

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

STUDIORUM PROGRESSUS

Über Synthesen in der Aldosteron-Reihe I.¹ Totalsynthese des racemischen Aldosterons²

Von J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER und A. WETTSTEIN³,
Basel

Seit der Konstitutionsermittlung⁴ des aus Nebennieren vor etwa zwei Jahren erstmals isolierten⁵ hochwirksamen Steroidhormons Aldosteron war es unser Bestreben, diese aus der endokrinen Drüse nur in äusserst beschränkten Mengen extrahierbare Substanz durch Synthese einer eingehenderen biologischen Untersuchung zugänglich zu machen. Im folgenden berichten wir in Kürze⁶ über erfolgreich verlaufene Versuche, das dem natürlichen Wirkstoff entsprechende Racemat (XXIV) auf totalsynthetischem Wege zu bereiten.

Ausgegangen wurde vom *d,l*- $\Delta^{18\alpha}$ -4b β -Methyl-7-äthyldioxy-4 α ,10a β -dodecahydrophenanthren-4 β -ol-1-on (I), welches nach SARETT und Mitarbeitern⁷ aus Propionsäure über 1,3,3-Triäthoxypentan und 3-Äthoxy-pentadien durch Kondensation mit Benzochinon und später Methylvinylketon in etwa 10 Stufen zugänglich ist. Seine Carbäthoxylierung mit Diäthylcarbonat in Stellung 2 führte unter gleichzeitiger Veresterung der 4 β -Hydroxylgruppe zum β -Ketoester II (Eigenschaften siehe Tabelle). Alkylierung von II mit Methallyljodid⁸ ergab vorwiegend das 2 α -Methallyl-Derivat III. Die α -Konfiguration des neu eingeführten Substituenten folgt aus der glatt verlaufenden Überführung von III in das β -orientierte γ -Lacton der Formel VI. Hierfür wurde der alkaliempfindliche β -Ketoester III zunächst durch Reduktion mittels NaBH₄ in den Oxyester IV übergeführt. Die energetische Behandlung mit Kaliumhydroxyd in siedendem Äthanol lieferte dann unter Hydrolyse der 2- und 4-stän-

digen Estergruppen die Dioxsäure V, die äusserst leicht, schon beim Erwärmen mit Benzol, in das Oxylacton VI überging. Die Dehydrierung der reaktionsträgen Oxygruppe in VI mit Chromtrioxyd in Pyridin¹ gelang erst bei erhöhter Temperatur. Das so erhältliche Ketolacton VII, das *d,l*- $\Delta^{18\alpha}$ -4b β -Methyl-2 α -methallyl-1-oxo-4 β -oxy-7-äthyldioxy-4 α ,10a β -dodecahydrophenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2→4) stellte, wie aus den folgenden Umsetzungen hervorgeht, ein geeignetes Zwischenprodukt zur Angliederung des Ringes D dar.

Die Einführung der für den Aufbau des Fünfrings D noch fehlenden zwei Kohlenstoffatome erfolgte durch Umsetzung des Ketolactons VII mit Äthoxy-äthinalmagnesiumbromid⁹. Dabei blieb die Lactongruppe unangegriffen und es entstand das tertiäre Carbinol VIII. Bei der Umformung der in 1- und 2-Stellung befindlichen Seitenketten unter Bildung zum Ringschluss befähigter Gruppen erwies es sich als vorteilhaft, vorerst den Methallylrest abzuwandeln, womit die Schwierigkeit einer selektiven Hydrierung der konjuguierten Doppelbindung neben der endständigen Doppelbindung in der später zu durchlaufenden Stufe des α , β -ungesättigten Aldehyds (analog XII) entfiel. Durch Einwirkung von einem Äquivalent Osmiumtetroxyd in Gegenwart von Pyridin und reduktive Spaltung des Osmiumsäureesters bei pH = ca. 8,5 gelang es, das Carbinol VIII unter Erhaltung der leicht einer Retroaldolkondensation unterliegenden Zentren 1 und 2 in ein Gemisch der epimeren Glykole IX überzuführen.

Da Äthoxyäthinal-carbinole in Gegenwart von Säure leicht Wasser anlagern, wurde das Epimerengemisch IX mit Vorteil vor dem Seitenkettenabbau an Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Pyridinlösung selektiv zur Vinylstufe (X) hydriert. Die Oxydation von X mit Perjodsäure lieferte dann die einheitliche Verbindung XI, die eine Acetonyl- und eine Äthoxy-vinyl-Seitenkette aufweist. Die letztere erwies sich gegenüber Mineralsäuren als ungewöhnlich resistent. Erzwang man ihre Umlagerung durch energische Säureeinwirkung, so wurde gleichzeitig die bei der späteren selektiven Hydrierung noch notwendige Ketalgruppe gespalten. Die Überführung in XII unter vollständiger Erhaltung der Ketalgruppierung gelang jedoch glatt mit Phosphortribromid oder Thionylchlorid in wasserfreien Lösungsmitteln. Der α , β -ungesättigte Aldehyd stellt offenbar ein Gemisch *cis-trans*-isomerer Formen dar. Die katalytische Hydrierung von XII an Palladiumkohle kam nach Absättigung der konjuguierten Doppelbindung zum Stillstand; neben einer untergeordneten Menge der in 1-Stellung epimeren Verbindung wurde dabei der gesättigte Aldehyd XIII erhalten, der, wie die folgenden Umsetzungen zeigten, ein α -ständiges Wasserstoffatom am neu entstandenen Asymmetriezentrum 1 aufweist. Cyclisierung von XIII zum Beispiel mittels Benzoësäure und Triäthylamin in siedendem Xylo¹⁰ ergab das *d,l*- Δ^{15} ;18-3-Äthyldioxy-11 β -oxy-20-oxo-pregnadien-18-säure-lacton-(18→11) (XIV). Durch Hydrierung an Palladiumkohle-Katalysator ging es, unter Absättigung der konjuguierten Dop-

¹ 132. Mitteilung «Über Steroide». Wurde am 22. Juli 1955 anlässlich des XIV. Internat. Kongresses für reine und angewandte Chemie in Zürich vorgetragen. 131. Mitteilung vgl. E. VISCHER, CH. MEYSTRE und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta 38, 835 (1955).

² Diese Arbeit bildet einen Teil umfangreicher Untersuchungen, an denen außer den Laboratorien der CIBA AG., Basel, die Anstalt für Organische Chemie der Universität Basel (T. REICHSTEIN, A. LARDON, O. SCHINDLER und H. P. UEHLINGER), die Forschungslaboratorien der N. V. Organon, Oss (D. A. VAN DORP und S. SZPILFOGEL), sowie das Organisch-chemische Laboratorium der ETH., Zürich (V. PRELOG, A. ESCHENMOSEN, O. JEGER und H. HEUSSER) massgebend beteiligt sind. Über weitere Ergebnisse werden diese Forscher später berichten.

³ Wissenschaftliche Laboratorien der CIBA AG., Basel, Pharmazeutische Abteilung. Bei der Redaktion eingegangen: 20. Juli 1955.

⁴ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. V. EUW, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN, Exper. 10, 132 (1954); Helv. chim. Acta 37, 1200 (1954).

⁵ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. V. EUW und T. REICHSTEIN, Exper. 9, 333 (1953); dieselben mit O. SCHINDLER, Helv. chim. Acta 37, 1163 (1954). – Vgl. auch R. MATTOX, H. L. MASON und A. ALBERT, Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 28, 569 (1953); dieselben mit C. F. CODE, J. Amer. Chem. Soc. 75, 4869 (1953). – R. E. HARMAN, E. A. HAM, J. DE YOUNG, N. G. BRINK und L. H. SARETT, J. Amer. Chem. Soc. 76, 5035 (1954).

⁶ Eine ausführliche Arbeit folgt in Helv. chim. Acta.

⁷ G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER und L. H. SARETT, J. Amer. Chem. Soc. 75, 422 (1953), und frühere Veröffentlichungen.

⁸ Vgl. L. H. SARETT, W. F. JOHNS, R. E. BEYLER, R. M. LUKES, G. I. POOS und G. E. ARTH, J. Amer. Chem. Soc. 75, 2112 (1953).

¹ Zur Verwendung dieses Reagens siehe G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER und L. H. SARETT, J. Amer. Chem. Soc. 75, 422 (1953).

² J. F. ARENS und D. A. VAN DORP, Nature 160, 189 (1947). – G. E. ARTH, G. I. POOS, R. M. LUKES, F. M. ROBINSON, W. F. JOHNS, M. FEURER und L. H. SARETT, J. Amer. Chem. Soc. 76, 1715 (1954).

³ Vgl. zum Beispiel P. WIELAND, H. UEBERWASSER, G.ANNER und K. MIESCHER, Helv. chim. Acta 36, 376 (1953).

pelbindung in 16,17-Stellung, in das Pregnen-ketal XV über, das bei der Ketalspaltung das Progesteron-Derivat XIX lieferte.

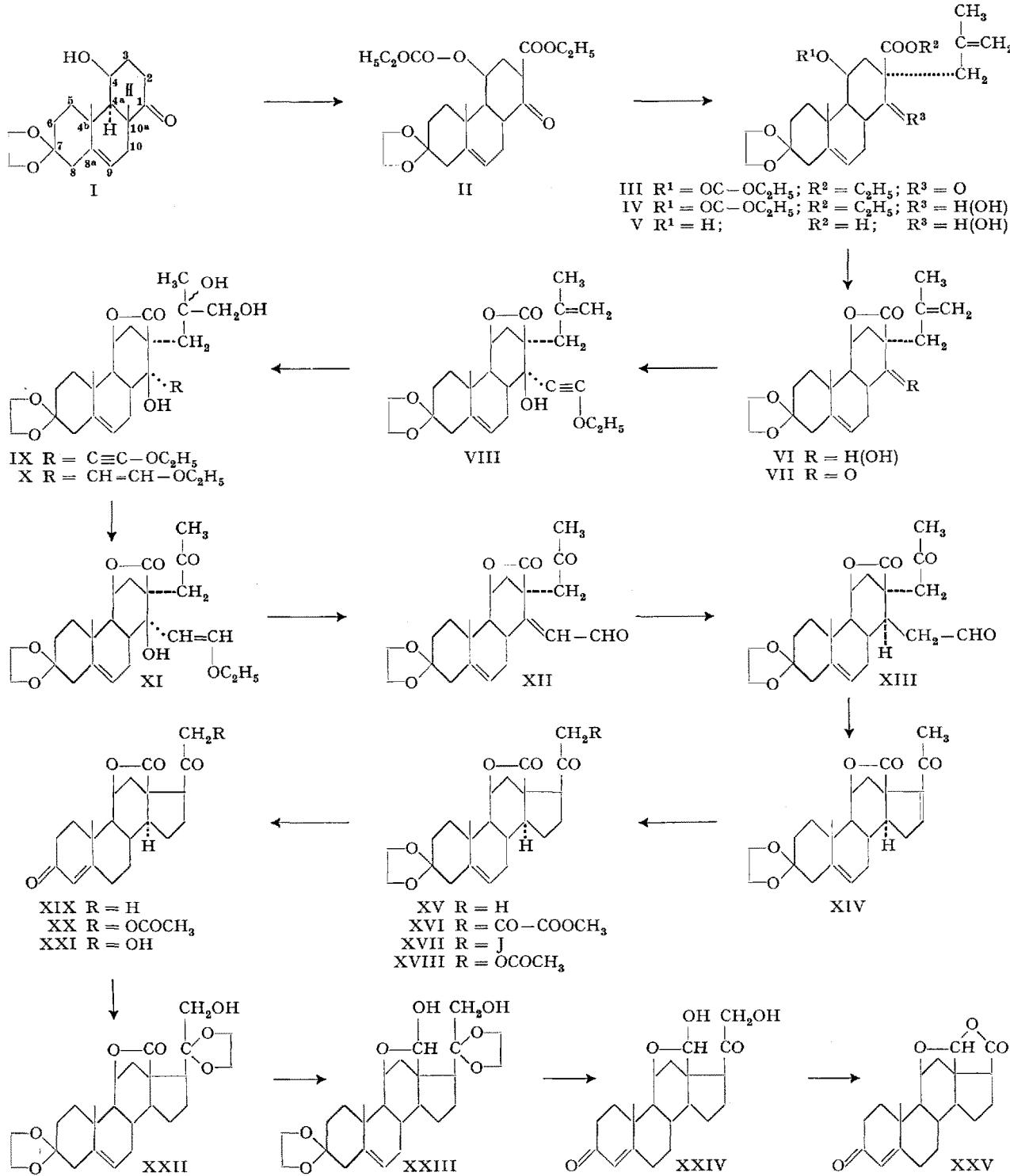
Die dem Racemat XIX entsprechende optisch aktive Verbindung ist inzwischen von T. REICHSTEIN und Mitarbeitern¹ aus natürlichem Aldosteron hergestellt worden. Beide Stoffe ergaben, in Methylenchlorid-Lösung untersucht, völlig übereinstimmende IR.-Spektren (siehe Abb. 2 in Publikation¹). Damit war schon hier eine Be-

stätigung für den strukturell und sterisch richtigen Verlauf unserer Synthese gegeben.

Zur Hydroxylierung in 21-Stellung wurde das Methylketon XV durch Kondensation mit Oxalsäure-dimethylester¹ in die β -Dicarbonylverbindung XVI übergeführt, das Natrium-enolat der letzteren mit Jod umgesetzt, der 21-Jod-21-oxalosäureester zur Vermeidung einer Öffnung des Lactonringes mit Natriummethylat in wasserfreiem

¹ J. v. EEW, R. NEHER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 38 (1955) (im Druck).

H. RUSCHIG, Angew. Chem. 60A, 247 (1952); Chem. Ber. 88, 878 (1955). — G. I. POOS, R. M. LUKES, G. E. ARTH und L. H. SARRETT, J. Amer. Chem. Soc. 76, 5031 (1954).



Nr. ^a	Smp.	Brutto-formel	Zusammen-setzung ^b		UV.-Absorption ^c		IR.-Absorption ^d				
			% C	% H	λ_{\max}	ϵ_{\max}	-OH	$C \equiv C$	$C=O$	$C=C$	Weitere charakteristische Banden
II	115-116°	$C_{23}H_{32}O_8$	63,10 (63,28)	7,46 (7,39)	256	12000			5,74	6,17	6,04 (Chelat) 7,28 8,35 9,72
III	99,5-101°	$C_{27}H_{38}O_8$	65,95 (66,10)	7,84 (7,81)	220-350	~0		5,72 5,82	6,07	7,28 9,13 9,75	10,56
IV	92-94,5°	$C_{27}H_{40}O_8$	65,64 (65,83)	8,01 (8,19)	220-350	~0	2,84	5,74 5,86	6,08	7,30 8,87 9,16	9,54 10,47 11,81
VI	99-101°	$C_{22}H_{30}O_5$	65,64 (70,56)	8,01 (8,08)	220-350	~0	2,84	5,65	6,07	7,33 9,11 9,50	10,04 10,57 10,75
VII	246-249°	$C_{22}H_{30}O_5$	70,34 (70,56)	8,18 (8,08)	—	—	2,80	5,61 5,80	6,06	7,37 7,60 8,37	9,08 9,76 10,04
VIII	184-185°	$C_{22}H_{28}O_5$	70,79 (70,94)	7,58 (7,58)	—	—		5,61 5,80	6,06	7,32 8,50 8,76	10,00 10,54 10,75
IX	138-140°	$C_{26}H_{34}O_6$	70,44 (70,56)	7,93 (7,74)	240-350	~0	2,77 2,84	4,42 5,62	6,06	7,32 8,78 9,99	10,55 11,52 12,05
X	127-153°	$C_{26}H_{36}O_8$	—	—	—	—	2,75 2,98	4,42 5,64	—	7,31 8,48 9,13	9,72 10,06 11,50
XI	148-151°	$C_{26}H_{38}O_8$	—	—	—	—	2,84	5,65	5,97	7,33 8,45 8,74	9,13 10,00 11,51
XII	122-124°	$C_{25}H_{34}O_7$	67,28 (67,24)	7,87 (7,68)	240-350	~0	2,84	5,64 5,81	5,98	7,36 8,29 8,79	9,09 9,32 10,54
XIII	186,5-203°	$C_{23}H_{28}O_6$	68,77 (68,98)	7,10 (7,05)	242	7800		5,61 5,78	6,18	7,32 9,08 9,75	10,54 10,78
XIV	193-204,5°	$C_{24}H_{34}O_5$	—	—	220-350	~0		5,64 5,80	—	7,38 8,52 8,81	9,09 9,76 10,56
XV	241,5-247°	$C_{23}H_{28}O_5$	71,75 (71,85)	7,21 (7,34)	237	8000		5,65 5,97	6,23	7,36 8,23 9,08	9,76 10,56 10,80
XVI	194,5-215°	$C_{23}H_{30}O_5$	—	—	220-350	~0		5,64 5,84	—	6,08/6,25 (Enol)	7,33 9,08 10,10
XVII	192-196,5° ; 198,5-202°	$C_{26}H_{32}O_8$	66,09 (66,08)	7,02 (6,83)	—	—		5,63 5,71	—	7,34 8,59 9,09	10,11 10,58 11,55
XVIII	265-268°	$C_{25}H_{32}O_7$	—	—	—	—	—	—	—	8,57 8,88 9,08	10,23 10,58 10,67
XIX	218-220°	$C_{21}H_{26}O_4$	73,44 (73,66)	7,92 (7,66)	238	14300		5,63 5,83	6,16	7,32 8,55 8,85	9,07 9,30 10,65
XX	244,5-247°	$C_{23}H_{28}O_6$	68,82 (68,98)	7,16 (7,05)	238	17400	e)	5,64 5,70	6,16	7,31 8,21 8,81	9,09 10,10 10,55
XXI	233-236°	$C_{21}H_{28}O_5$	69,90 (70,37)	7,32 (7,31)	—	—	2,83	5,62 5,82	6,15	9,06 9,21 9,49	9,68 10,54
XXII	261-264°	$C_{25}H_{34}O_7$	67,04 (67,24)	7,67 (7,68)	—	—	2,75	5,95	—	6,89 7,86 9,36	9,60 9,95 10,16
XXIII	(Zers.)	$C_{25}H_{30}O_7$	—	—	—	—	2,76 2,83	5,63	—	10,42 11,20 11,55	10,26 10,44
XXIV	154°/183-185°	$C_{21}H_{28}O_5$ H_2O	66,62 (66,64)	8,14 (7,99)	—	—	2,68 2,77 2,88	e) 5,85 5,97	6,16	9,13 9,27 9,45	10,26
XXV	298-300°	$C_{20}H_{24}O_4$	—	—	—	—		e) 5,62 5,98	6,17	—	—

^a Vgl. Formelübersicht.^b Die berechneten Werte sind in Klammern angeführt.^c Lösungsmittel durchweg 96-proz.Athanol; Angabe der Wellenlängen in μ .^d Aufgenommen mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma;Resolution 4, Response 1/1, Speed 2 min/ μ , Suppression 1. Lösungsmittel, wo nichts anderes vermerkt, Methylengchlorid.^e Lösungsmittel: Chloroform.

Methanol der Säurespaltung unterworfen und das entstandene Jod-keton XVII schliesslich mit Kaliumacetat in Aceton behandelt. Aus dem so bereiteten Ketolacetat XVIII gewann man durch Erwärmen mit 50-proz. Essigsäure das *d,l*-Δ⁴-3,20-Dioxo-11β-oxy-21-acetoxy-pregn-18-säure-lacton-(18→11) der Formel XX. Der Vergleich des in Chloroform-Lösung aufgenommenen IR-Spektrums des racemischen Lactons XX mit demjenigen der aus Aldosteron erhaltenen optisch aktiven Verbindung¹

ergab Identität bis in alle Einzelheiten hinsichtlich Lage und relativer Intensität der Banden (siehe Abb. 1). Dies stellt einen neuen Beweis für die Übereinstimmung der synthetischen mit der natürlichen Reihe dar.

Zur Umwandlung von XX in das racemische Aldosteron blieb, außer Hydrolyse, formal nurmehr die Reduktion der Lactongruppe in die Hemiacetalgruppe durchzuführen. In Übereinstimmung mit Vorversuchen an der tricyclischen Verbindung VI liess sich hierfür Lithiumaluminimumhydrid verwenden. Das aus Verbindung XVIII oder XX durch Hydrolyse mit Perchlorsäure unter Erhaltung der Lactongruppe leicht zugäng-

¹ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN, Exper. 10, 132 (1954); Helv. chim. Acta 37, 1200 (1954).

liche 21-Oxy-diketon XXI¹ wurde vorerst zum Schutz der beiden Ketogruppen mit Glykol in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure² in das Diketal XXII umgewandelt. Die Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf XXII führte zum Cyclo-hemiacetal XXIII. Letzteres lieferte bei der Ketalspaltung, zum Beispiel mittels Salzsäure in Tetrahydrofuran, *d,l*-Aldosteron (XXIV).

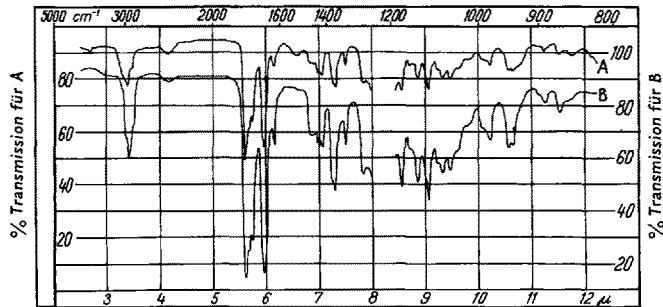


Abb. 1. IR.-Absorptionsspektren in CHCl_3 , kompensiert mit reinem CHCl_3 , Schichtdicke 0,2 mm³. A : *d*-Lacton aus Aldosteron-21-monooacetat (REICHSTEINS Verbindung Nr. 875)⁴. B : Totalsynthetisches *d,L*-Lacton XX.

Das so totalsynthetisch erhaltene, racemische Aldosteron zeigte bei der Papierchromatographie in verschiedenen Lösungsmittelsystemen, in den untersuchten Farbreaktionen und im IR.-Spektrum völlige Übereinstimmung mit dem natürlichen, rechtsdrehenden Aldosteron aus Nebennieren (siehe Abb. 2⁵). Im modifizierten Kagawa-Test geprüft⁶, erwies es sich erwartungsgemäß als etwa halb so wirksam wie *d*-Aldosteron bezüglich Na-Retention und K-Ausscheidung.

¹ Eine analoge Reaktionsfolge, nämlich die Rückverwandlung der aus natürlichem Aldosteron hergestellten optisch aktiven Verbindung XXI in *d*-Aldosteron haben J.v.EUW, R.NEHER und T.REICHSTEIN [Helv. chim. Acta 38 (1955), im Druck] durchgeführt.

² Zur Methode vgl. W.S.ALLEN, S.BERNSTEIN und R.LITTELL, J.Amer.Chem.Soc. 76, 6116 (1954).

³ Vgl. die methodischen Angaben bei der Tabelle.

⁴ S.A.SIMPSON, J.F.TAIT, A.WETTSTEIN, R.NEHER, J.V.EUW, O.SCHINDLER und T.REICHSTEIN, Helv.chim.Acta 37, 1203, 1215 (1954).

⁵ Der kleine Unterschied im Bereich der Hydroxylbanden erklärt sich lediglich durch die abweichende Konzentration. Siehe dazu ⁴.

⁶ C.M.KAGAWA, E.G.SHIPLEY und R.K.MAYER, Proc.Soc.exper.Biol.Med. 80, 281 (1952). -- P.A.DESAULLES, J.TRIPOD und W.SCHULER, Schweiz.med.Wschr. 83, 1088 (1953).

Zur weiteren Charakterisierung wurde XXIV durch Oxydation mit Perjodsäure in das hochschmelzende, schwerlösliche und sublimierbare Lacton XXV übergeführt. Dieses wies bei der Papierchromatographie und im IR.-Spektrum Eigenschaften auf, die mit denjenigen des entsprechenden Derivates von natürlichem Aldosteron¹ identisch waren.

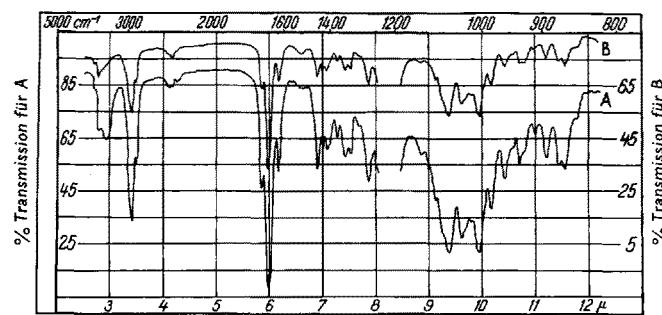


Abb. 2. IR.-Absorptionsspektren in CHCl_3 , kompensiert mit reinem CHCl_3 , Schichtdicke 0,2 mm², Mikrozelle. A : *d*-Aldosteron³. B : Totalsynthetisches *d,L*-Aldosteron (XXIV).

Dr. R. NEHER danken wir für die papierchromatographischen Versuche, Dr. E. GANZ für die Aufnahme der IR.-Spektren und Dr. H. GYSEL für die Elementaranalysen. Dr. K. HEUSLER, Dr. H. UEBERWASSER und Dr. P. WIELAND sind wir für Überarbeitung der Herstellungsmethode von I, Dr. P. MÜLLER, Dr. M. OBERLIN und Dr. F. STEINMANN für die Bereitung grösserer Mengen von I und VII dankbar.

Prof. R. MEIER und Dr. P. A. DESAULLES verdanken wir die biologische Testierung von XXIV.

Summary

d,L-Aldosterone (XXIV) has been prepared by total synthesis, involving more than 20 new steps, from the tricyclic compound I.

¹ S.A.SIMPSON, J.F.TAIT, A.WETTSTEIN, R.NEHER, J.V.EUW, O.SCHINDLER und T.REICHSTEIN, Exper. 10, 132 (1954); Helv.chim.Acta 37, 1200 (1954).

² Vgl. die methodischen Angaben bei der Tabelle.

³ S.A.SIMPSON, J.F.TAIT, A.WETTSTEIN, R.NEHER, J.V.EUW, O.SCHINDLER und T.REICHSTEIN, Helv.chim.Acta 37, 1173 (1954).