

181. Einführung der Corticoid-Seitenkette bei Wortmannin

von **Walter Haefliger** und **Daniel Hauser**

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

(26. V. 75)

Summary. Introduction of the corticoid side chain into position 17 of wortmannin (**1**) and its 11-desacetoxy derivative (**2**) has been achieved by masking the furan ring.

In der vorangehenden Mitteilung [1] haben wir über eine neuartige Maskierung des Furanrings von Wortmannin (**1**) und seinem 11-Desacetoxy-Analogen (**2**) berichtet¹⁾. Diese hatte sich wegen der hohen Reaktivität des Furanrings gegenüber Nucleophilen und der damit verbundenen Erschwerung von regioselectiven Reaktionen an C(17) aufgedrängt und bei der Herstellung von Desacetyl-wortmannin bestens bewährt. In der vorliegenden Mitteilung wird über die Anwendung dieser Furanmaskierung bei der Einführung der Corticoid-Seitenkette berichtet.

Seit der Entdeckung von Cortison sind verschiedene Methoden für den Aufbau der Dihydroxyaceton-Seitenkette entwickelt worden [3]. Eine der kürzesten Synthesen [4] verläuft über das 17-Äthinylderivat, das mit Zink in siedendem Diglym in das entsprechende Allen umgelagert wird. Diese Reaktionsfolge war aber für unsere Zwecke nicht geeignet, da mit Zink die Acetoxygruppe von Wortmannin (**1**) eliminiert wird [2].

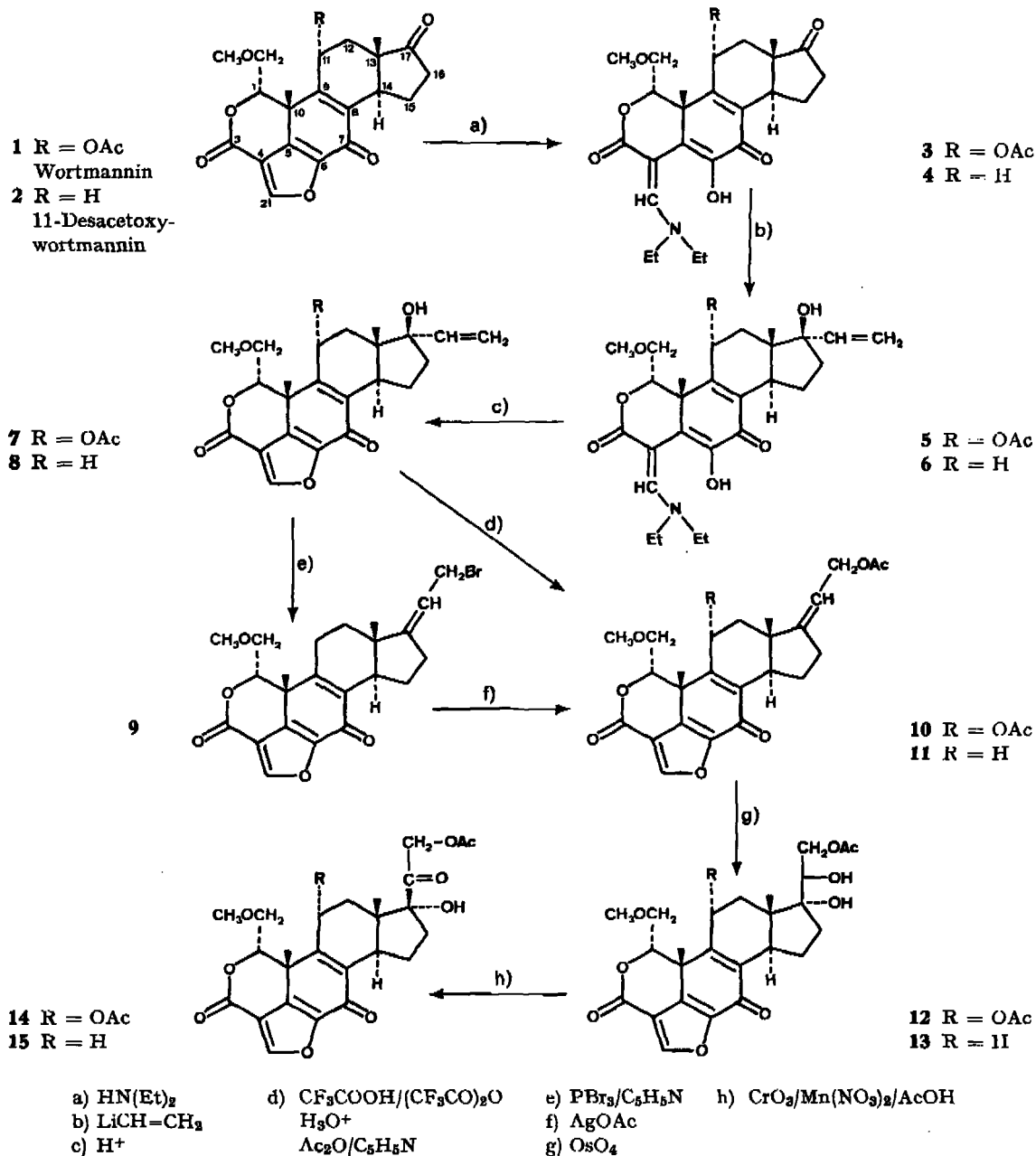
Für den Aufbau einer C₂-Einheit an C(17) schien uns die Verwendung von metallorganischen Reagentien besonders geeignet. Tatsächlich liess sich das in [1] beschriebene Enamin **3** – mit maskiertem Furanring – mit zwei Äquivalenten Vinyl-lithium in 50% Ausbeute in den Allylkohol **5** überführen, wobei ein Äquivalent für die Absättigung der enolischen Hydroxylgruppe an C(6) gebraucht wurde. Das gebildete Anion dürfte einen zusätzlichen Schutz des C(7)-Ketons bewirkt haben.

Die α -Stellung der Vinylgruppe ist nicht gesichert und stützt sich lediglich auf Analogiefälle [5]. Die anschliessende Recyclisierung des Furanringes verlief glatt mit verdünnter, wässriger Säure. Damit war es gelungen, Stellung 17 in geeigneter Art zu funktionalisieren. Diese Reaktionsfolge nahm in der 11-Desacetoxy-Reihe (**2** → **4** → **6** → **8**) einen analogen Verlauf.

Die Umwandlung der Allylkohole **7** und **8** in die monoacetylierten Dihydroxyaceton-Gruppierungen erfolgte nach an sich bekannten Methoden. Bei der Allylumlagerung [6] versagte allerdings das herkömmliche Essigsäure-Trichloressigsäure-Gemisch.

Wohl entstand das 17-Acetoxy-17-vinyl-Derivat, doch liess sich dieses auch unter forcierten Bedingungen nicht umlagern. Hingegen wurde mit Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid in der Wortmannin-Reihe eine saubere Reaktion

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



erzielt. Saure Hydrolyse des intermediären Trifluoracetyl-Derivates und Acylierung des primären Alkohols mit Acetanhydrid/Pyridin lieferte **10**. Da bei der analogen Reaktion in der Desacetywortmannin-Reihe uneinheitliche Produkte erhalten wurden, wählte man den Weg über das Bromid **9**. Die Allylumlagerung (**8** → **9**) liess sich mit PBr_3 und Pyridin in Methylenechlorid bei -70° durchführen. Mit Silber-

oder mit Kaliumacetat in Aceton wurde das primäre Bromid **9** in die Acetoxyverbindung **11** übergeführt.

Die anschliessende Hydroxylierung²⁾ mit Osmium(IV)-oxid und Pyridin im Dioxan bereitete keine besonderen Schwierigkeiten. Man darf annehmen, dass die Oxydation, in Analogie zu andern Fällen, von der α -Seite her erfolgte. Die CrO₃-Oxydation der Diole **12** und **13** in Gegenwart von Mangan(II)-Salzen [8] lieferte in mässiger Ausbeute die entsprechenden Ketone **14** und **15**. Infolge oxydativer Fragmentierung entstanden bei dieser Reaktion als Nebenprodukte Wortmannin (**1**) bzw. 11-Desacetoxy-wortmannin (**2**). Die chemische Verschiebung der 18-Methylgruppe bei **14** und **15** steht in Übereinstimmung mit den Werten vergleichbarer Verbindungen [9]. Dies spricht für die formulierte Konfiguration der Corticoid-Seitenkette.

Über die biologische Auswertung der beschriebenen Verbindungen wurde bereits an anderer Stelle berichtet [10].

Experimenteller Teil³⁾

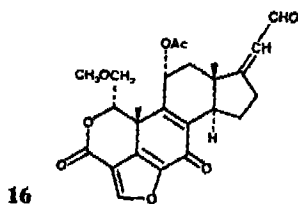
(unter Mitarbeit von Helmut Knecht)

Addition von Diäthylamin an 11-Desacetoxy-wortmannin (2 → 4). 12,5 g 11-Desacetoxy-wortmannin (**2**) wurden in 200 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 5,1 g Diäthylamin versetzt. Nach 18 Std. bei 22° wurde das Gemisch eingedampft und der ölige Rückstand mit Petroläther verrieben. Kristallisation aus CH₂Cl₂/Petroläther ergab 12,0 g **4** vom Smp. 176–178°. $[\alpha]_D^{20} = -510^\circ$ ($c = 0,44$, CH₂Cl₂). - IR. (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 3380, 1740, 1680, 1650, 1605, 1580 cm⁻¹. - UV. (CH₂Cl₂): 252 (4,28), 315 (3,98), 404 (4,10). - NMR. (CDCl₃): 0,93 s (3 H); 1,59 s (3 H); 3,19 s (3 H); 4,59 t (1 H, $J = 5$); 6,90 s (1 H, austauschbar); 8,06 s (1 H). - MS. (m/e): 443 (M^+).

C ₂₅ H ₃₉ NO ₆	Ber. C 67,7	H 7,5	N 3,2	O 21,6%
(443,540)	Gef. „ 67,5	„ 7,5	„ 3,3	„ 21,4%

Reaktion mit Vinylithium und Cyclisierung. - a) **3** → **5**: 4,67 g **3** [1] wurden in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und bei -70° unter Argon mit 10 ml einer 2M Lösung von Vinylithium in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 3 Std. Rühren bei RT. wurde auf 200 ml Puffer-Lösung (pH = 7) gegossen und 3mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde 2mal aus CH₂Cl₂/Pentan kristallisiert. Man erhielt 2,5 g **5** vom Smp. 124–128°. - IR. (CH₂Cl₂): u. a. Banden bei 3550, 3470, 1730, 1680, 1640, 1610, 1580 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃): 0,97 s (3 H); 1,57 s (3 H); 2,11 s (3 H); 3,25 s (3 H); 4,67 $d \times d$ (1 H, $J = 3$ und 6); *ca.* 5,2 *m* (2 H); *ca.* 6,0 *m* (2 H); 6,78 br. (1 H, austauschbar); 8,07 s (1 H).

²⁾ Vorversuche mit dem entsprechenden Aldehyd **16**, der durch Oxydation mit dem Collins-Reagens [7] erhalten worden war, hatten gezeigt, dass das Furansystem von OsO₄ und *m*-Chlorperbenzoesäure nicht angegriffen wird. Allerdings liess sich auch die Doppelbindung an C(17) nicht oxydieren.



b) 5 → 7: 2,5 g 5 wurden in 200 ml Dioxan gelöst, mit 40 ml 1N HCl versetzt und 48 Std. bei 22° stehengelassen. Dann wurde mit 100 ml H₂O verdünnt, die Lösung weitgehend eingengt und 3mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Benzol/Essigester 2:1 an 100 g Kieselgel chromatographiert. Die Rückstände reiner Fraktionen wurden aus CH₂Cl₂/Äther umkristallisiert. Es resultierte 1,5 g 7 vom Smp. 209–210°. $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ ($c = 1,029$, CH₂Cl₂). – IR.: u.a. Banden bei 3600, 1750, 1675, 1645, 1540 cm⁻¹. – UV. (CH₂Cl₂): 259 (1,40), 293 (1,20). – NMR. (CDCl₃): 1,03 s (3 H); 1,74 s (3 H); 2,14 s (3 H); 3,18 s (3 H); 4,77 d × d (1 H, J = 2 und 8); ca. 5,2 m (2 H); ca. 6,0 m (2 H); 8,20 s (1 H). – MS. (m/e): 456 (M⁺).

c) 4 → 6 → 8: 8,7 g 4 wurden in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und bei –70° unter Inertgas mit 22 ml einer 2M Lösung von Vinylolithium in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 16 Std. Röhren bei RT. wurde auf 350 ml Puffer-Lösung (pH = 7) gegossen und 3mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt von 6 wurde ohne Isolierung weiterverarbeitet. Dazu wurde es in 300 ml Dioxan gelöst und mit 50 ml 1N HCl versetzt. Nach 72 Std. bei 22° wurde mit 100 ml H₂O verdünnt und das Dioxan i.V. weitgehend abgedampft. Dann extrahierte man 3mal mit Essigester. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingengt und der Rückstand mit Benzol/Essigester 2:1 an 180 g Kieselgel chromatographiert. Man erhielt einheitliches, amorphes 8. – IR. (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3600, 3400 (br.), 3140, 1750, 1675, 1645, 1620, 1550 cm⁻¹. – NMR. (CDCl₃): 0,98 s (3 H); 1,73 s (3 H); 3,15 s (3 H); 4,82 t (1 H, J = 5); ca. 5,2 m (2 H); 6,04 m (1 H); 8,15 s (1 H).

Allylumlagerung. – a) 8 → 9: Eine Lösung von 6,5 g 8 in 100 ml CH₂Cl₂ und 0,8 ml Pyridin wurde unter Inertgas bei –70° zu einer Lösung von 1,12 ml PBr₃ in 150 ml CH₂Cl₂ getropft. Man liess auf RT. gehen und rührte noch 150 Min. weiter. Dann wurde auf 500 ml Puffer-Lösung (pH = 7) gegossen und 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingengt und Rückstand mit Benzol/Essigester 2:1 an 150 g Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 4,35 g der amorphen, dünnschichtchromatographisch einheitlichen Bromverbindung 9. – IR. (CH₂Cl₂): 3140, 1750, 1675, 1650, 1545 cm⁻¹. – NMR. (CDCl₃): 0,86 s (3 H); 1,77 s (3 H); 3,18 s (3 H); 4,05 d (2 H, J = 8); 4,87 t (1 H, J = 5); 5,50 m (1 H); 8,19 s (1 H).

b) 9 → 11: 8,7 g 9 wurden in 150 ml Eisessig gelöst, mit 4,35 g AgOAc versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Man gab nochmals 1 g AgOAc zu und liess weitere 16 Std. stehen. Das ausgefallene Silbersalz wurde abfiltriert und das Filtrat i. HV. eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml CH₂Cl₂ gelöst und das Ausgefallene abfiltriert: aus dem Filtrat kristallisierten unter Zusatz von Äther und Hexan 7,1 g 11 vom Smp. 198–199°. – IR. (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 1740, 1670, 1640, 1540 cm⁻¹. – NMR. (CDCl₃): 0,83 s (3 H); 1,73 s (3 H); 2,07 s (3 H); 3,15 s (3 H); 4,58 d (2 H, J = 7 Hz); 4,84 t (1 H, J = 5 Hz); 5,28 m (1 H); 8,16 s (1 H).

c) 7 → 10: 2,8 g 7 wurden in einem Gemisch von 10 ml Trifluoressigsäure und 10 ml Trifluoressigsäureanhydrid 16 Std. bei RT. stehengelassen. Dann wurde i.V. eingedampft und der Rückstand mit Benzol/Essigester 2:1 an 60 g Kieselgel chromatographiert. Das eluierte Material wurde aus CH₂Cl₂/Äther/Petroläther umgefällt. Man erhielt 2,4 g Trifluoroacetat, das in einem Gemisch von 200 ml Dioxan und 40 ml 0,5N HCl während 36 Std. bei RT. hydrolysiert wurde. Nach Verdünnung mit 100 ml H₂O wurde das Dioxan im RV. weitgehend abgedampft und die zurückbleibende Phase 3mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Chromatographie des Rückstandes an 50 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 2:1 ergab vorerst 700 mg Nebenprodukt. Das Hauptprodukt wurde mit 20 ml Acetanhydrid und 20 ml Pyridin während 18 Std. bei RT. acetyliert. Dann wurde i. HV. eingedampft und der Rückstand an 15 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 2:1 chromatographiert. Kristallisation des Eluates aus CH₂Cl₂/Äther/Hexan ergab 1,17 g 10 vom Smp. 165–166°. – IR. (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 1740, 1675, 1650, 1550 cm⁻¹. – NMR. (CDCl₃): 0,88 s (3 H); 1,74 s (3 H); 2,06 s (3 H); 2,16 s (3 H); 3,19 s (3 H); 4,56 d (2 H, J = 6); 4,77 d × d (1 H, J = 2 und 7); 5,26 m (1 H); 6,16 m (1 H); 8,21 s (1 H).

Hydroxylierung. – a) 10 → 12: 2,49 g (10) wurden in 200 ml Dioxan gelöst, mit 1,3 g OsO₄ in 25 ml Dioxan versetzt und 85 Std. bei RT. im Dunkeln stehengelassen. Dann wurden 3 g NaHSO₃ in 25 ml H₂O zugegeben. Nach 45 Min. Röhren wurde über Talk filtriert. Das Filtrat wurde mit

150 ml H₂O verdünnt und im RV. vom Dioxan befreit. Man extrahierte 3mal mit Essigester, trocknete die organische Phase über Na₂SO₄ und engte ein. Der Rückstand wurde an 40 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 1:1 chromatographiert. Kristallisation der reinen Fraktionen aus CH₂Cl₂/Äther/Hexan ergab 1,8 g **12** vom Smp. 230–232°. – IR. (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3500, 1740 (br.), 1670, 1640, 1540 cm⁻¹. – NMR. (CDCl₃): 0,90 s (3 H); 1,72 s (3 H); 2,12 s (3 H); 2,14 s (3 H); 2,50 s (1 H, austauschbar); 2,84 br. (1 H, austauschbar); 3,19 s (3 H); ca. 4,2 m (3 H); 4,77 d × d (1 H, J = 2 und 7); 6,10 m (1 H); 8,19 s (1 H).

b) **11** → **13**: 5,8 g **11** wurden wie bei **10** mit 3,5 g OsO₄ hydroxyliert. Man erhielt 2,8 g amorphes **13**. – NMR. (CDCl₃): 0,83 s (3 H); 1,72 s (3 H); 2,13 s (3 H); 3,16 s (3 H); 3,9–4,4 m (3 H); 4,82 t (1 H, J = 5); 8,15 s (1 H). – MS. (m/e): 456 (M – 18).

Oxydation. – a) **12** → **14**: 960 mg **12** wurden in 8,6 ml Eisessig und 1 ml H₂O gelöst und mit 960 mg Mn(NO₃)₂ in 1 ml H₂O versetzt. Dann wurden unter starkem Rühren 860 mg CrO₃ in 2,4 ml H₂O im Verlauf von 2 Min. zugegeben, wobei die Temperatur auf 24° stieg. Nach Abkühlung auf 10° wurden innerhalb 1 Min. 0,48 ml konz. H₂SO₄ zugetropft. Nach 10 Min. Rühren versetzte man mit 40 ml H₂O und rührte noch 3 Min. nach. Das Gemisch wurde 3mal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen mit NaHCO₃-Lösung (5%) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 15 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 2:1 chromatographiert. Die Rückstände der einheitlichen Fraktionen ergaben nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Äther/Hexan 420 mg **14**. Smp. 243–244°. [α]_D²⁰ = +65° (c = 0,678, CH₂Cl₂). – IR. (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3600, 3500, 3140, 1750, 1680, 1645, 1540 cm⁻¹. – UV. (CH₃OH): 260 (4,03), 294 (3,84). – NMR. (CDCl₃): 0,77 s (3 H); 1,71 s (3 H); 2,15 s (3 H); 2,17 s (3 H); 2,82 br. (1 H, austauschbar); 3,18 s (3 H); 4,76 d × d (1 H, J = 2 und 7); 4,85 + 5,09, AB (2 H, J = 17); 6,09 m (1 H); 8,20 s (1 H). – MS. (m/e): 530 (M⁺).

C₂₇H₃₀O₁₁ (530,526) Ber. C 61,1 H 5,7 O 33,2% Gef. C 60,8 H 5,9 O 32,9%

b) **13** → **15**: 800 mg **13** wurden wie bei **12** mit 1,0 g CrO₃ oxydiert. Es resultierten 220 mg amorphes **15**. [α]_D²⁰ = +54° (c = 1,031, CH₂Cl₂). – IR. (KBr): u.a. Banden bei 3450, 3140, 1750, 1730 (Schulter), 1700, 1675, 1645, 1540 cm⁻¹. – UV. (CH₂Cl₂): 261 (4,01). – NMR. (CDCl₃): 0,68 s (3 H); 1,67 s (3 H); 2,18 s (3 H); 3,12 s (3 H); 4,82 m (1 H); 4,98 + 5,01, AB (J = 9, 2 H); 8,16 s (1 H). – MS. (m/e): 472 (M⁺).

C₂₅H₂₈O₉ (472,490) Ber. C 63,6 H 6,0 O 30,5% Gef. C 63,4 H 5,9 O 30,6%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Haefliger, Z. Kis & D. Hauser, Helv. 58, 1620 (1975).
- [2] W. Haefliger & D. Hauser, Helv. 56, 2901 (1973).
- [3] E. P. Oliveto, in: Organic Reactions in Steroid Chemistry, edited by J. Fried and J. A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Company, New York 1972.
- [4] M. Biollaz, W. Haefliger, E. Velarde, P. Crabbé & J. H. Fried, Chem. Commun. 1971, 1322.
- [5] D. F. Morrow, T. P. Culbertson & R. M. Hofer, J. org. Chemistry 32, 361 (1967).
- [6] Vgl. dazu: D. O. Olsen & J. H. Babler, J. org. Chemistry 40, 255 (1975).
- [7] R. Ratcliffe & R. Rodehorst, J. org. Chemistry 35, 4000 (1970).
- [8] B. H. Walker, J. org. Chemistry 32, 1098 (1967).
- [9] R. F. Zürcher, Helv. 46, 2054 (1963).
- [10] D. Wiesinger, H. U. Gubler, W. Haefliger & D. Hauser, Experientia 30, 135 (1974).