von Tetrahydrostapelogenin

Vorläufige Mitteilung

von B. P. Schaffner und H. Wehrli

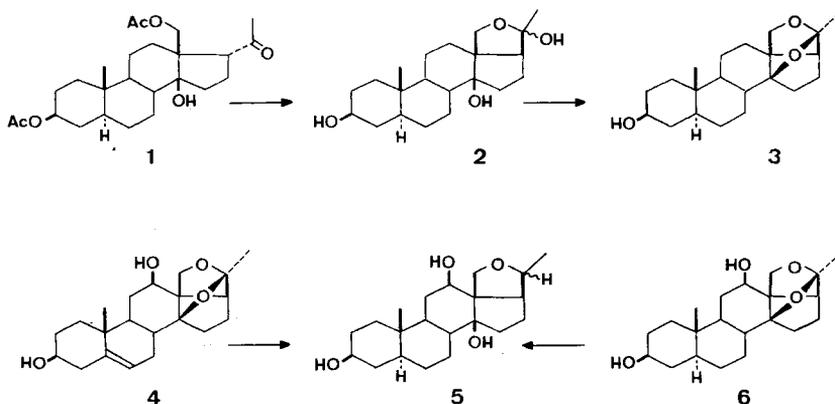
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zu seinem 75. Geburtstag gewidmet

(23. VIII. 72)

Summary. A partial synthesis of tetrahydrostapelogenin (5), a hydrogenation product of stapelogenin (4), is described, proving the structure of 4 proposed by Reichstein [2-3].

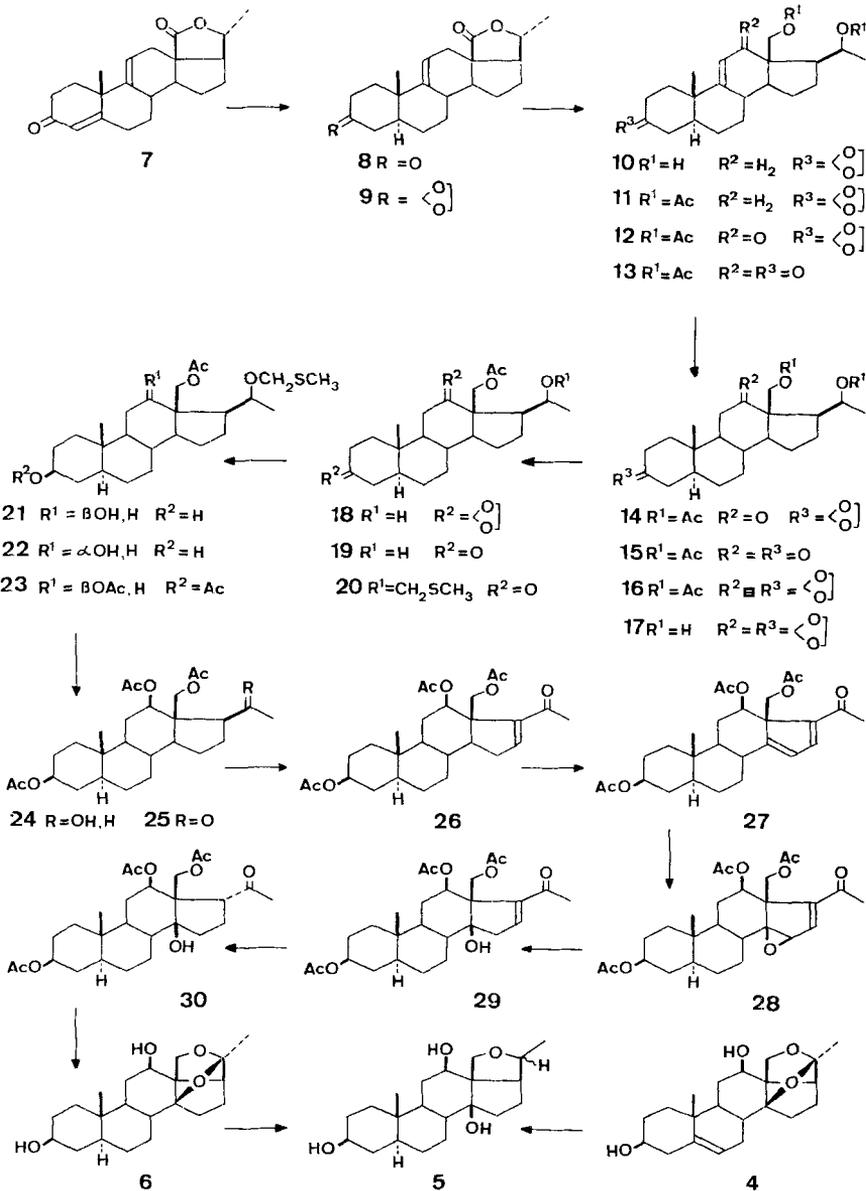
Ausgehend vom 20-Keton **1** [4] beschrieben wir in einer vorangehenden Mitteilung [5] eine Synthese der von Janot, Goutarel *et al.* [6] aus *Holarrhena antidysenterica* isolierten und anschliessend charakterisierten Aglycone Holantogenin (**2**) und Anhydroholantogenin (**3**). Diese Arbeiten veranlassten uns in der Folge zur Aufnahme von partialsynthetischen Studien auf dem Gebiete des strukturmässig komplexeren, jedoch eng mit **3** verwandten Stapelogenins (**4**). **4** wurde von Reichstein *et al.* [2] in glycosidisch gebundener Form neben andern, in kleinsten Mengen anfallenden, nicht weiter charakterisierten Geninen aus den Samen von *Stapelia gigantea* isoliert. Einige ausgewählte Abbaureaktionen und vor allem umfangreiche IR-, NMR- und MS.-Untersuchungen ermöglichten es Reichstein [3], dem Stapelogenin (**4**) mit hohem Wahrscheinlichkeitsgrad die Struktur eines 3 β ,12 β -Dihydroxy-14 β ,20-18,20-bisoxido- Δ^5 -pregnens (**4**) zuzuordnen. Dabei wird von den Autoren ausdrücklich



¹⁾ 246. Mitt., s. [1].

darauf hingewiesen, dass die 12β -Stellung der sek. Hydroxylgruppe im C-Ring infolge Materialmangels nicht völlig gesichert werden konnte. Insbesondere konnte für die fragliche Hydroxylfunktion eine alternative 11α - bzw. 12α -Lage nicht endgültig ausgeschlossen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit berichten wir kurz über Versuche zur partial-synthetischen Erschliessung des 5α -Dihydrostapelogenins (**6**) sowie von Tetrahydro-



stapelogenin (**5**) [3]²⁾. Als Ausgangsmaterial für unsere Arbeiten diente das bekannte Lacton **7** [7], das in einer ersten Stufe in 30proz. Ausbeute³⁾ mit einem LiAlH₄-Pyridinkomplex⁴⁾ zum 5 α -Dihydroderivat **8**⁵⁾ reduziert wurde. In der zweiten Stufe wurde die 3-Ketofunktion von **8** durch Ketalisierung vor reduktiven Angriffen geschützt (\rightarrow **9**). Darauf reduzierte man **9** mit LiAlH₄ zum (20*R*)-18,20-Diol **10**, das durch Acetylierung in das Diacetat **11** umgewandelt wurde. Anschliessend erfolgte die unter teilweiser Hydrolyse der Ketalgruppierung ablaufende Einführung der Sauerstofffunktion an C(12) durch *t*-Butylchromatoxydation⁷⁾ von **11** zum Gemisch der Verbindungen **12** und **13**. **13** konnte mittels selektiver Reketalisierung der 3-Ketogruppe in **12** überführt werden. Die anschliessende katalytische Hydrierung von **12** (Pd/C, C₂H₅OH) ergab die Dihydroverbindung **14** sowie das Diketon **15** (teilweise Deketalisierung unter Hydrierungsbedingungen). Sowohl **14** wie **15** oder auch das Gemisch der beiden Verbindungen liess sich unter energischen Bedingungen in das 3,12-Diketal **16** umwandeln, das alkalisch zum 18,20-Diol **17** hydrolysiert wurde. Im Gegensatz zu analogen 12-Desacetoxyverbindungen⁸⁾ konnte **17** unter üblichen Acetylierungsbedingungen (Acetanhydrid/Pyridin, 7 Std. bei 20°) selektiv zum 18-Monoacetat **18** acetyliert werden, das sauer zum Diketon **19** hydrolysiert wurde. Eine Behandlung von **19** mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid in Gegenwart von Essigsäure führte neben dem entsprechenden 20-Ketoderivat in 60proz. Ausbeute zum 20-O-Methyl-thiomethylderivat **20**⁹⁾ ¹⁰⁾. **20** liess sich darauf mit NaBH₄ zu einem 3:2-Gemisch der Dirole **21** [NMR. δ u. a. = 3,38/d/ $J_{11\beta,12\alpha}$ = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11\alpha,12\alpha}$ = 4) CH(12)] und **22** [NMR. δ u. a. = 4,28/schmales unstrukturiertes *m* CH(12)] bzw. mit Li[Al(*t*-C₅H₁₁O)₃H] selektiv zum Diol **21** reduzieren¹¹⁾. Das Diol **21** wurde anschliessend in Acetanhydrid/Pyridin in Anwesenheit einer

2) Das Dihydroderivat **6** ist bisher aus dem Naturstoff **4** nicht dargestellt worden. *Reichstein et al.* [3] beschrieben lediglich eine Pt-katalysierte Hydrierung von **4**, bei der unter Absättigung der 5,6-Doppelbindung und gleichzeitiger Hydrogenolyse des intramolekularen Ketalsystems das Tetrahydroderivat **5** ausgebildet worden ist.

3) Als Nebenprodukt dieser Reduktion wurde ein C(3)-Epimerengemisch der 18 \rightarrow 20-Lactone der (20*R*)-3,20-Dihydroxy- $\Delta^{4,9(11)}$ -pregnadien-18-säuren gefasst, das sich mit CrO₃ in Aceton/H₂SO₄ zum Ketolacton **7** zurückoxydieren und damit wiederverwenden liess.

4) Zur Methodik vgl. [8].

5) Die 5 α -Konfiguration von **8** ergibt sich aus dem Circular dichroogramm: 295 nm ($\Delta\epsilon$ = +0,59), 224 nm ($\Delta\epsilon$ = -7,05), 200 nm ($\Delta\epsilon$ = +7,50) in CH₃CN⁶⁾.

6) Für die Aufnahme danken wir Herrn Prof. Dr. G. *Snatzke*, Organisch-chemisches Laboratorium der Universität Bonn.

7) Zur Methodik vgl. [9].

8) Vgl. z. B. [10] [11].

9) Über das Aufreten von O-Methyl-thiomethylderivaten – vor allem in Gegenwart von Carbonsäuren – als Nebenprodukte bei Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid-Oxydationen von sek. Alkoholen berichteten bereits *Albright & Goldman* [12]. Für die erstmalige Verwendung der O-Methyl-thiomethylgruppierung als Schutzgruppe vgl. [13].

10) Die freie Hydroxylgruppe von **19** kann in höherer Ausbeute auch in Form des entsprechenden Pyranylätherderivates geschützt werden. Die Abspaltung der Pyranylätherschutzgruppe in einer späteren Phase der Synthese erfordert jedoch relativ stark saure Reaktionsbedingungen, unter denen auch die 18-Acetatfunktion sauer zum entsprechenden 18,20-Diol hydrolysiert wird.

11) Die Konfigurationszuordnung an C(12) von **21** und **22** ergibt sich aus der Winkelabhängigkeit der Kopplungskonstanten von CH(12) mit CH₂(11) nach *Karplus* [14]. Danach muss dem Diol **21** mit der Kopplungskonstanten $J_{11\beta,12\alpha}$ = 12 Hz die 12 β -Konfiguration zukommen.

katalytischen Menge von 4-Dimethylaminopyridin¹²⁾ zum Triacetat **23** acetyliert, das bei Behandlung mit Chloramin-T¹³⁾ in Dioxan/Wasser den freien 20-Alkohol **24** lieferte. Eine CrO₃-Oxydation (→ **25**), gefolgt von einer Bromierung (Pyridinhydrobromidperbromid in CH₂Cl₂) und einer HBr-Elimination (Dimethylformamid, 160°) ergaben darauf das α,β -ungesättigte Keton **26**. Durch nochmalige Bromierung (N-Bromsuccinimid in CCl₄), gefolgt von einer weiteren HBr-Abspaltung (Li₂CO₃/LiBr in Dimethylformamid), wurde schliesslich das Dienon **27** erhalten, das mit *p*-Nitroperbenzoesäure zum 14 β ,15 β -Oxidderivat **28**¹⁴⁾ oxydiert werden konnte. Eine Behandlung von **28** mit einer siedenden 2,5proz. methanolischen Cyclohexenlösung in Gegenwart eines 5proz. Pd/BaSO₄-Katalysators¹⁵⁾ lieferte in hoher Ausbeute das 14-Hydroxyketon **29**¹⁴⁾, das sich katalytisch zum Dihydroderivat **30**¹⁴⁾¹⁶⁾ hydrieren liess.

In Anlehnung an die Umwandlung von **1** [4] in Anhydroholantogenin (**3**) [5] wurde **30** durch Behandlung mit methanolischer KOH unter Hydrolyse der drei Acetatgruppen, Isomerisierung der Seitenkette¹⁶⁾ und intramolekularer Ketalbildung in Dihydrostapelogenin (**6**)¹⁾ [NMR.: $\delta = 0,83/s$ CH₃(19), 1,41/s CH₃(21), 3,71/d/ $J_{11\beta,12\alpha} = 14$ (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11\alpha,12\alpha} = 3,8$) CH(12), ca. 3,85/bm CH(3), 3,83 + 4,11/2d/ $J = 8$ CH₂(18) (CDCl₃ + D₂O)¹⁷⁾, MS.: $M^+ = 348$ (1%), 330 (3,5%), 320 (100%), 288 (50%), 270 (20%), 255 (6%)] überführt. Die anschliessende Pt-katalysierte Hydrogenolyse des Ketal-systems von **6** führte schliesslich zu einem Produkt, das sich im direkten Vergleich¹⁸⁾ mit Tetrahydrostapelogenin (**5**) als identisch erwies.

Mit der partialsynthetischen Erschliessung von **5** wird die von Reichstein *et al.* [2–3] für Stapelogenin auf Grund von instrumentalanalytischen Daten und Abbaureaktionen vorgeschlagene Struktur **4** auf chemischem Wege endgültig sichergestellt.

Der CIBA-GEIGY AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, L. Berner-Fenz, H. Berner R. Schaufelberger & H. Wehrli, *Helv.* 55 (1972), im Druck.
 [2] U. Eppenberger, H. Kaufmann, W. Stöcklin & T. Reichstein, *Helv.* 49, 1492 (1966).
 [3] U. Eppenberger, W. Vetter & T. Reichstein, *Helv.* 49, 1505 (1966).

¹²⁾ Zur Methodik vgl. [15].

¹³⁾ Zur Spaltung von Hemithioketalen mit Chloramin-T vgl. z. B. [16].

¹⁴⁾ Die β -Konfiguration des Epoxidringes von **28** und damit auch der 14-Hydroxylgruppen der aus **28** bereiteten Verbindungen **29** und **30** ergibt sich aus der Überführung in eine Verbindung vom 14,20-18,20-Bisoxidotypus (vgl. **6**).

¹⁵⁾ Zur Methodik vgl. [17].

¹⁶⁾ Die an sich für die Zwecke der vorliegenden Synthese belanglose 17 α -Konfiguration der Seitenkette von **30** wurde lediglich auf Grund von Analogieargumenten postuliert. Vgl. dazu die analogen, von uns früher beschriebenen Umsetzungen in einer an C(12) unsubstituierten Reihe [4], wo die entsprechende Konfigurationszuordnung mittels CD. belegt worden ist. Wegen Materialmangels konnte der Circular dichroismus von **30** bisher noch nicht vermessen werden.

¹⁷⁾ Die Aufnahme dieses NMR.-Spektrums mittels Fouriertransformation verdanken wir den Herren Dr. H. Fuhrer und A. Bohrer, CIBA-GEIGY AG, Basel.

¹⁸⁾ Herrn Prof. Dr. T. Reichstein, Institut für organische Chemie der Universität Basel, danken wir bestens für die Überlassung von Tetrahydrostapelogenin zu Vergleichszwecken.

- [4] L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf & H. Wehrli, *Helv.* 53, 2258 (1970).
 [5] B. P. Schaffner, L. Berner-Fenz & H. Wehrli, *Helv.* 53, 2266 (1970).
 [6] M. M. Janot, Q. Khuong-Huu, C. Monneret, I. Kaboré, J. Hildesheim, S. D. Gero & R. Goutarel, *Tetrahedron* 26, 1695 (1970).
 [7] K. Heusler, P. Wieland & A. Wettstein, *Helv.* 44, 1374 (1961).
 [8] P. T. Lansbury & J. O. Peterson, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 3537 (1961).
 [9] K. Heusler & A. Wettstein, *Helv.* 35, 284 (1952).
 [10] W. Graf, H. Berner, L. Berner-Fenz, E. Gössinger, R. Imhof & H. Wehrli, *Helv.* 53, 2267 (1970).
 [11] R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, W. Schnüriger & H. Wehrli, *Helv.* 54, 2775 (1971).
 [12] J. D. Albright & L. Goldman, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 2416 (1967).
 [13] W. Graf, E. Gössinger, R. Imhof & H. Wehrli, *Helv.* 55, 1545 (1972).
 [14] M. Karplus, *J. Chem. Physics* 30, 11 (1959).
 [15] W. Steglich & G. Höfle, *Angew. Chem.* 81, 1001 (1969).
 [16] D. W. Emerson & H. Wynberg, *Tetrahedron Letters* 1971, 3445.
 [17] E. Gössinger, W. Graf, R. Imhof & H. Wehrli, *Helv.* 54, 2785 (1971).

257. Neue β -Lactam-Antibiotika. Über die Darstellung der 8- β -Phenylacetamido-homoceph-4-em-5-carbonsäure (1)

Modifikationen von Antibiotika, 7. Mitteilung¹⁾

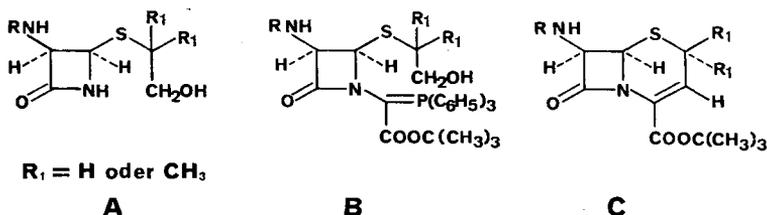
von R. Scartazzini, J. Gosteli*, H. Bickel und R. B. Woodward*

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazentika CIBA-GEIGY AG, Basel, und Woodward Forschungsinstitut*, Basel

(30. VIII. 72)

Summary. The thiazolidine β -lactam **3** adds acrolein in a *Michael* type reaction. The resulting carbinolamide **4** is converted to 8- β -phenylacetamido-homoceph-4-em-5-carboxylic acid (**1**) by previously described methods.

Vor kurzem berichteten wir über die Synthese neuer Dihydrothiazin- β -lactam-antibiotika des Typs C [1] [2].



Der Aufbau des Dihydrothiazinringes in C erfolgte ausgehend von Amino-thio- β -lactamen des Typs A, die synthetisch oder durch Abbau von Penicillin G zugänglich waren [3]. Als entscheidend für die Umwandlung der Verbindungen A in die Zwischenprodukte B erwies sich die Fähigkeit des β -Lactamstickstoffs, mit Glyoxylsäureestern Kondensationen einzugehen. Die dabei gewonnenen «Carbinolamide» liessen sich über die entsprechenden Chlorverbindungen in die Phosphorane B um-

¹⁾ 6. Mitteilung, s. [1].