

- [5] P. A. Diassi, S. D. Levine & R. M. Palmere, *J. med. Chemistry* **10**, 551 (1967).
 [6] A. L. Nussbaum, G. Brabazon, T. L. Popper & E. P. Oliveto, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 2722 (1958).
 [7] J. A. Saboz, T. Iizuka, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* **51**, 1362 (1968).
 [8] H. B. Henbest & R. A. L. Wilson, *J. chem. Soc.* **1957**, 1958.
 [9] E. A. Braude & R. P. Linstead, *J. chem. Soc.* **1954**, 3544; E. A. Braude, R. P. Linstead & P. W. D. Mitchell, *ibid.* **1954**, 3578; E. A. Braude, R. P. Linstead, P. W. D. Mitchell & K. R. H. Wooldridge, *ibid.* **1954**, 3595.
 [10] C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff & E. Klein, *Tetrahedron* **21**, 163 (1965).
 [11] R. Binder & H. Wehrli, *Helv.* **51**, 1989 (1968).

299. Steroide und Sexualhormone

242. Mitteilung [1]

Herstellung von 14 β -Hydroxy-20-keto- Δ^{16} -Steroiden: Ein neuer ergiebiger Zugang zu 3-O-Methyl-17 α , 20 ξ -tetrahydrobatrachotoxinin A

von Frl. E. Gössinger, W. Graf, R. Imhof und H. Wehrli

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich

(9. VII. 71)

Summary. A novel method for the reductive epoxide opening in a 14 β ,15 β -epoxy-20-oxo- Δ^{16} -pregnene **4** affords an almost quantitative yield of the 14 β -hydroxy-20-oxo- Δ^{16} -pregnene **5**. This leads to a considerable improvement of the formerly published synthesis of 3-O-methyl 17 α ,20 ξ -tetrahydrobatrachotoxinin A (**2**) [3].

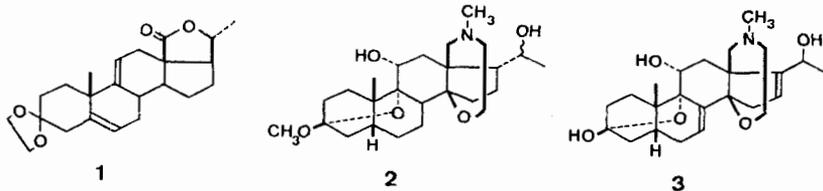
Ausgehend vom Lacton **1** [2] beschrieben wir in einer vorangehenden Mitteilung [3] den partialsynthetischen Aufbau des 3-O-Methyl-17 α ,20 ξ -Tetrahydroderivatives **2** von Batrachotoxinin A (**3**)¹. Dabei wurde primär die Lactongruppierung von **1** durch eine Folge von Reduktions-, Acetylierungs- und Oxydationsschritten in ein 18-Acetoxy-20-keto-System umgewandelt. Nach dem darauf erfolgten Aufbau der 3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α -acetoxy-5 β -pregnan-Teilstruktur wurde mittels zweimaliger Bromierungs- und Dehydrobromierungssequenz sowie einer Persäureoxydation die 14 β ,15 β -Oxidoverbindung **4** bereitet. Im Anschluss an die Epoxydierung wurde **4** durch präparativ nicht völlig befriedigende katalytische Hydrierung zum 17 α -20-Keton **7** reduziert. Die Verbindung **7** wurde über die Stufen **7** \xrightarrow{a} **8** \xrightarrow{b} **9** \xrightarrow{c} **10** \xrightarrow{d} **11** \xrightarrow{e} **17** \xrightarrow{f} **18** \xrightarrow{g} **19**²) (s. Formelschema) zum N-Chloracetat **19** umgewandelt, das sich durch Basenbehandlung zum Lactam **20** cyclisieren liess, welches mit LiAlH₄ zum gewünschten Amin **2** reduziert wurde.

Im Rahmen der vorliegenden Mitteilung berichten wir über eine Umgestaltung des Reduktionsschrittes **4** \rightarrow **7**, welche einerseits die Ausbeute verbesserte und ander-

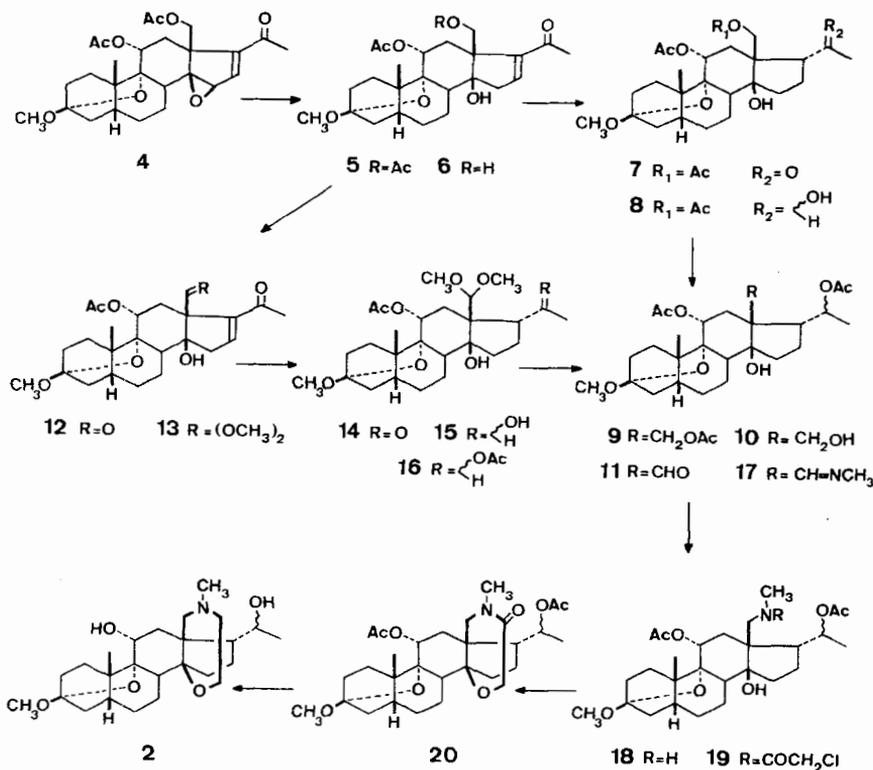
¹) Vgl. [4] und die dort zitierten weiteren Arbeiten von *Witkop et al.*

²) Diese Umsetzungen wurden unter den folgenden Bedingungen durchgeführt: a: NaBH₄ in Methanol-Wasser; b: Acetanhydrid in Pyridin; c: NaHCO₃ in Methanol-Wasser; d: CrO₃ in 8N wässrigem H₂SO₄-Aceton; e: CH₃NH₂ in Benzol; f: NaBH₄ in Methanol-Wasser; g: ClCH₂COCl in CHCl₃-wässrigem KOH.

seits fundamentale Bedeutung für analog konzipierte Partialsynthesen von 7,8-Dihydrobatrachotoxinin A und von Batrachotoxinin A (3) erlangen dürfte. Bezüglich dieses Reaktionsschrittes (4 → 7) wurde nun gefunden, dass der Epoxidring von 4



nach dem von *Braude et al.* [5] in völlig anderem Zusammenhang entwickelten Verfahren der katalytischen Wasserstoffübertragung, unter Erhaltung der Δ^{16} -Doppelbindung, im gewünschten Sinne geöffnet werden kann, und zwar durch Behandlung von 4 mit siedender 1-proz. Lösung von Cyclohexen in Methanol in Gegenwart von 5-proz. Pd/BaSO₄-Katalysator. Dabei resultierte in ca. 80-proz. Ausbeute das noch unbekannte 14 β -Hydroxy-20-keto- Δ^{16} -Steroid 5. Letzteres liess sich einerseits durch katalytische Hydrierung in 7 überführen (Gesamtausbeute 4 → 5 → 7 = 75% gegenüber von 40% bei der früher [3] beschriebenen direkten Hydrierung von 4 → 7), das dann nach dem ursprünglichen Syntheschema [3] weiter verarbeitet wurde. Andererseits konnte 5 unter selektiver Erfassung der primären 18-Acetoxygruppe alkalisch



zum 14,18-Diol **6** hydrolysiert und dieses mit CrO_3 -Pyridin-Komplex in Methylenchlorid³⁾ zum Aldehyd **12** oxydiert werden. Mehrstündige Behandlung von **12** mit HCl in Methanol führte zum 18-Acetal **13**, das durch katalytische Hydrierung (\rightarrow **14**)⁴⁾, NaBH_4 -Reduktion (\rightarrow **15**) und Acetylierung in die amorphe Verbindung **16** umgewandelt werden konnte. Saure Hydrolyse von **16** ergab das bekannte Aldehydderivat **11** [3], das, wie bereits früher beschrieben, nach der Reaktionsfolge **11** \rightarrow **17** \rightarrow **18** \rightarrow **19** \rightarrow **20** \rightarrow **2** [3] das Amin **2** lieferte.

Diese Abwandlung des ursprünglichen Synthesekonzeptes [3] gestaltet zunächst den partialsynthetischen Zugang zum Tetrahydrobatrachotoxinin-Derivat **2** wesentlich ergiebiger. Darüber hinaus dürfte, wie bereits angedeutet, die neuartige reduktive Öffnung des Epoxidringes von **4** zu einem 14 β -Hydroxy-20-keto- Δ^{16} -Steroid (vgl. **5**) für die in unserem Laboratorium im Gange befindlichen Arbeiten zur partialsynthetischen Darstellung von 7,8-Dihydrobatrachotoxinin A und Batrachotoxinin A (**3**) von ausschlaggebender Bedeutung sein, worüber später berichtet werden soll.

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

Experimenteller Teil

Für *allgemeine Bemerkungen* vgl. [7]. Die Silicagelchromatogramme wurden mit Essigester oder einem im Text vermerkten Gemisch eluiert.

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,18-diacetoxy-14 β -hydroxy-20-oxo- Δ^{16} -5 β -pregnen (5). 700 mg **4** [3] wurden mit 700 mg 5-proz. Pd/BaSO₄-Katalysator in 50 ml abs. Methanol mit 750 mg reinstem Cyclohexen unter heftigem Rühren 25 Min. gekocht (Ölbadtemp. 140°). Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingedampft und chromatographiert. Dabei resultierten 581 mg Kristalle; nach zwei Kristallisationen Smp. 182° [α]_D = +4° (0,51). IR.: 3560, 3420 (breit), 1735, 1670, 1610, 1240. NMR.: 0,98/s CH₃-19, 2,10/s (6H) 11-+18-OCOCH₃, 2,35/s CH₃-21, 2,43/d/J_{15,15} = 19 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{15,16} = 3) CH-15, 3,42/s 3-OCH₃, 3,52/d/J_{15,15} = 19 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{15,16} = 2) CH-15, 4,58+4,86/2d/J = 12 CH₂-18, 5,30/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12 β} = 5) CH-11, 6,82/m CH-16. UV.: 239 (8050). MS.: M⁺ = 476.

C₂₈H₃₆O₈ Ber. C 65,53 H 7,61% Gef. C 65,51 H 7,55%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,18-diacetoxy-14 β -hydroxy-20-oxo-5 β ,17 α -pregnan (7) [3]. 260 mg **5** wurden in 50 ml Äthanol in Gegenwart von 200 mg 5-proz. Pd/C-Katalysator erschöpfend hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung. Dabei resultierten 232 mg Kristalle; nach zwei Kristallisationen Smp. 157–158°. [α]_D = 0° (1,07). Identifikation mit **7** [3] durch Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α -acetoxy-14 β ,18-dihydroxy-20-oxo- Δ^{16} -5 β -pregnen (6). Eine Lösung von 510 mg **5** in 30 ml Dioxan wurde mit 10 ml Wasser und 5,4 ml 1N wässrigem NaOH versetzt. Nach 10 Min. Rühren bei Zimmertemp. verdünnte man mit Essigester und arbeitete auf: 487 mg Kristalle; nach zweimaliger Umkristallisation Smp. 154–155°. [α]_D = –35° (0,42). IR.: 3600, 3440 (breit), 1740 (Schulter), 1730, 1660, 1605, 1250. NMR.: 0,96/s CH₃-19, 2,06/s 11-OCOCH₃, 2,37/s CH₃-21, 2,40/d/J_{15,15} = 19 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{15,16} = 3) CH-15, 3,41/s 3-OCH₃, 3,42/d/J_{15,15} = 19 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{15,16} = 2) CH-15, 4,19/bs CH₂-18, 4,98/d/J_{11,12 α} = 10 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12 β} = 7) CH-11, 6,95/m CH-16. UV.: 237 (8800). MS.: M⁺ = 434.

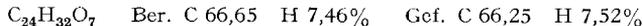
C₂₄H₃₄O₇ Ber. C 66,34 H 7,89% Gef. C 66,25 H 7,90%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α -acetoxy-14 β -hydroxy-18,20-dioxo- Δ^{16} -5 β -pregnen (12). 60 mg CrO₃ wurden bei Zimmertemp. in einem Gemisch aus 1,5 ml abs. CH₂Cl₂ und 0,095 ml abs. Pyri-

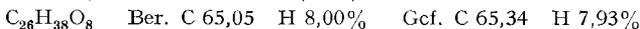
³⁾ Zur Methodik vgl. [6].

⁴⁾ Die 17 α -Konfiguration von **14** ergibt sich aus der Überführung in die 17 α -Verbindung **11** [3].

din 15 Min. gerührt [6]. Dann gab man 47 mg **6** in 1 ml abs. CH_2Cl_2 zu, rührte noch 10 Min. bei Zimmertemp., verdünnte mit Essigester und arbeitete wie üblich auf. Das Rohprodukt (34 mg) ergab durch Chromatographie 25 mg Kristalle; nach zwei Kristallisationen Smp. 219–221°. $[\alpha]_{\text{D}} = +58^\circ(0,20)$. IR.: 3580, 3440 (breit), 2750, 1740, 1730 (Schulter), 1705, 1665, 1615, 1250. NMR.: 0,96/s CH_3 -19, 2,10/s 11- OCOCH_3 , 2,36/s CH_3 -21, 3,42/s 3- OCH_3 , 3,48/d/ $J_{15,15} = 19$ (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{15,16} = 2$) CH-15, 5,10/d/ $J_{11,12\alpha} = 12$ (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta} = 4$) CH-11, 6,98/m CH-16, 10,16/s CH-18. UV.: 237 (6450). MS.: $M^+ = 432$.



3\beta,18,18-Trimethoxy-3\alpha,9\alpha-oxido-11\alpha-acetoxy-14\beta-hydroxy-20-oxo-\Delta^{16}-5\beta-pregnen (13). Eine Lösung von 250 mg **12** in 20 ml abs. Methanol wurde mit 5 ml 0,1N HCl in abs. Methanol versetzt, 2 Std. bei Zimmertemp. belassen, dann auf eiskalte wässrige NaHCO_3 -Lösung gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt ergab nach Chromatographie 230 mg Kristalle vom Smp. 160–164° nach Rekrystallisation. $[\alpha]_{\text{D}} = -1^\circ(0,51)$. IR.: 3500 (breit), 1740 (Schulter), 1725, 1670, 1615, 1250. NMR.: 0,93/s CH_3 -19, 2,04/s 11- OCOCH_3 , 2,16/s CH_3 -21, 3,36+3,43/2s 3-+18- OCH_3 , 3,80/s 18- OCH_3 , 5,20/s CH-18, 5,35/d/ $J_{11,12\alpha} = 12$ (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta} = 4$) CH-11, 6,68/m CH-16. UV.: 237 (8600). MS.: $M^+ = 478$.



3\beta,18,18-Trimethoxy-3\alpha,9\alpha-oxido-11\alpha-acetoxy-14\beta-hydroxy-20-oxo-5\beta,17\alpha-pregnan (14). 32 mg **13** wurden in Gegenwart von 30 mg 5-proz. Pd/C-Katalysator in 25 ml Äthanol erschöpfend hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte den Rückstand in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung. Dabei wurden 22 mg Kristalle erhalten, nach zwei Kristallisationen Smp. 157–158°. $[\alpha]_{\text{D}} = +4^\circ(0,39)$. IR.: 3450, 1735 (Schulter), 1725, 1705, 1250. NMR.: 0,98/s CH_3 -19, 2,09/s 11- OCOCH_3 , 2,18/s CH_3 -21, 3,42/s 3- OCH_3 , 3,70/s (6H) 18- $(\text{OCH}_3)_2$, 4,70/s CH-18, 5,30/d/ $J_{11,12\alpha} = 12$ (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta} = 5,5$) CH-11. MS.: $M^+ = 480$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_8$).

3\beta-Methoxy-3\alpha,9\alpha-oxido-11\alpha,20\xi-diacetoxy-14\beta-hydroxy-18-oxo-5\beta,17\alpha-pregnan (11) [3]. Eine Lösung von 20 mg **14** in 3 ml Methanol, bei Zimmertemp. mit 30 mg NaBH_4 in 0,3 ml Wasser versetzt und nach 20 Min. Stehen bei Zimmertemp. wie üblich aufgearbeitet, lieferte 19 mg *Diol 15* (IR.: 3440, 1720, 1245). Dieses bisher nicht kristallisierbare Rohprodukt wurde in 3 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht bei Zimmertemp. acetyliert. Nach Eindampfen im Vakuum ergab Chromatographie des Rückstandes in Hexan-Aceton-(2:1)-Lösung 16 mg dünn-schichtchromatographisch einheitliches, amorphes *Diacetat 16* [IR.: 3480, 1725, 1255; NMR.: 0,94/s CH_3 -19, 1,20/d/ $J = 7$ CH_3 -21, 2,06/s (6H) 11-+20- OCOCH_3 , ca. 2,80/bm CH-17, 3,43/s 3- OCH_3 , 3,73/s 18- $(\text{OCH}_3)_2$, 4,60/s CH-18, 4,80/m CH-20, 5,46/d/ $J_{11,12\alpha} = 11$ (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta} = 5$) CH-11], die in 5 ml Aceton mit 1,5 mg *p*-Toluolsulfonsäure während 45 Min. bei Zimmertemp. hydrolysiert wurden. Darauf goss man auf wässrige NaHCO_3 -Lösung. Übliche Aufarbeitung ergab 14 mg kristallines Produkt. Smp. 209° (zweimal umkrystallisiert). Identifikation mit **11** [3] durch Misch-Smp., IR., NMR.- und Massenspektrum, sowie Dünnschichtchromatographie in den Systemen Hexan-Aceton-(2:1) und Essigester.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Für die Aufnahme einiger NMR.-Spektren danken wir Herrn Professor Dr. J. F. M. Oth. Die massenspektroskopischen Analysen verdanken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 241. Mitt.: R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, W. Schnüriger & H. Wehrli, *Helv.* 54, 2775 (1971).
- [2] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, *Helv.* 45, 1317 (1962).
- [3] W. Graf, H. Berner, L. Berner-Fenz, E. Gössinger, R. Imhof & H. Wehrli, *Helv.* 53, 2267 (1970).
- [4] T. Tokuyama, J. Daly & B. Witkop, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 3931 (1969).
- [5] E. A. Braude & R. P. Linstead, *J. chem. Soc.* 1954, 3544; E. A. Braude, R. P. Linstead & P. W. D. Mitchell, *ibid.* 1954, 3578; E. A. Baude, R. P. Linstead, P. W. D. Mitchell & K. R. H. Wooldridge, *ibid.* 1954, 3598.
- [6] R. Ratcliffe & R. Rodehorst, *J. org. Chemistry* 35, 4000 (1970).
- [7] R. Binder & H. Wehrli, *Helv.* 51, 1989 (1968).