

- [3] *B. Quadrat*, J. prakt. Chem. [1] 56, 68 (1852); *Fr. Rochleder*, *ibid.* 72, 394 (1857); 74, 1 (1858); *B. Weiss*, *ibid.* 101, 65 (1867); *R. Kayser*, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, 2228 (1884); *E. Fischer*, *ibid.* 21, 988 (1888); *E. Schunch et al.*, Liebigs Ann. Chem. 278, 349 (1894); *B. Pfyhl et al.*, Z. Unters. Nahrungs- u. Genussmittel 16, 237 (1906); *B. Pfyhl et al.*, Chem.-Ztg. 30, 299 (1906); *F. Decker*, Arch. Pharmaz. 252, 139 (1914); *E. Winterstein*, Helv. 5, 376 (1922).
- [4] *P. Karrer & H. Salomon*, Helv. 10, 397 (1927); 11, 513 (1928); *R. Kuhn et al.*, Helv. 11, 716 (1928); *P. Karrer & H. Salomon*, Helv. 11, 711 (1928); *P. Karrer, A. Helfenstein & R. Widmer*, Helv. 11, 1201 (1928); *R. Kuhn, A. Winterstein & L. Karlovitz*, Helv. 12, 69 (1929); *P. Karrer & A. Helfenstein*, Helv. 13, 392 (1930); *P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli & A. Wettstein*, Helv. 13, 1084 (1930); *R. Kuhn & A. Winterstein*, Ber. deutsch. chem. Ges. 65, 646 (1932); *R. Kuhn, F. Moewus & D. Jerchel*, *ibid.* 71, 1541 (1938); *P. Karrer, F. Benz & M. Stoll*, Helv. 16, 297 (1933).
- [5] *R. Kuhn & F. L'Orsa*, Ber. deutsch. chem. Ges. 64, 1732 (1931).
- [6] *P. Karrer & K. Miki*, Helv. 12, 985 (1929); *P. Karrer, F. Benz, R. Morf, H. Raudnitz, M. Stoll & T. Takahashi*, Helv. 15, 1399 (1931).
- [7] *R. Kuhn & Y. Wang*, Ber. deutsch. chem. Ges. 72, 871 (1939).
- [8] *H. Inhoffen, O. Isler, G. von der Bey, G. Raspé, P. Zeller & R. Ahrens*, Liebigs Ann. Chem. 580, 7 (1953).
- [9] *F. Haller*, Dissertation, Univ. Bern 1974.
- [10] *P. Karrer & E. Jucker*, «Carotinoide», Birkhäuser-Verlag, Basel 1948, S. 285.
- [11] *W. Vetter et al.* in «Carotenoids», ed. by O. Isler, Birkhäuser-Verlag, Basel 1971, S. 243.
- [12] *D. H. Brauns*, J. Amer. chem. Soc. 49, 3170 (1927).
- [13] *K. Biemann, D. C. De Jongh & H. K. J. Schmoes*, J. Amer. chem. Soc. 85, 1763 (1971).
- [14] *H. Arm*, pers. Mitteilung.
- [15] *T. Mezzetti et al.*, J. Chromatogr. 74, 273 (1972).
- [16] *A. L. Lehninger*, «Biochemistry», Worth Publishers, Inc 70 Fifth Avenue New York, N.Y. 1971, S. 1011.

180. Selektive Funktionalisierung von Wortmannin mit Hilfe einer Furanring-Maskierung

von **Walter Haefliger, Zoltan Kis** und **Daniel Hauser**

Sandoz AG, Pharma Departement, Chemische Forschung, CH-4002 Basel

(26. V. 75)

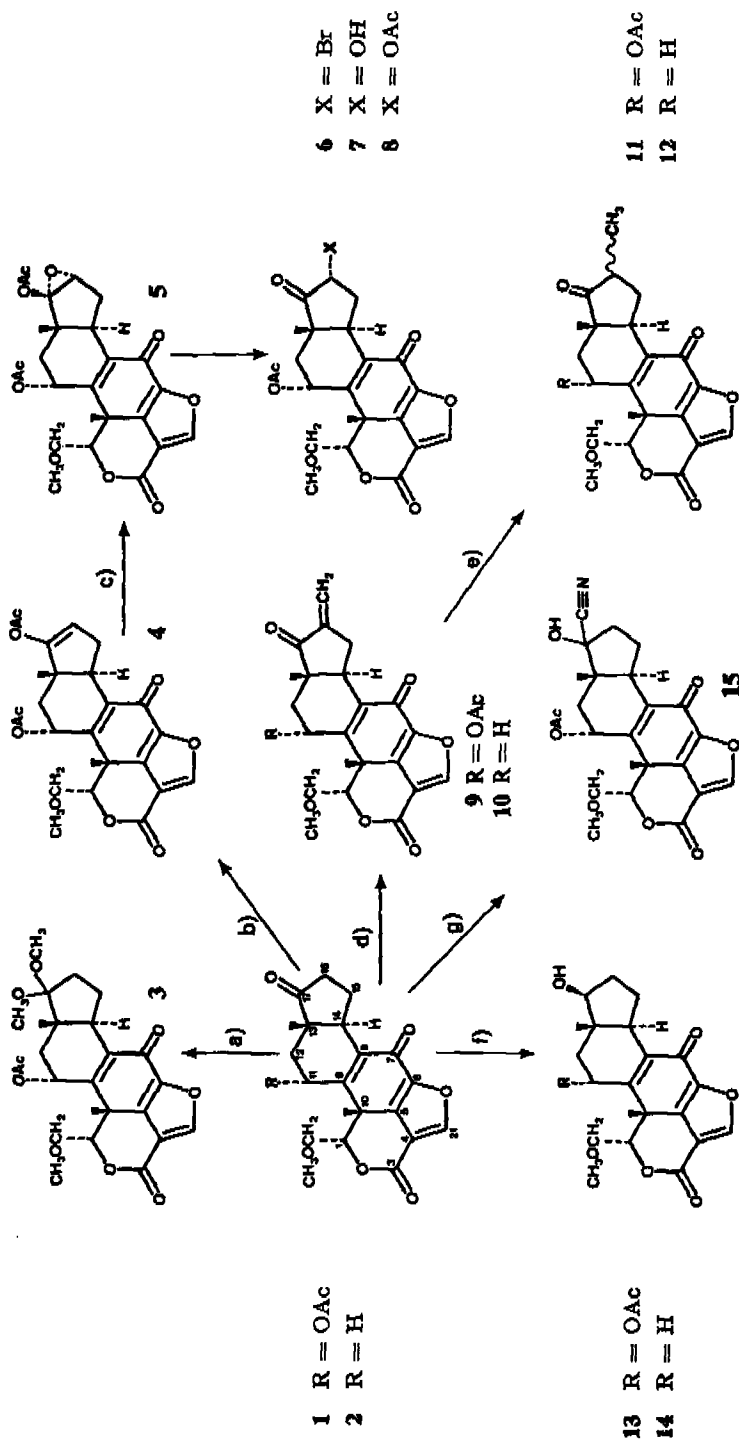
Summary. Wortmannin (1) and its 11-desacetoxy derivative 2 are highly susceptible to nucleophiles, which limits the possibilities of transformation. Masking the furan ring by a new method allowed selective transformations with various reagents.

Kürzlich haben wir über die Isolierung [1] und entzündungshemmende Wirkung [2] von 11-Desacetoxy-wortmannin (2) berichtet. Im folgenden soll auf chemische Arbeiten, die mit Wortmannin (1) [3-5] und seinem 11-Desacetoxy-Derivat durchgeführt wurden, eingegangen werden¹⁾.

Obwohl 1 und 2 wesentliche strukturelle Unterschiede zu den Corticosteroiden aufweisen und die entzündungshemmende Wirkung aufgrund von Versuchen [2] mit adrenalectomierten Ratten nicht auf einer Stimulierung der Nebennieren beruhen dürfte, war es naheliegend, Wortmannin (1) in Analogie zu Cortison, Hydrocortison und den kommerzialisierten Folgeprodukten [6] zu funktionalisieren und zu derivie-

¹⁾ In früheren Arbeiten [1] [2] wurde das Kohlenstoffatom 21 der Formeln 1 und 2 (Schema 7) als C(20) bezeichnet.

Scheme 1



- a) $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+$
- b) OAc/H^+
- c) $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$
- d) $\text{CH}_3\text{O}/\text{HN}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$
- e) Pd/H_2
- f) B_3H_6
- g) $\text{Al}(\text{Et})_2\text{CN}$

ren. Unsere primären Ziele bestanden demzufolge in der Einführung einer Dihydroxy-aceton-Seitenkette an C(17) und der Umwandlung der Sauerstoff-Funktion an C(11). Daneben wurden Modifikationen an C(16) in Betracht gezogen.

Wortmannin (1) fällt durch die grosse Zahl von möglichen Reaktionszentren auf. Die selektive Umwandlung einzelner Carbonylgruppen, über die im folgenden berichtet wird, musste deshalb ein erstes Anliegen sein.

Es wurde sehr bald klar, dass die üblichen Methoden [7] der C-Alkylierung an C(17), die mit nucleophilen Reagentien arbeiten, für unsere Zwecke vorerst ungeeignet waren. So ergaben *Grignard*-, *Reformatsky*- und *Wittig-Horner*-Reaktionen ebenso wie Umsetzungen mit Lithiumacetylid, Vinylithium und Natriumcyanid komplexe Gemische oder polare Produkte, die zunächst nicht weiter verfolgt wurden. Hingegen gelang es, das 17-Keton in neutralem oder saurem Milieu selektiv umzuwandeln. Erste Beobachtungen dazu ergaben sich bereits bei der Isolierung von Wortmannin (1) aus den Kulturfiltraten, bei der das 17-Dimethylacetal 3 als vermutliches Artefakt anfiel. Diese Verbindung konnte auch durch Acetalisierung mit Methanol in Gegenwart von Säure erhalten werden. Ebenso glatt verlief die Reaktion mit Acetonenolacetat und Säure zum Enolacetat 4, das sich entweder direkt oder über das Epoxyd 5 zu den in Stellung 16 substituierten Verbindungen 6, 7 und 8 umsetzen liess. Die in den Formelbildern wiedergegebene α -Stellung der Substituenten ergibt sich aus den NMR.-Spektren dieser Verbindungen. Bei allen drei erscheint das Proton an C(16) als ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von 7–8 Hz, wobei die beiden Pike leicht verbreitert sind. Aus Modellbetrachtungen geht hervor, dass bei einer α -Anordnung der Substituenten die dihedralen Winkel zwischen dem Proton an C(16) und denjenigen an C(15) ungefähr 25° bzw. 90° betragen. Dies lässt sich gut mit den gefundenen Kopplungskonstanten von 7–8 Hz bzw. < 1 Hz vereinbaren.

Als weitere gezielte Reaktionen am D-Ring sind die *Mannich*-Alkylierung an C(16), die Reduktion des 5-Ring-Ketons und seine Umwandlung in ein Cyanhydrin zu nennen.

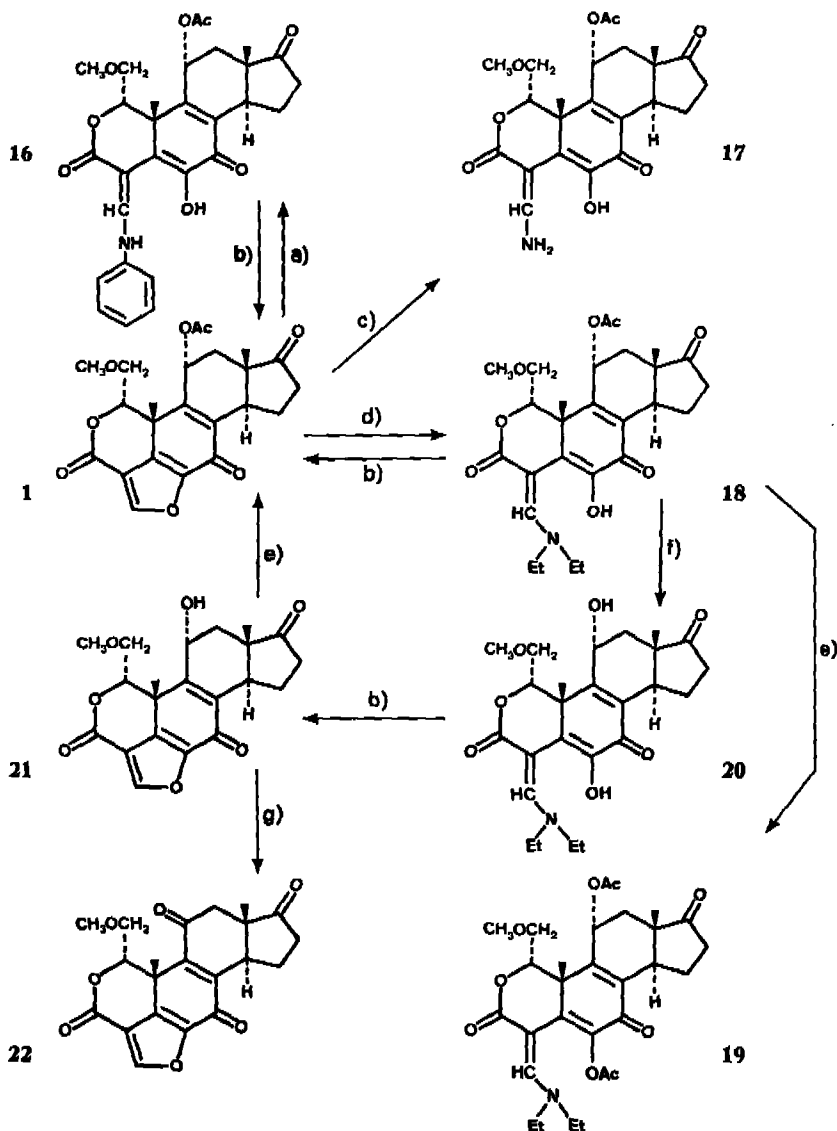
Bei der *Mannich*-Reaktion wurden bei Wortmannin (1) und seinem 11-Desacetoxy-Analogen 2 mit Paraformaldehyd/Dimethylamin · HCl in DMF die besten Ausbeuten erzielt. Die Umsetzung mit Dimethylmethylen-immonium-jodid [8] ergab weniger befriedigende Resultate. Die katalytische Hydrierung der 16-Methylidenverbindungen 9 und 10 führte zu einheitlichen Produkten, deren Konfiguration an C(16) aber nicht bekannt ist.

Die Reduktion des 5-Ringketons liess sich mit $\text{LiAl}(t\text{-BuO})_3\text{H}$ oder noch besser mit Diboran erreichen. Die Konfiguration der Hydroxylgruppe in 13 und 14 ist eindeutig festgelegt, da das *p*-Brombenzoat von 13 einer Röntgenstrukturanalyse unterworfen worden ist [5]. Der *Lewis*-Säure-Charakter des Borans scheint den regio-selektiven Verlauf der Reduktion zu begünstigen, da auch mit Diäthylaluminiumcyanid [9] eine weitgehend einheitliche Reaktion erzielt werden konnte, während die früher erwähnten nucleophilen Reagentien zu Gemischen geführt hatten. Die Herstellung von 15, dessen Konfiguration im übrigen nicht bekannt ist, war nach klassischen Methoden (Cyanwasserstoff, Acetoncyanhydrin) nicht erfolgreich.

Die Bildung des Cyanhydrins brachte zwar die Knüpfung einer C–C-Bindung an C(17), doch war sie für den weiteren Aufbau der Corticoid-Seitenkette nicht geeignet.

Einen völlig anderen Verlauf nahmen die Umsetzungen von 1 mit nucleophilen Stickstoffbasen. So erhielten wir mit Anilin in Methylchlorid das gelbe Additionsprodukt 16 (vgl. Schema 2), dessen Struktur aus den spektroskopischen und analytischen Daten hervorgeht. Spezielle Erwähnung verdienen die Kopplung von 14 Hz zwischen der NH-Gruppe und dem vinylichen Proton an C(21) sowie die batho-

Schema 2



a) C₆H₅NH₂
 b) H⁺
 c) N(Et)₃
 d) HN(Et)₂

e) Ac₂O/C₆H₅N
 f) K₂CO₃/CH₃OH
 g) DMSO/DCCI/H₃PO₄
 h) Ac₂O

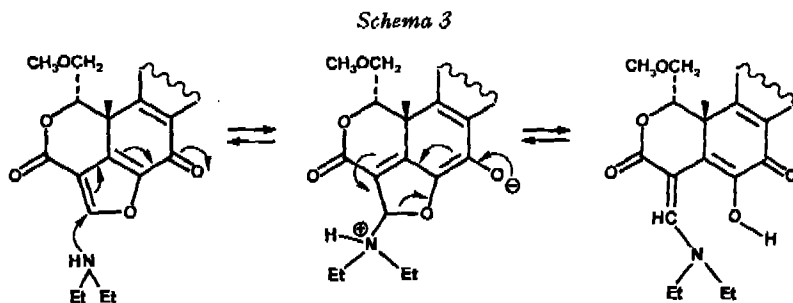
chrome Verschiebung im UV.-Spektrum. Beide Befunde schliessen die Struktur, die durch Angriff des Nucleophils am δ -Lacton entstanden wäre, aus. Analoge Öffnung des Furanrings erfolgte mit andern Stickstoffbasen wie Ammoniak oder Diäthylamin. Eine entsprechende Reaktion mit wässrigen Basen war bereits von *MacMillan* [4] beschrieben worden.

Bemerkenswert ist die Selektivität des nucleophilen Angriffs, da auch unter drastischen Bedingungen der Lactonring nicht geöffnet wird.

Für die $\Delta^{4,21}$ -Doppelbindung der Enamin-Verbindung **18** haben wir die im *Schema 2* wiedergegebene Konfiguration angenommen. In den NMR.-Spektren von **18** und dessen Acetyl-Derivat **19** weisen die vinylicischen Protonen an C(21) die gleiche chemische Verschiebung ($\delta = 8,07$) auf, was bei einer alternativen Anordnung der Doppelbindung nicht zu erwarten wäre. Besondere Erwähnung verdient die Tatsache, dass bei **18** die beiden endständigen Methylgruppen der Diäthylamin-Seitenkette als ein Triplett erscheinen, dessen Integration sechs Wasserstoffatome ergibt. Im Spektrum von **19** hingegen sind zwei getrennte Triplette zu erkennen. Dies lässt bei **19** auf eine gehinderte Rotation der C(21)-N-Achse schliessen.

Von besonderem Interesse war die Beobachtung, dass die Hydroxyamine **16** und **18** unter milden Bedingungen in Gegenwart von verdünnter Säure den Furanring wieder schliessen. Wie die weiteren Versuche zeigten, erwies sich diese reversible Öffnung des Furanrings als für unsere Zwecke sehr geeignete Maskierung des durch zwei Carbonylgruppen stark aktivierten, elektrophilen Zentrums an C(21).

In *Schema 3* ist ein möglicher Reaktionsmechanismus aufgezeigt:



Die gegenseitige sterische Fixierung der Reaktionszentren begünstigt diese reversible Reaktion, so dass Öffnung und Schliessung des Ringes unter sehr milden Bedingungen erfolgen.

Die Nützlichkeit der «Furan-Maskierung» zeigte sich bei der Herstellung von 11-Desacetyl-wortmannin (**21**). So ergab die Umsetzung von **18** mit methanolischem Kaliumcarbonat die Dihydroxy-Verbindung **20**, die sich mit 1*N* Salzsäure in Dioxan zu **21** schliessen liess. Spezielle Erwähnung verdient das NMR.-Spektrum von **21**, da das Proton an C(1) bei 5,58 ppm erscheint und damit gegenüber der Stellung bei Wortmannin (**1**) um *ca.* 1,1 ppm nach tieferem Feld verschoben ist. Diese Verschiebung dürfte auf eine unterschiedliche Konformation des C-Ringes bei **1** und **21** zurückzuführen sein. Eine gegenüber Wortmannin veränderte Konfiguration der C(11)-Funktion kann ausgeschlossen werden, da die Acetylierung von **21** unter basischen (Pyridin) und sauren (*p*-Toluolsulfonsäure) Bedingungen zu Wortmannin zurück-

fürte, womit die α -Konfiguration der Hydroxylgruppe bewiesen war. Eine analoge tiefe Lage des C(1)-Protons liess sich beim 11-Keton (**22**) beobachten, das durch Oxydation von **21** mit Dicyclohexylcarbodiimid/Phosphorsäure/Dimethylsulfoxid erhalten worden war.

Damit waren zwei der gesteckten Ziele, nämlich die Abwandlungen in Stellung 11 und 16 erreicht. Über die Einführung der Corticoid-Seitenkette wird in der nachfolgenden Arbeit [10] berichtet.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von *Günter Bamert, Claude Holder, Helmut Knecht, Simone Rominger* und *Armand Wanner*)

Allgemeines. Die Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. IR.-Spektren: Unicam SP. 200 oder Perkin-Elmer Modell 21 mit Gittermonochromator. UV.-Spektren: Beckman Modell DK-2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian-Spektrometer (A-60, HA-100) oder Bruker Spektrometer HX-90 E, Angaben in δ -Werten (ppm relativ zu TMS als Standard), *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multipllett, br. = breites Signal. Massenspektren (MS): CEC Massenspektrometer 21-110 B oder Massenspektrometer AEI MS 30.

17,17-Dimethylacetal (3) von Wortmannin. 200 mg Wortmannin (**1**) wurden in 20 ml trockenem Methanol gelöst und mit einem Tropfen konz. H_2SO_4 versetzt. Nach 48 Std. bei 22° wurden die ausgefallenen Kristalle (91 mg) abfiltriert und durch präparative Dünnschichtchromatographie (Benzol/Essigester 2:1) gereinigt. Von den beiden Hauptzonen wurde die schnellere aus Methylchlorid/Äther umkristallisiert. Es resultierten 35 mg **3** vom Smp. 238–240° (Zers.). – IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 1750, 1680, 1650 cm^{-1} . – UV. (CH_2Cl_2): 261 (4,10) und 293 (3,89). – NMR.-Spektrum (CDCl_3): 0,97 *s* (3 H); 1,72 *s* (3 H); 2,14 *s* (3 H); 3,18 *s* (3 H); 3,24 *s* (3 H); 3,27 *s* (3 H); 4,78 *d* \times *d* (*J* = 2 und 7 Hz; 1 H); 6,1 *m* (1 H), 8,24 *s* (1 H). – MS. (*m/e*): 474 (M^+).

O-Acetyl- Δ^{16} -wortmannin-17-ol (4). 21,4 g Wortmannin wurden in Gegenwart von 140 ml Isopropenylacetat und 200 mg *p*-Toluolsulfosäure 60 Std. bei 100° gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend bei 40° i. V. eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Diese Lösung wurde 3mal mit einem 1:2 Gemisch von 3proz. NaHCO_3 - und 26proz. NaCl -Lösung ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Durch noch 2maliges Wiederholen dieses Verteilungsschrittes konnte das Enolacetat gegenüber dem Ausgangsmaterial angereichert werden. Nach Umkristallisation des Rohproduktes aus Methylchlorid/Petroläther erhielt man 16,8 g **4** vom Smp. 230–232°. $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ ($c = 1,022$, CHCl_3). – IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3140, 3050, 1750, 1680, 1650 cm^{-1} . – UV. (CH_2Cl_2): 259 (4,04), 293 (3,85). – NMR. (CDCl_3): 0,93 *s* (3 H); 1,72 *s* (3 H); 2,10 *s* (3 H); 2,15 *s* (3 H); 3,18 *s* (3 H); 4,70 *d* \times *d* (2 und 7 Hz; 1 H); 5,60 *m* (1 H); 6,1 *m* (1 H); 8,22 *s* (1 H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_9$ (470,474) Ber. C 63,8 H 5,6 O 30,6% Gef. C 63,7 H 5,5 O 30,0%

16 α -Brom-wortmannin (6). 4,0 g Enolacetat **4** wurden in 40 ml CH_2Cl_2 gelöst und nacheinander mit 120 ml *t*-Butylalkohol, 32 ml 1 N H_2SO_4 und 1,1 g N-Bromsuccinimid versetzt. Man rührte 18 Std. bei 22° und gab dann 40 ml 10proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung zu. Die organischen Lösungsmittel wurden i. V. abgedampft und die zurückgebliebene wässrige Phase 3mal mit Methylchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden 2mal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rohproduktes aus Methylchlorid/Hexan ergab 3,5 g **6** vom Smp. 245° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +69^\circ$ ($c = 1,00$, CH_2Cl_2). – IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 1750, 1680, 1650 cm^{-1} . – UV. (CH_2Cl_2): 258 (4,07), 294 (3,86). – NMR. (CDCl_3): 0,98 *s* (3 H); 1,73 *s* (3 H); 2,14 *s* (3 H); 3,18 *s* (3 H); 4,54 *d* (*J* = 7; 1 H); 4,76 *d* \times *d* (*J* = 2 und 7; 1 H); 6,15 *m* (1 H); 8,24 *s* (1 H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrO}_8$ (507,338) Ber. C 54,5 H 4,6 Br 15,8% Gef. C 54,9 H 4,6 Br 15,1%

16 α -Hydroxy-wortmannin (7). 6 g Enolacetat **4** wurden in 100 ml Dioxan gelöst und mit 2,54 g OsO_4 gelöst in 25 ml Dioxan, versetzt. Nach 18 Std. bei 22° im Dunkeln wurde während 60 Min. H_2S eingeleitet. Es wurde über Talk filtriert und das Filtrat eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Methylchlorid/Petroläther ergab 3,9 g **7**, das sich bei 200° zersetzte. $[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$ ($c = 1,00$, CH_2Cl_2). – IR. (CHCl_3): u.a. Banden bei 3650, 3500, 1740, 1670, 1640 cm^{-1} . –

UV. (CH_2Cl_2): 258 (4,01), 292 (3,82). – NMR. (CDCl_3): 1,04 s (3 H); 1,72 s (3 H); 2,13 s (3 H); 3,16 s (3 H); 4,48 d ($J = 8$; 1 H); 4,75 d \times d ($J = 2$ und 7; 1 H); 6,13 m (1 H); 8,23 s (1 H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_9$ (444,436) Ber. C 62,1 H 5,4 O 32,3% Gef. C 62,5 H 5,7 O 32,2%

16 α -Acetoxy-wortmannin (8). 10 g Enolacetat **4** wurden in 200 ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst und mit 5 g wasserfreiem NaHCO_3 versetzt. Unter Rühren und Kühlen tropfte man dann eine Lösung von 5,0 g *m*-Chlorperbenzoesäure in 50 ml CH_2Cl_2 zu. Man rührte 72 Std. bei 22°, filtrierte und dampfte das Filtrat ein. Es wurden 9,5 g rohes Epoxid **5** erhalten, welches ohne Reinigung mit 500 ml Essigsäureanhydrid und 100 mg *p*-Toluolsulfosäure versetzt und 18 Std. bei 100° gehalten wurde. Zur Aufarbeitung wurde i.H.V. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde 3mal zwischen Methylenchlorid und 5proz. NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Petroläther ergab 6,5 g **8** vom Smp. 282–284°. $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ ($c = 1,018$, CH_2Cl_2). – IR. (CHCl_3): u.a. Banden bei 1740 (br.), 1670, 1640 cm^{-1} . – UV. (CH_2Cl_2): 258 (4,04), 293 (3,85). – NMR. (CDCl_3): 1,06 s (1 H); 1,72 s (3 H); 2,12 s (6 H); 3,16 s (3 H); 4,75 d \times d ($J = 2$ und 6; 1 H); 5,42 d ($J = 9$; 1 H); 6,14 m (1 H); 8,22 s (1 H). – MS. (m/e): 486 (M^+).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ (486,473) Ber. C 61,7 H 5,4 O 32,9% Gef. C 61,5 H 5,2 O 32,4%

16-Methyliden-wortmannin (9). 1,28 g Wortmannin, 328 mg Dimethylamin-hydrochlorid und 135 mg Paraformaldehyd wurden in 60 ml trockenem Dimethylformamid während 90 Min. bei 150° gehalten. Die Lösung wurde anschliessend i.V. weitgehend eingedampft, auf eiskalte 2N HCl gegossen und 3mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden 3mal mit Wasser gewaschen, vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Zweimalige Umkristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Hexan ergab 610 mg **9** vom Smp. 213–215°. – IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3150, 3050, 1750, 1680, 1645 cm^{-1} . – NMR. (CDCl_3): 1,01 s (3 H); 1,76 s (3 H); 2,15 s (3 H); 3,18 s (3 H); 4,75 d \times d ($J = 2$ und 7; 1 H); 5,75 m (1 H); ca. 6,2 m (2 H); 8,25 s (1 H).

11-Desacetoxy-16-methyliden-wortmannin (10). 4,40 g 11-Desacetoxy-wortmannin (**2**), 540 mg Paraformaldehyd und 1,32 g Dimethylaminhydrochlorid wurden in 300 ml trockenem Dimethylformamid 90 Min. bei 150° gehalten. Dann wurde der grössere Teil des Lösungsmittels i.V. abgedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid verdünnt und anschliessend mit 2N HCl und 3mal mit H_2O gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden noch 2mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Den Rückstand chromatographierte man an 225 g Florisil. Eluierung mit CH_2Cl_2 ergab 2,58 g weitgehend sauberes **10**, das aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert bei 181–182° schmolz. – IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3140, 3050, 1755, 1730, 1680, 1645 cm^{-1} . – UV. (CH_2Cl_2): 258 (4,08), 294 (3,83). – NMR. (CDCl_3): 0,94 s (3 H); 1,75 s (3 H); 3,13 s (3 H); 4,85 t ($J = 5$; 1 H); 5,50 m (1 H); 6,12 m (1 H); 8,20 s (1 H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (382,412) Ber. C 69,1 H 5,8 O 25,1% Gef. C 68,9 H 5,9 O 24,4%

16-Methyl-wortmannin (11). 2,20 g 16-Methyliden-wortmannin (**9**) wurden in Essigester in der Gegenwart von 500 mg Pd/C (10proz.) hydriert. Nach der Aufnahme von 1 Äqu. Wasserstoff wurde filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol/Essigester wurden 1,4 g weitgehend reines **11** eluiert, das nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan bei 222–224° schmolz. $[\alpha]_D^{20} = +96^\circ$ ($c = 0,685$, CHCl_3). – IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3150, 3060, 1750, 1680, 1650 cm^{-1} . – UV. (CH_2Cl_2): 258 (4,03), 293 (3,84). – NMR. (CDCl_3): 0,93 s (3 H); 1,30 d ($J = 7$ Hz; 3 H); 1,75 s (3 H); 2,14 s (3 H); 3,18 s (3 H); 4,75 d \times d ($J = 2 + 7$; 1 H); 6,15 m (1 H); 8,25 s (1 H). – MS. (m/e): 442 (M^+).

11-Desacetoxy-16-methyl-wortmannin (12). 2,1 g 11-Desacetoxy-16-methyliden-wortmannin (**10**) wurden in 50 ml Essigester in Gegenwart von 200 mg Pd/C (10proz.) hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde filtriert und eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther ergab 1,2 g **12** vom Smp. 193–196°. $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$ ($c = 0,939$, CHCl_3). – IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3150, 3050, 1750, 1735, 1675, 1645 cm^{-1} . – UV. (CH_2Cl_2): 259 (4,06), 295 (3,82). – NMR. (CDCl_3): 0,88 s (3 H); 1,29 d ($J = 7$; 3 H); 1,73 s (3 H); 3,14 s (3 H); 4,84 t ($J = 5$; 1 H); 8,19 s (1 H). – MS. (m/e): 384 (M^+).

Wortmannin-17 β -ol (13). 17,1 g Wortmannin (**1**) wurden in 500 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und bei 0° mit 80 ml einer 1N-Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran (Aldrich) versetzt.

Nach 5 Std. bei 0° wurde auf Eiswasser gegossen und 4mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden 2mal mit Wasser gewaschen, vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an 990 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol/Essigester 4:1 wurden vorerst Nebenprodukte, mit Benzol/Essigester 1:1 11,9 g **13** eluiert, das nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan bei 209-213° und 228-230° schmolz. $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$ ($c = 0,56$ in C₂H₅OH). - IR. (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3600, 3140, 3050, 1755, 1685, 1650 cm⁻¹. - UV. (C₂H₅OH): 258 (4,01), 292 (3,81). - NMR. (CDCl₃): 0,87 s (3 H); 1,73 s (3 H); 2,14 s (3 H); 3,18 s (3 H); 3,86 t ($J = 8$; 1 H); 4,76 d × d ($J = 2$ und 7; 1 H); 6,1 m (1 H); 8,20 s (1 H). - MS. (m/e): 430 (M^+).

C₂₈H₂₆O₈ (430,44) Ber. C 64,3 H 6,0 O 29,7% Gef. C 64,3 H 6,1 O 28,7%

11-Desacetoxy-wortmannin-17β-ol (14). 3,7 g 11-Desacetoxy-wortmannin (**2**) wurden in 120 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss bei 0° mit 10 ml einer 1N-Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran (*Aldrich*) versetzt. Nach 3 Std. bei 0° wurde auf Eiswasser gegossen und 3mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden 2mal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an 165 g Kieselgel chromatographiert. Eluierung mit Benzol/Essigester 1:1 und Ausfällen der reinen Fraktionen mit Methylenchlorid/Petroläther ergab 1,4 g amorphes **14**. - IR. (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3610, 3140, 3050, 1755, 1680, 1645 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃): 0,82 s (3 H); 1,73 s (3 H); 3,15 s (3 H); 3,82 m (1 H); 4,84 t ($J = 5$; 1 H); 8,18 s (1 H). - MS. (m/e): 372 (M^+).

17-Cyano-wortmannin-17-ol (15). 4,28 g Wortmannin wurden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluss und Inertgas mit 6 Äqu. einer Lösung von Diäthylaluminiumcyanid in Benzol versetzt. Nach 18 Std. bei 0° wurde auf 300 ml Phosphat-Puffer (pH = 7) gegossen, filtriert und das Filtrat 3mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid gewaschen. Man erhielt 2,2 g **15** vom Smp. 198-200°. $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ ($c = 1,15$, CH₃OH). - IR. (Nujol): u.a. Banden bei 3650, 3400, 1750, 1670, 1640 cm⁻¹. - UV. (Dioxan): 258 (4,03), 292 (3,86). - NMR. ((CD₃)₂SO): 0,86 s (3 H); 1,68 s (3 H); 2,14 s (3 H); 3,13 s (3 H); 4,92 d × d ($J = 2$ und 7; 1 H); 5,91 m (1 H); 6,75 s (1 H, austauschbar); 8,85 s (1 H).

C₂₄H₂₅NO₈ Ber. C 63,3 H 5,5 N 3,1 O 28,1%
(455,463) Gef. „ 63,5 „ 5,6 „ 3,4 „ 28,3%

Anilin-Additionsprodukt 16. 4,28 g Wortmannin (**1**) wurden in 150 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 9,3 g Anilin versetzt und 72 Std. bei 22° stehengelassen. Dann wurde eingedampft und der Rückstand in Essigester gelöst. Die organische Phase wurde mit eiskalter 2N HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Umkristallisation des Rohproduktes aus Methylenchlorid/Äther lieferte 1,5 g **16** vom Smp. 234-236°. - IR. (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3350, 1740, 1675, 1650, 1625, 1600, 1580 cm⁻¹. - UV. (CH₂Cl₂): 248 (4,30), 346 (3,99), 420 (4,30). - NMR. (CDCl₃): 0,82 s (3 H); 1,56 s (3 H); 2,04 s (3 H); 3,26 s (3 H); 4,39 d × d ($J = 2$ und 7; 1 H); 5,99 m (1 H); 7,05-7,45 m (6 H, 1 H austauschbar); 9,06 d ($J = 14$; 1 H); 11,54 d ($J = 14$; 1 H austauschbar). - MS. (m/e): 521 (M^+).

C₂₉H₄₁NO₈ Ber. C 66,8 H 6,0 N 2,7 O 24,5%
(521,566) Gef. „ 66,5 „ 6,1 „ 2,6 „ 23,9%

NH₃-Additionsprodukt 17. In eine Lösung von 20,0 g Wortmannin (**1**) in 500 ml Dioxan wurde unter Rühren während 40 Min. NH₃-Gas eingeleitet. Die orange Lösung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, mit Aktivkohle aufgeköcht, abfiltriert und aus Methanol kristallisiert. Man erhielt 19,7 g **17** vom Smp. 249-251°. - IR. (Nujol): u.a. Banden bei 3420, 3320, 1740, 1670, 1650, 1625, 1590 cm⁻¹. - UV. (CH₃OH): 242 (4,28), 315 (3,76), 393 (3,99). - NMR. ((CD₃)₂SO): 0,75 s (3 H); 1,45 s (3 H); 2,00 s (3 H); 3,19 s (3 H); 4,16 m (1 H); 5,91 m (1 H); 8,3-9,2 m (4 H, 3 H austauschbar). - MS. (m/e): 445 (M^+).

C₂₃H₂₇NO₈ Ber. C 62,0 H 6,1 N 3,1 O 28,7%
(445,468) Gef. „ 61,9 „ 6,1 „ 3,2 „ 28,9%

Diäthylamin-Additionsprodukt 18. 42,8 g Wortmannin (**1**) wurden in 350 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 8,05 g Diäthylamin versetzt. Nach 2 Std. wurde die rote Lösung eingedampft und der Rückstand aus Methylenchlorid/Petroläther 2mal umkristallisiert. Es resultierten 43,8 g **18** vom Smp. 85-86°. $[\alpha]_D^{20} = -712^\circ$ ($c = 0,954$, CH₂Cl₂). - IR. (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3350, 1730,

1675, 1640, 1610, 1590 cm^{-1} . - UV. (CH_3OH): 250 (4,19), 319 (3,92), 414 (3,94). - NMR. (CDCl_3): 0,84 s (3 H); 1,18 t ($J = 7$; 6 H); 1,55 s (3 H); 2,03 s (3 H); 3,22 s (3 H); 4,43 $d \times d$ ($J = 2$ und 7; 1 H); 6,10 m (1 H); 6,73 s (1 H, austauschbar); 8,07 s (1 H). - MS. (m/e): 501 (M^+).

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_8$ (501,576) Ber. N 2,8% Gef. N 2,7%

Acetylierung von 18 (\rightarrow 19). 500 mg **18** wurden in 2 ml Pyridin/Essigsäureanhydrid 1:1 30 Min. bei 60° gehalten. Dann wurde i. V. eingedampft und der Rückstand aus Essigester kristallisiert. Es resultierten 250 mg **19** vom Smp. 218–220°. - IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 1765, 1740, 1685, 1640, 1570 cm^{-1} . - UV. (CH_3OH): 252 (4,25), 308 (4,01), 400 (4,11). - NMR. (CDCl_3): 0,87 s (3 H); 1,10 t ($J = 7$; 3 H); 1,40 t ($J = 7$ Hz; 3 H); 1,62 s (3 H); 2,08 s (3 H); 2,21 s (3 H); 3,28 s (3 H); 4,51 $d \times d$ ($J = 3$ und 7; 1 H); 6,03 m (1 H); 8,07 s (1 H). - MS. (m/e): 543 (M^+).

$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_8$ Ber. C 64,1 H 6,9 N 2,6 O 26,5%
(543,613) Gef. „ 64,0 „ 6,8 „ 2,3 „ 26,8%

Hydrolyse von 18 (\rightarrow 20). 1 g **18** wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit 500 mg K_2CO_3 versetzt und 2 Std. bei 22° gerührt. Das Gemisch wurde auf kalte 2N HCl gegossen und 3mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden 2mal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Umkristallisation des Rückstandes aus Methylchlorid/Pentan ergab 420 mg **20** vom Smp. 197–198°. $[\alpha]_D^{20} = -561^\circ$ ($c = 1,068$, CH_2Cl_2). - IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3400, 1740, 1685, 1650, 1610, 1580 cm^{-1} . - UV. (CH_3OH): 250 (4,23), 317 (4,00), 406 (4,00). - NMR. (CDCl_3): 0,88 s (3 H); 1,21 br. (6 H); 1,68 s (3 H); 3,20 s (3 H); 4,86 t ($J = 7$; 1 H); 5,29 $d \times d$ ($J = 3$ und 8, 1 H); 8,04 s (1 H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_7$ Ber. C 65,3 H 7,2 N 3,0 O 24,4%
(459,539) Gef. „ 65,5 „ 7,4 „ 2,9 „ 24,4%

11-Desacetyl-wortmannin (21). 6,0 g **20** wurden in 500 ml Dioxan gelöst und mit 120 ml 1N HCl versetzt. Nach 48 Std. bei 22° wurde die Lösung 3mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden 2mal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde aus Methylchlorid/Petroläther umkristallisiert. Es resultierten 2,8 g **21** vom Smp. 155–157°. $[\alpha]_D^{20} = +144^\circ$ ($c = 0,900$, CHCl_3). - IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3580, 3430, 3130, 3050, 1750, 1675, 1640 cm^{-1} . - UV. (CH_2Cl_2): 260 (4,03), 292 (3,84). - NMR. (CDCl_3): 0,97 s (3 H); 1,81 s (3 H); 3,18 s (3 H); 4,95 br. (1 H); 5,58 $d \times d$ ($J = 4$ und 8; 1 H); 8,25 s (1 H). - MS. (m/e): 386 (M^+).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_7$ (386,400) Ber. C 65,3 H 5,7 O 29,0% Gef. C 65,0 H 5,8 O 28,7%

11-Desacetoxy-11-oxo-wortmannin (22). 390 mg 11-Desacetyl-wortmannin (**21**) und 620 mg Dicyclohexylcarbodiimid wurden in 4 ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst und mit 300 mg trockener ortho- H_3PO_4 versetzt. Nach 16 Std. bei 22° wurde auf Phosphat-Puffer (pH = 7) gegossen und 3mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden 3mal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Umkristallisation des Rückstandes aus Methylchlorid/Pentan lieferte 236 mg **22** vom Smp. 179–182°. - IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3140, 3050, 1750, 1680 cm^{-1} . - UV. (CH_3OH): 274 (3,87), ca. 310 (3,68; Schulter). - NMR. (CDCl_3): 1,04 s (3 H); 1,80 s (3 H); 3,02 s (3 H); 5,68 t (1 H); 8,25 s (1 H). - MS. (m/e): 384 (M^+).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Haefliger & D. Hauser, *Helv.* 56, 2901 (1973).
- [2] D. Wiesinger, H. U. Gubler, W. Haefliger & D. Hauser, *Experientia* 30, 135 (1974).
- [3] P. W. Brian, P. J. Curtis, H. G. Hemming & G. L. F. Norris, *Trans. Brit. mycol. Soc.* 40, 366 (1957).
- [4] J. MacMillan, A. E. Vanstone & S. K. Yeboah, *J. chem. Soc. Perkin I* 1972, 2898.
- [5] T. J. Petcher, H. P. Weber & Z. Kis, *Chem. Commun.* 1972, 1061.
- [6] G. Ehrhart & H. Ruschig, *Arzneimittel*, Band 3, S. 379ff. Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- [7] E. P. Oliveto, in *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, edited by J. Fried and J. A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Company, New York 1972.
- [8] J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 83, 355 (1971).
- [9] W. Nagata & M. Yoshioka, *Tetrahedron Letters* 1966, 1913.
- [10] W. Haefliger & D. Hauser, *Helv.* 58, 1629 (1975).