

### 300. Steroide und Sexualhormone

243. Mitteilung [1]

## Die Partialsynthese von 3-O-Methyl-20 $\xi$ -7,8-dihydrobatrachotoxinin A

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

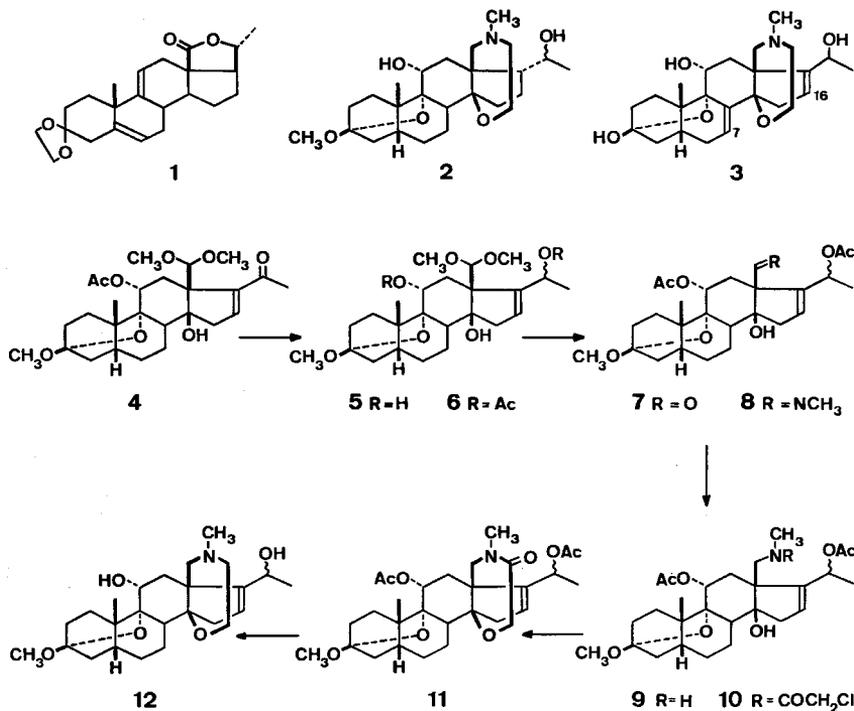
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich

Herrn Dr. W. G. Stoll zum 60. Geburtstag gewidmet

(23. VII. 71)

*Summary.* The synthesis of 3-O-methyl-20 $\xi$ -7,8-dihydrobatrachotoxinin A (**12**) is described.

Ausgehend vom Lacton **1** [2] beschrieben wir in den vorangehenden Mitteilungen [1] [3] zwei Varianten einer Partialsynthese des 3-O-Methyl-17 $\alpha$ ,20 $\xi$ -tetrahydroderivates **2** von Batrachotoxinin A (**3**)<sup>1)</sup>. In Fortsetzung dieser Arbeiten berichten wir heute über die partialsynthetische Bereitung von 3-O-Methyl-20 $\xi$ -7,8-dihydrobatrachotoxinin A (**12**). Als Ausgangsmaterial diente dabei das von uns bereits im Zusammenhang mit der Synthese von **2** [1] [3] bereitete  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **4** [1].



<sup>1)</sup> Für die Arbeiten von *Withop et al.* zur Isolierung und Strukturaufklärung der aus der Haut des kolumbianischen Frosches *Phylllobates aurotaenia* isolierten Batrachotoxine, vgl. [4] und die dort zitierten weiteren Veröffentlichungen.

Die Reduktion von **4** zum nicht weiter charakterisierten  $11\alpha, 20\xi$ -Dihydroxy- $\Delta^{16}$ -pregnen **5** gelang in präparativ befriedigender Ausbeute mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei tiefer Temperatur<sup>2)</sup>. Das rohe Reduktionsprodukt **5** wurde anschliessend durch Acetylierung, gefolgt von einer chromatographischen Reinigung, in ein nach NMR.-Spektrum und Dünnschichtanalyse an C-20 einheitliches, jedoch bisher nicht kristallisierbares  $11\alpha, 20\xi$ -Diacetat **6**<sup>3)</sup> übergeführt. Eine Behandlung von **6** mit Spuren von *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton bei Zimmertemp. lieferte darauf, unter Erhaltung der an sich gleichfalls gegenüber Säuren labilen 3-Methoxygruppe, den kristallinen Aldehyd **7** [NMR.: u. a.  $\delta = 9,00/s$  CH-18]<sup>4)</sup>. Die weiteren zur Überführung von **7** in 3-O-Methyl- $20\xi$ -7,8-dihydrobatrachotoxinin A (**12**) erforderlichen Umsetzungen, d. h. der eigentliche Aufbau der  $14\beta O, 18N$ -[Ep(oxyäthano-N-methylimino)]-Brücke, erfolgte nach den von uns im Rahmen von diversen Modellreihen [3] [5] [6] entwickelten Synthesepinzipien. Dabei mussten, bedingt durch eine geringere Stabilität verschiedener Zwischenprodukte (z. B. **7** und **8**) gegenüber basischen Reagenzien, gewisse Modifikationen vorgenommen werden. So konnte die Umwandlung von **7** in die Iminoverbindung **8** in einem Methylamin-Benzol-Gemisch nicht wie in [3] [5] [6] bei erhöhter Temperatur im Bombenrohr vorgenommen werden, sondern hatte bei Zimmertemp. und kleiner Aminkonzentration zu erfolgen. Durch eine gegenüber früheren Versuchen wesentlich verlängerte Reaktionsdauer und Zusatz eines geeigneten Molekularsiebes zur Entfernung des bei der Überführung von **7** nach **8** gebildeten Wassers aus dem Reaktionssystem, wurde schliesslich auch hier ein befriedigender Umsatz erzielt. Die dabei anfallende Iminoverbindung **8** erwies sich nach NMR.-Analyse als ein Gemisch der entsprechenden *syn*- und *anti*-Formen (NMR.: u. a.  $\delta = 3,37 + 3,39/2s$  (total 3 H) N-CH<sub>3</sub>,  $8,00 + 8,02/2s$  (total 1 H) CH-18], auf dessen Auftrennung verzichtet werden konnte. Die anschliessende Reduktion der gegenüber Basen labilen Verbindung **8**<sup>5)</sup> zum Methylaminoderivat **9** gelang unter schwach sauren Reaktionsbedingungen mit Lithiumcyanoborhydrid in einem methanolischen Essigsäure-Natriumacetat-Puffersystem<sup>6)</sup>.

Einmal mehr erfolgte dann der Einbau der Brückenkolilenstoffatome durch N-Acylierung von **9** mit Chloracetylchlorid zum N-Chloracetat **10**. Der Ringschluss zum  $14,18$ -überbrückten Lactam **11** gelang in hoher Ausbeute durch Behandlung von **10** mit Natriumhydrid in Benzol-Tetrahydrofuran. Die Struktur der bisher amorphen Verbindung **11** ergibt sich aus den spektroskopischen Daten. So gibt z. B. die Lactamcarbonylgruppe von **11** Anlass zu einer IR.-Doppelbande bei 1642 und 1635  $\text{cm}^{-1}$ . Dagegen fehlt die im Ausgangsmaterial **10** beobachtete Hydroxylabsorp-

2) Andere Metallhydride, wie z. B.  $\text{LiAlH}_4$  oder  $\text{NaBH}_4$ , führten dagegen unter gleichzeitiger Reduktion der Doppelbindung zu schwer trennbaren Gemischen von wenig **5** mit  $16,17$ -gesättigten, an C-17 und/oder C-20 epimeren  $20$ -Hydroxyverbindungen.

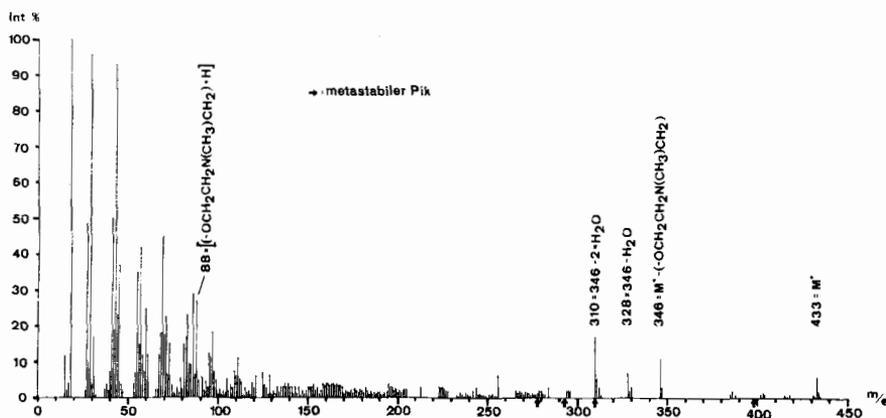
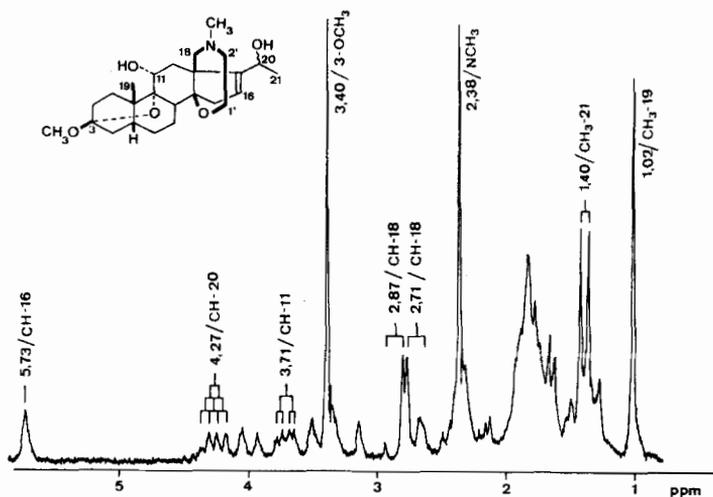
3) Die IR., NMR.- und MS.-Daten stimmen mit den vorgenommenen Strukturzuordnungen überein und werden in der Regel nur im exp. Teil dieser Arbeit angeführt.

4) **7** erwies sich als ausgesprochen labil, indem sowohl bei längerem Kontakt mit chromatographischen Trägermaterialien (z. B. Kieselgel), beim Erwärmen, bei Baseneinwirkung wie auch bei längerer Lagerung (einige Tage) unspezifische Zersetzungserscheinungen beobachtet wurden.

5) Die ausgeprägte Labilität von **8** gegenüber Basen verunmöglichte eine Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$ , wie sie in den von uns früher beschriebenen Reihen [3] [5] [6] ausgeführt worden ist.

6) Zur Methodik vgl. [7] und die dort zitierten Literaturstellen.

tion bei  $3350\text{ cm}^{-1}$ . Im NMR.-Spektrum von **11** gibt die Methylengruppe  $\text{CH}_2\text{-18}$  Anlass zu einem *AB*-Signalsystem [ $\delta = 3,24 + 4,22/2d/J = 14\text{ CH}_2\text{-18}$ ], während die beiden Wasserstoffatome der Brückenmethylengruppe  $\text{CH}_2\text{-1}'$  ein Singulett bei  $\delta = 4,11\text{ ppm}$  verursachen. Teilweise von diesen Signalen überlagert erscheint überdies der *AB*-Teil ( $\text{CH}_2\text{-15}$ ) des *ABX*-Systems der drei Protonen an C-15 und C-16.  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion lieferte schliesslich das gewünschte Diolamin **12**, dessen Struktur wiederum mittels spektroskopischer Daten bestätigt wurde: Im Massenspektrum von **12** (Fig. 1) beobachtet man erwartungsgemäss<sup>7)</sup> ausgehend von einem intensiven Molekül-Ion [ $M^+ = 433\text{ (6,3\%)}$ ] eine dominierende Abspaltung der Heterobrücke [ $M^+ - (-\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2) = 346\text{ (100\%)}$ ], gefolgt von zweimaliger Wassereliminierung. Im NMR.-Spektrum von **12** (vgl. Fig. 2) erkennt man u. a. das Multipllett des Olefin-

Fig. 1. Das Massenspektrum von **12**Fig. 2. Das NMR.-Spektrum von **12** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

<sup>7)</sup> Vgl. dazu die analog verlaufende massenspektroskopische Fragmentierung von Batrachotoxinin A (**3**) [4].

protons CH-16 bei  $\delta = 5,73$  ppm. Weiterhin geben die beiden Methylenprotonen CH<sub>2</sub>-18 Anlass zu einem *AB*-Signalsystem [ $\delta = 2,71 + 2,87/2d/J = 13$  CH<sub>2</sub>-18]. Im Bereiche von 2,0–4,5 ppm befinden sich zusätzlich die eindeutig bestimmbar Signale der Protonen an C-11 bzw. C-20 sowie die Singlette der N- und O-Methylgruppen. Teilweise mit den zuletzt erwähnten Signalen überlagert erscheinen auch die nicht einzel erfassbaren komplexen Multiplette der Brückenmethylengruppen CH<sub>2</sub>-1' und CH<sub>2</sub>-2' sowie die allylständigen Methylenprotonen CH<sub>2</sub>-15.

Mit der Darstellung von **12** konnten die für die Konzipierung einer Partialsynthese von Batrachotoxinin A (**3**) erforderlichen Modellstudien im Bereich der Ringe C, D und E abgeschlossen werden. Über eine nach diesem Schema gestaltete Synthese von **3**<sup>8)</sup>, die sich zurzeit in unserem Laboratorium in Bearbeitung befindet, soll später berichtet werden.

Der CIBA-GEIGY AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit sowie für die grosszügige Überlassung des notwendigen Ausgangsmaterials. E. G. dankt ausserdem der Syntex S.A., Mexiko, für ein Stipendium.

### Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [9]. Die Silicagelchromatogramme wurden mit Essigester oder einem im Text vermerkten Lösungsmittel eluiert.

3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-11 $\alpha$ ,20 $\xi$ -diacetoxy-14 $\beta$ -hydroxy-18-oxo- $\Delta^{16}$ -5 $\beta$ -pregnen (**7**). 85 mg **4** [1] wurden unter Argonatmosphäre in 5 ml abs. Toluol bei  $-78^\circ$  mit 0,4 ml einer ca. 1 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Methylcyclohexan versetzt. Dann liess man unter Rühren 10 Min. bei  $-78^\circ$ , zersetzte den Hydridüberschuss durch vorsichtige Zugabe von Aceton und arbeitete auf. Das resultierende rohe Diol **5** wurde in 4 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch 17 Std. bei  $45^\circ$  acetyliert. Darauf dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte in Methylenchlorid-Methanol-(99:1)-Lösung. Dabei wurden 43 mg eines chromatographisch einheitlichen, jedoch amorphen Diacetates **6** [IR.: 3500 (breit), 1735 (Schulter), 1725, 1250; NMR.: 0,98/s CH-19, 1,30/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 2,04/s 11- + 20-OCOCH<sub>3</sub>, 3,41/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,63/s 18-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4,59/s CH-18, 5,31/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 5,5) CH-11, 5,31/q/J = 6 CH-20, 5,80/m CH-16; MS.: M<sup>+</sup> = 522 (C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>9</sub>)] eluiert.

Die obigen 43 mg der Verbindung **6** wurden in 4 ml Aceton mit 1,5 mg *p*-Toluolsulfonsäure unter Rühren 3 1/2 Std. bei Zimmertemp. belassen. Nach üblicher Aufarbeitung ergab Chromatographie in Hexan-Aceton-(5:1)-Lösung 23 mg **7** in Kristallen, Smp.  $189^\circ$  nach zwei Kristallisationen<sup>4)</sup>. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> =  $+15^\circ$  (0,45). IR.: 3550 (breit), 2740, 1735, 1715 (Schulter), 1250. NMR.: 0,96/s CH<sub>3</sub>-19, 1,40/d/J = 7 CH<sub>3</sub>-21, 2,01 + 2,10/2s 11- + 20-OCOCH<sub>3</sub>, 3,42/s 3-OCH<sub>3</sub>, 5,04/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 5) CH-11, 5,40/q/J = 7 CH-20, 5,93/m CH-16, 9,00/s CH-18. MS.: M<sup>+</sup> = 476.

C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 65,53 H 7,61% Gef. C 65,48 H 7,62%

3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-11 $\alpha$ ,20 $\xi$ -diacetoxy-14 $\beta$ -hydroxy-18-(*N*-methyl-*N*-chloracetyl-amino)- $\Delta^{16}$ -5 $\beta$ -pregnen (**10**). 60 mg **7** löste man in 12 ml abs. Benzol, fügte 4 ml einer gesättigten benzolischen Lösung von Methylamin sowie ca. 2 g Molekularsieb (Porenweite 3 Å) zu und liess 60 Std. bei Zimmertemp. Dann filtrierte man vom Molekularsieb ab und dampfte im Vakuum ein. Dabei resultierten 55 mg eines *syn-anti*-Gemisches der Iminoverbindung **8** [IR.: 3550–3100 (breit), 2780, 1725, 1670, 1250; NMR.: 0,95/s CH<sub>3</sub>-19, 1,36/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 2,03 + 2,13/2s 11- + 20-OCOCH<sub>3</sub>, 3,37 + 3,39/2s (total 3H) NCH<sub>3</sub>, 3,43/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,80/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 10 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 6) CH-11, 5,50/q/J = 6 CH-20, 5,90/m CH-16, 8,00 + 8,02/2s (total 1H) CH-18; MS.: M<sup>+</sup> = 489 (C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>O<sub>7</sub>N)].

55 mg rohe Iminoverbindung **8** löste man in 8 ml einer Lösung von 330 mg NaOAc und 1,2 g HOAc in 200 ml Methanol, fügte 50 mg Li[B(CN)H<sub>3</sub>]<sup>6)</sup> zu und rührte 2 1/2 Std. bei Zimmertemp. Darauf verdünnte man mit Essigester, wusch zweimal mit 5-proz. wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung und anschliessend mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung. Nach dem Eindampfen der organischen

<sup>8)</sup> Vgl. dazu auch die bereits zu einem früheren Zeitpunkt abgeschlossenen Modellstudien im Bereich der Ringe A bis C [8].

Phase resultierten 52 mg rohe *Aminoverbindung* **9** [IR.: 3450 (breit), 3320, 2830, 2800, 1730, 1250], die in 4 ml äthanolfreiem Chloroform mit 1 ml Chloracetylchlorid versetzt wurden. Dann fügte man bei 0° unter heftigem Rühren 60 mg NaOH in 4 ml Wasser zu, rührte 10 Min., goss auf wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und arbeitete auf. Chromatographie des Rohproduktes in Benzol-Essigester-(2:1)-Lösung ergab 27 mg **10**, Smp. 176–178° nach zwei Kristallisationen. [α]<sub>D</sub> = +35° (0,29). IR.: 3350 (breit), 1725, 1640, 1245. NMR.: 0,91/s CH<sub>3</sub>-19, 1,42/d/J = 7 CH<sub>2</sub>-21, 2,09 + 2,13/2s 11- + 20-OCOCH<sub>3</sub>, 2,38/d/J<sub>15,15</sub> = 17 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>15,16</sub> = 3) CH-15, 3,01 + 4,40/2d/J = 15 CH<sub>2</sub>-18, 3,32/d/J<sub>15,15</sub> = 17 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>15,16</sub> = 2) CH-15, 3,43 + 3,47/2s 3-OCH<sub>3</sub> + NCH<sub>3</sub>, 4,25/s COCH<sub>2</sub>Cl, 5,10/t/J = 9 CH-11, 5,43/q/J = 7 CH-20, 5,92/m CH-16. MS.: M<sup>+</sup> = 567 + 569.

C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>ClNO<sub>8</sub> Ber. C 61,31 H 7,45 N 2,47% Gef. C 61,31 H 7,45 N 2,42%

*3β-Methoxy-3α,9α-oxido-11α,20ξ-diacetoxy-14βO,18N-[ep(oxy-(2'-oxo-äthano)-N-methylimino)]-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen* (**11**). 50 mg NaH-Dispersion wurden durch viermaliges Waschen mit absolutem Pentan vom anhaftenden Mineralöl befreit. Dann überschichtete man mit 10 ml abs. Benzol-Tetrahydrofuran-(1:1)-Gemisch und gab 32 mg **10** gelöst in 4 ml abs. Tetrahydrofuran zu. Schliesslich setzte man noch 0,1 ml einer Lösung von 20 mg abs. Äthanol in 10 ml abs. Benzol zu und kochte unter Rühren 3½ Std. unter Argonatmosphäre. Darauf kühlte man auf 0° ab, zer setzte den Überschuss an NaH durch vorsichtiges Zutropfen von gesättigter wässriger (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung und arbeitete wie üblich auf. Nach Chromatographie des Rohproduktes erhielt man 23 mg **11**, die bisher nicht kristallisierten. [α]<sub>D</sub> = +63° (0,17). IR.: 1730, 1642, 1635, 1245. NMR.: 0,97/s CH<sub>3</sub>-19, 1,36/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 2,07 + 2,12/2s 11- + 20-OCOCH<sub>3</sub>, 3,01/s N-CH<sub>3</sub>, 3,24 + 4,22/2d/J = 14 CH<sub>2</sub>-18, 3,42/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,11/s CH<sub>2</sub>-1', 4,86/d/J<sub>11,12α</sub> = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 4) CH-11, 5,23/q/J = 6 CH-20, 5,90/m CH-16. Bei ca. 2,3 und 3,2 ppm erscheinen weiterhin die Multiplette CH<sub>2</sub>-15, die teilweise von andern Signalen überdeckt werden und deshalb nicht exakt zugeordnet werden können. MS.: M<sup>+</sup> = 531 (C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>8</sub>).

*3β-Methoxy-3α,9α-oxido-11α,20ξ-dihydroxy-14βO,18N-[ep(oxyäthano)-N-methylimino]-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen* (**12**). 14 mg **11** reduzierte man während 5 Std. mit 30 mg LiAlH<sub>4</sub> in 2 ml siedendem abs. Äther. Nach Zerstörung des Hydridüberschusses durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung wurde mit Essigester verdünnt und dreimal mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung, der 5-proz. wässriger NH<sub>3</sub> zugesetzt worden war, gewaschen. Dann dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte den Rückstand in einem Cyclohexan-Chloroform-Triäthylamin-Methanol-(16:4:1:1)-Gemisch, wobei 7 mg Kristalle resultierten, die zweimal umkristallisiert bei 193° schmolzen. [α]<sub>D</sub> = +33° (0,25). IR.: 3580, 3500–2500 (breit), 2830, 2810, 1100, 1072, 1028, 1000, 956, 858. NMR.: 1,02/s CH<sub>3</sub>-19, 1,40/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 2,00–4,50/diverse m CH<sub>2</sub>-15 + CH<sub>2</sub>-1' + CH<sub>2</sub>-2', 2,38/s NCH<sub>3</sub>, 2,71 + 2,87/2d/J = 13 CH<sub>2</sub>-18, 3,40/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,71/d/J<sub>11,12α</sub> = 10 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 4) CH-11, 4,27/q/J = 6 CH-20, 5,73/m CH-16 [vgl. Fig. 2]. MS.: M<sup>+</sup> = 433 (6,3%), 346 (10%), 328 (7%), 310 (17%), 88 (26%) [vgl. Fig. 1].

C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub> Ber. C 69,25 H 9,07 N 3,23% Gef. C 68,84 H 9,09 N 3,10%

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 massenspektrometrischen Analysen verdanken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 242. Mitt.: E. Gössinger, W. Graf, R. Imhof & H. Wehrli, Helv. 54, 2785 (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] H. Berner, L. Berner-Fenz, R. Binder, W. Graf, T. Grütter, C. Pascual & H. Wehrli, Helv. 53, 2252 (1970).
- [6] L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf & H. Wehrli, Helv. 53, 2258 (1970).
- [7] R. F. Borch, M. D. Bernstein & H. D. Durst, J. Amer. chem. Soc. 93, 2897 (1971).
- [8] R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, W. Schmüriger & H. Wehrli, Helv. 54, 2775 (1971).
- [9] R. Binder & H. Wehrli, Helv. 51, 1989 (1968).