

SYNTHESEN VON BUFADIENOLIDEN

SYNTHESE EINES 14 α -BUFADIENOLIDS

K. Radscheit, U. Stache, W. Haede, W. Fritsch und H. Ruschig

Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main

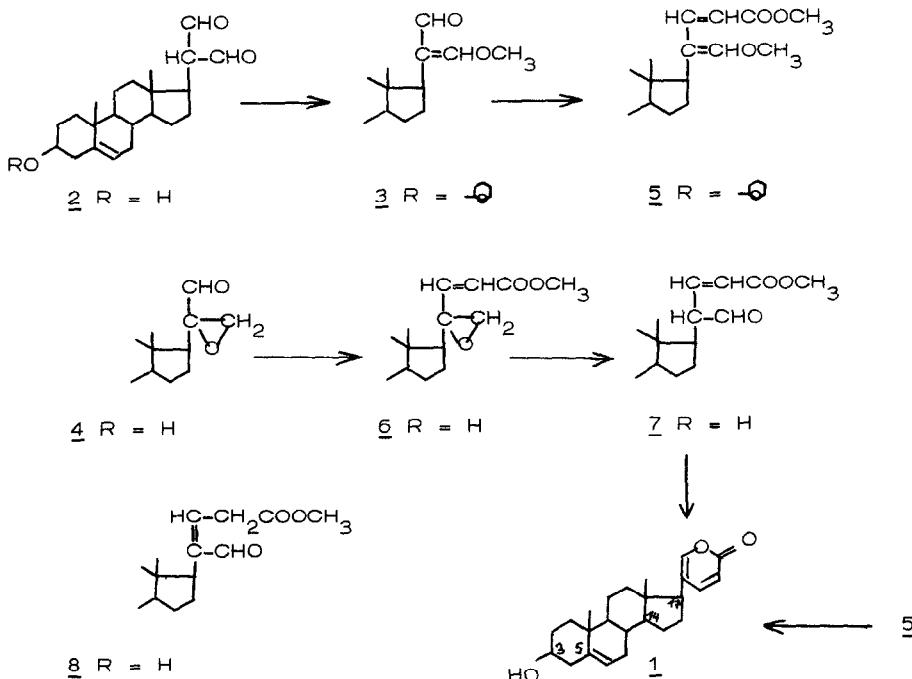
vorm. Meister Lucius u. Brüning

-(Received in Germany 13 June 1969; received in UK for publication 23 June 1969)

Eine Publikation von F. Sondheimer et al., ¹⁾ über die Synthese von Bufadienoliden veranlaßt uns, über eigene, abgeschlossene Arbeiten ²⁾ auf diesem Gebiet zu berichten. Diese Klasse herzaktiver Steroide ist bislang partialsynthetisch nicht zugänglich gewesen. Ihre Vertreter besitzen als wesentliche Strukturelemente außer einem 17 β -ständigen 5'- α -Pyronring alle Merkmale der mit ihnen verwandten Cardenolide ³⁾ (3 β - und 14 β -Hydroxylgruppe, AB-Ringsystem: gesättigt, cis-verknüpft (Bufalin-Typ) oder ungesättigt, $\Delta^{4(5)}$ -Struktur (Scillarenin-Typ)). Beim Aufbau von Bufadienoliden bestimmt die Art und Weise der Konstruktion des Pyronringes die weiteren Synthesemöglichkeiten, da meist erst nachträglich die für die Herzwirksamkeit dieser Substanzklasse bedeutsamen Positionen 3,5 und 14, entsprechend der Ausstattung der natürlich vorkommenden Bufadienolide, variiert werden können. Modellsynthesen von 14 α -Bufadienoliden unter Verwendung von gesättigten Ausgangssteroiden sind bereits von D. Bertin et al. ⁴⁾ und F. Sondheimer ⁵⁾ beschrieben worden. Wir haben – ausgehend von Δ^5 -Pregnen-3 β ,21-diol-20-on – zwei Synthesen von zunächst 14 α -Bufadienoliden des Typs 1 erarbeitet, die sich auf mehrfach ungesättigte Ausgangsprodukte übertragen lassen und für die Synthese natürlicher, herzwirksamer Bufadienolide, wie zum Beispiel des Scillarenins ³⁾, als geeignet erwiesen haben ⁶⁾.

Die Synthese des 17 β -ständigen 5'- α -Pyrons geht aus von Derivaten (3, 4) des 21,22- β -Dialdehyds 2, deren PO-aktivierte Olefinierung ⁷⁾ mit Carbmethoxymethyldiäthylphosphonat/NaH in Tetrahydrofuran (3 \rightarrow 5, 5 Std., Rückfluß; 4 \rightarrow 6, 40 Min., 0° C) zu den 21-Carbmethoxymethylenen 5 ⁸⁾ (70 % Ausb.; Schmp. 142 – 143°, MeOH; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 295 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 20800$) bzw. 6 ⁸⁾ (95 % Ausb.;

Schmp. 150 - 152°, MeOH/H₂O; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 222 \text{ m}\mu, \epsilon = 10670$) führt. Der Aldehyd 7 wird durch schonende Isomerisierung von 6 mit Bortrifluorid-Ätherat in benzolischer Lösung (5 Min., 20° C) erhalten⁹⁾. Die Cyclisierung von 5 bzw. 7 wird erreicht durch mehrstündigiges Rückflußkochen mit verdünnter Salzsäure in Methanol. Chromatographie der Cyclisierungsrohprodukte an saurem Al₂O₃ ergibt in 20-30 %iger Ausbeute das 3 β -Hydroxy-14 α -bufa-5,20,22-trienolid 1 (Schmp. 232 - 233°, Aceton; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} 1700-20, 1625, 1530 \text{ cm}^{-1}; \lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 300 \text{ m}\mu, \epsilon = 5820$; NMR: $\tau = 9,4$ (s, 3H, 18-CH₃), 9,0 (s, 3H, 19-CH₃); 2,7 (m) und 3,7 (d) (3H, Pyronring) ppm).



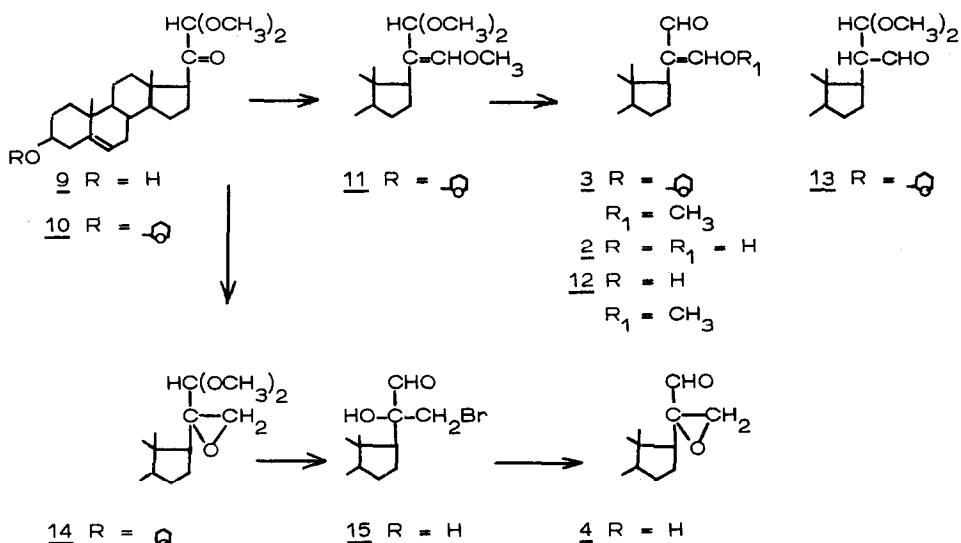
Darstellung des 3 β -Hydroxy-20-methoxymethylen-21-oxo- Δ^5 -pregnen, 3 β -Tetrahydropyranylether 3:

3 β -Hydroxy-20-oxo-21-dimethoxy- Δ^5 -pregnen 9¹⁰⁾ wird als 3 β -Tetrahydropyranylether 10¹¹⁾ (Schmp. 90 - 91°, MeOH/H₂O) der Wittig-Reaktion mit einem Überschub Methoxymethylen-triphenylphosphoran/NaH in Dimethylsulfoxid¹²⁾ (17 Std., 60°) zu 11 unterworfen. 11 lässt sich nur als Rohprodukt zusammen mit Triphenylphosphinoxid isolieren, durch Chromatographie tritt Hydrolyse zu einem Gemisch der Aldehyde 3 und 13¹³⁾ mit wechselnder Zusammensetzung je nach Art des verwendeten Adsorbens ein. Durch Hydrolyse des Rohproduktes 11 mit 2n-Essigsäure in Tetrahydrofuran

bei pH=4 und anschließende Abtrennung des begleitenden Triphenylphosphinoxyds auf dieser Stufe durch Chromatographie an neutralem Al_2O_3 wird der reine, amorphe Enoläther 3 ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} 1670$, $1615-35$, 1250 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 252 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 20100$) erhalten ¹⁴⁾.

Darstellung des 3 β -Hydroxy-20,22-oxido-21-oxo-23,24-bisnorcholestan-5 α ;

Reaktion des 20-Ketons 10 mit Dimethylsulfoniummethyliid 15¹⁵⁾ in Tetrahydrofuran/Dimethylsulfoxid (30 Min., 0°) führt zum Oxiran 14¹⁶⁾ (95 % Ausb.; Schmp. 109 – 110°, MeOH). Die Entacetylierung von 14 gelingt mit wässrigem HBr in Aceton/Tetrahydrofuran (1 Std., Rückfluß) nur unter gleichzeitiger Öffnung des Epoxydringes zum Bromhydrin 15¹⁶⁾ (80 % Ausb.; Schmp. 157 – 158°, MeOH), das sodann durch Behandlung mit Triäthylamin (12 Std., 20°) zum Epoxid 4¹⁶⁾ (70 % Ausb.; Schmp. 198 – 200°, Essigsäureäthylester) regeneriert wird.



Literatur und Anmerkungen

- 1) F. Sondheimer, W. McCrae, W.G. Salmond, J. Am. Chem. Soc. 91, 1228 (1969)
 - 2) Belgisches Patent Nr. 716698, (Prior. 16.6.67 u. 25.8.67, Pub. 17.12.68), Farbwerke Hoechst AG
 - 3) L.F. Fieser und M. Fieser, "Sterioide", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1961, Kapitel 20
 - 4) D. Bertin, L. Nédélec, J. Mathieu, C. r., hebd. Séanc. Acad. Sci., Paris, 1961, 253, 1219
 - 5) F. Sondheimer, Chem. Brit. 1, 462 (1965)
 - 6) U. Stache, K. Radscheit, W. Fritsch, H. Kohl, W. Haede und H. Ruschig, Tetrahedron Letters, nachfolgende Publikation, im Druck.
 - 7) L. Horner, H. Hoffmann, W. Klink, H. Ertel, V.G. Toscano, Chem. Ber., 95, 581 (1962)

- 8) Die IR-, NMR- und Massenspektren aller neuen Substanzen stehen in Übereinstimmung mit den angegebenen Strukturen. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat nach Dr. Tottoli (Büchi) bestimmt.
 Die $\Delta^{21,21a}$ -Doppelbindung von 5 bzw. 6 ist trans konfiguriert (NMR: 5: $=\text{CH}^a=\text{CH}^b-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\tau_a=4,2(\text{d})$, $\tau_b=2,7(\text{d})$ ppm, $J_{ab}=16$ Hz; $=\text{CH}^c-\text{OCH}^d_3$, $\tau_c=3,4(\text{s})$, $\tau_d=6,3(\text{s})$ ppm; 6: $\tau_a=4,0(\text{d})$, $\tau_b=2,8(\text{d})$ ppm, $J_{ab}=16$ Hz; CH_2 -Oxiran, $\tau=7,7(\text{d})$ und $7,3(\text{d})$, $J=6$ Hz). Die Enolätherdoppelbindung in 5 ist einheitlich konfiguriert ¹⁴⁾.
- 9) Isomerisierung von 6 mit $\text{p}-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$ in Dioxan/ H_2O führt ebenso wie Chromatographie des rohen, amorphen 7 an Kieselgel (Isomerisierung durch Adsorbens) zum nicht mehr cyclisierfähigen Aldehyd 8 (Schmp. $152-153^\circ$, MeOH; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 233 \text{ nm}$, $\epsilon = 9880$; NMR: $=\text{CH}^a-\text{CH}^b_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\tau_a=3,2(\text{tr})$, $\tau_b=6,5(\text{d})$ ppm, $J_{ab}=7$ Hz).
- 10) a. H. Reich und T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, 22, 1132 (1939)
 b. 9 ist gut zugänglich aus Δ^5 -Pregnen- $3\beta,21$ -diol-20-on durch Cu(II)acetat-Oxydation (Methode M.L. Lewbart u. V.R. Mattox, J. Org. Chem., 28, 2001 (1963)) und Acetalisierung des erhaltenen Glyoxals mit methanolischer Salzsäure (s.o.).
- 11) H.J.E. Loewenthal, Tetrahedron, 6, 303 (1959)
- 12) R. Greenwald, M. Chaykovsky, E.J. Corey, J. Org. Chem., 28, 1128 (1963)
- 13) 13: Schmp. $153,5-155^\circ$, Petroläther
- 14) Durch einstündiges Rückflußkochen des amorphen 3 mit 1 %iger methanolischer HCl wird das kristalline Derivat 12 (Schmp. $199-200^\circ$, Äther/Petroläther; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 252 \text{ nm}$, $\epsilon = 20100$) erhalten. 3 ist wie 5 laut NMR-Spektrum hinsichtlich der Enolätherdoppelbindung einheitlich konfiguriert, dagegen ist 12 ein Gemisch der Stereoisomeren (NMR: 3: $=\text{CH}^a-\text{OCH}^b_3$; $\tau_a=3,1(\text{s})$, $\tau_b=6,1(\text{s})$ ppm; 12: $\tau_a=3,1(\text{s})$ und $3,0(\text{s})$ ppm, Gesamtintens. 1H; $\tau_b=6,1(\text{s})$ und $6,5(\text{s})$ ppm, Gesamtintens. 3H).
 Die Hydrolyse von 11 bei $\text{pH}=1$ führt zum β -Dialdehyd 2 (Schmp. $223-224^\circ$, Aceton; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 252 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH} + \text{NaOH}} 275 \text{ nm}$, $\epsilon_{252} = 13950$, $\epsilon_{275} = 29300$).
- 15) E.J. Corey, M. Chaykovsky, J. Am. Soc., 84, 866 (1962)
- 16) Die Angaben über die Konfiguration des Oxiranringes von 4, 6 und 14 sowie über die Konstitution des 20,22-Bromhydrins 15 sind willkürlich.

+) Die NMR-Aufnahmen wurden in CDCl_3 mit einem Varian A-60-Spektrometer durchgeführt. Wir danken den Herren Dr. H. Rehling und Dr. H.-J. Friedrich, Abt. für Angewandte Physik der Farbwerke Hoechst AG für Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren.