

SYNTHESEN VON BUFADIENOLIDEN

SYNTHESE VON SCILLARENIN

U. Stache, K. Radscheit, W. Fritsch, H. Kohl, W. Haede und H. Ruschig <sup>+)</sup>

Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main

vorm. Meister Lucius u. Brüning

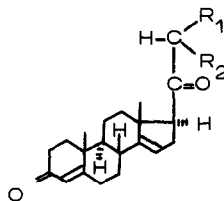
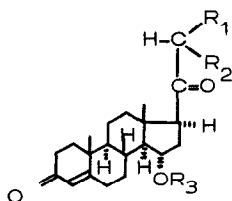
(Received in Germany 13 June 1969; received in UK for publication 23 June 1969)

Kürzlich veröffentlichten F. Sondheimer und Mitarb. die erste Synthese eines 14 $\beta$ -Hydroxy-bufadienolids, nämlich die des Krötengiftes Bufalin, das die Autoren in 27 Reaktionsstufen aus dem Pregnanderivat 14 $\alpha$ -Hydroxy-cortexolon synthetisierten <sup>1)</sup>. Wir möchten daher im folgenden die von uns durchgeführte Synthese des pflanzlichen 14 $\beta$ -Hydroxy-bufadienolids Scillarenin 17 <sup>2) 3)</sup>, des Aglukons einer Reihe z. T. therapeutisch bedeutungsvoller herzwirksamer Glykoside aus *scilla maritima* var. *alba*, mitteilen. - Scillarenin 17 weist im Vergleich zu dem im AB-Ringsystem gesättigten Bufalin die äußerst säureempfindliche 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^{4(5)}$ -Struktur <sup>3)</sup> auf, ein Faktum, das die Synthesemöglichkeiten von 14 $\beta$ -Hydroxy-bufadienoliden mit diesem zusätzlichen Strukturmerkmal stark einschränkt <sup>4)</sup>.

Partielle Oxydation der 21-Hydroxylgruppe des gut zugänglichen Pregnanderivats 15 $\alpha$ -Hydroxy-cortexon 1 <sup>5)</sup> mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in 80-proz. wässrigem Methanol unter Zusatz von Eisessig bei 60° C führt in quantitativer Ausbeute zum hydratisierten Aldehyd 2 (Fp. 159° (Methanol/Äther)) <sup>6)</sup>. Anschließend Acetalisierung von 2 durch 2 Stdn. Rückflußkochen in 1-proz. methanolischer Salzsäure ergibt das 21-Dimethylacetal 3 (90 % Ausb.; Fp. 117°). Umsetzung von 3 mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin bei 20° führt dann zum 15 $\alpha$ -Tosylat 4 (ca. 90 % Ausb.; Fp. 130 - 132°), das anschließend nach etwa halbstündigem Erhitzen auf 105 - 120° in absol. DMF mit Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

<sup>+)</sup>  Herrn Professor Dr. J. Schmidt-Thomé, dem ehemaligen Mitarbeiter unserer Gruppe, in Dankbarkeit zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

das 21,21-Dimethoxy-4,14-pregnadien-3,20-dion 5 (80 - 90 % Ausb.; Fp. 74° (n-Hexan)) liefert. Das zusätzlich im NMR-Spektrum bei  $\tau = 4,8$  ppm auftauchende Signal (t, 1 ol.H) beweist die 14(15)-Lage der neu ausgebildeten isolierten Doppelbindung. - Die gleiche Verbindung 5 erhält man auch durch Oxydation (analog 1  $\rightarrow$  2) von 21-Hydroxy-4,14-pregnadien-3,20-dion 6<sup>7)</sup>, das entweder ebenfalls aus 15 $\alpha$ -Hydroxy-cortexon oder auch aus 5,16-Pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-on zugänglich<sup>7)</sup> ist, zu 7 und anschließende Acetalisierung (analog 2  $\rightarrow$  3).



1: R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=OH

2: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OH, R<sub>3</sub>=H

3: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=H

4: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-

5: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>

6: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OH

7: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OH

8: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>, AB-Ringsystem=  
3-Äthoxy- $\Delta^{3(4),5(6)}$

Das Problem des Ausbaus der 17 $\beta$ -Seitenkette von 5 zum für Bufadienolide charakteristischen  $\alpha$ -Pyroneering unter Erhalt der für die Synthese von Scillarenin erforderlichen 3-Oxo- $\Delta^4$ -struktur und der  $\Delta^{14(15)}$ -Doppelbindung (= Darstellung von 14) konnte mit den in der 14 $\alpha$ -Reihe von uns neuentwickelten  $\alpha$ -Pyronsynthesen<sup>8)</sup> gelöst werden<sup>11)</sup>.

Nach Schutz der 3-Oxo- $\Delta^4$ -struktur von 5 durch die  $\Delta^{3,5}$ -3-Enoläthergruppe (Orthoameisensäure-triäthylester/H<sup>+</sup> in Dioxan, 1 Std. bei 20°) setzt man das so erhaltene 8 (90 % Ausb., Fp.: 126 - 128°; IR: 1710, 1650, 1625, 1215, 1170, 1090, 1060 cm<sup>-1</sup>) in Analogie zu den entsprechenden Reaktionen in der 14 $\alpha$ -Reihe<sup>8)</sup> mit Dimethylsulfoniummethylid zum 20-Oxiran 9 um (90 - 100 % Ausb.; Fp.: 169° (Aceton); im IR keine Bande bei 1710 (20-CO) cm<sup>-1</sup> mehr vorhanden), das nach Reaktion mit wässrigem HBr in THF/Aceton unter gleichzeitiger Abspaltung der Schutzgruppen in 3- und 21-Position und Öffnung des Epoxydrings das Bromhydrin 10 (Fp.: 205 - 208° (Zers.)) ergibt. Nachfolgende Regenerierung des 20-Oxiranrings durch Behandeln von 10 mit Triäthylamin in THF bei 20° liefert dann den  $\alpha$ -Epoxy-aldehyd 11 (Ausb.: 50 - 70 %, bez. auf 9; Fp.: 201°). Das NMR-Signal bei  $\tau = 4,8$  (t, 1 ol. H) ppm beweist, daß bei der Reaktion 9  $\rightarrow$  10 keine Isomerisierung der  $\Delta^{14(15)}$ -Doppelbindung in die sonst bei Cardenoliden beobachtete<sup>9)</sup> thermodynamisch begünstigte  $\Delta^{8(9)}$ -Position (über  $\Delta^{8(14)}$ ) stattgefunden hat.

Bei der sich anschließenden Horner-Reaktion von 11 zu 12 mit 1 Moläqu. Natrium-carbomethoxy-methyl-diäthylphosphonat in THF bei 0° reagiert in strenger Selektivität nur die 21-Aldehydgruppe mit dem Olefinierungsreagenz, während die 3-Ketogruppe, wie für das Synthesevorhaben unbedingt erforderlich, intakt bleibt <sup>10)</sup> (80 - 100 % Ausb. an 12; Fp.: 178 - 180°; UV:  $\lambda_{\max} = 233 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 22900$ ). Isomerisierung der Oxirangruppe von 12 mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Ätherat}$  in absol. Benzol bei 20° (5 Min.) zur Aldehydfunktion führt ohne wesentliche Beeinträchtigung des 3-Keto- $\Delta^4$ -systems zu Verbindung 13, die als nichtkristallisiertes Rohprodukt (quant. Ausb.;  $\lambda_{\max} = 235 - 236 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 20500$ ) sogleich in die nachfolgende Cyclisierungsreaktion (2 - 18 Std. Rückfluß mit Salzsäure in Methanol) eingesetzt wird. Aus dem resultierenden Rohprodukt wird das unseres Wissens bisher noch nicht bekannte 14-Anhydro-scillarenon 14 <sup>11)</sup> durch Chromatographie in 20 - 30 %-iger Ausbeute in reiner Form erhalten. Daten von 14: Fp.: 219° (Aceton);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +119,8^\circ$  ( $\text{HCCl}_3$ ); IR: 1735, 1705-1715, 1660, 1610, 1530  $\text{cm}^{-1}$  ( $\alpha$ -Pyronring und 3-CO- $\Delta^4$ ); UV:  $\lambda_{\max} = 298-300 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 5900$ ),  $\lambda_{\max} = 236 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 18200$ ); NMR:  $\tau = 2,7$  (m, 2 ol. H in 21- und 22-Pos.), 3,7 (d, 1 ol. H in 23-Pos.), 4,2 (s, 1 ol. H in 4-Pos.), 4,7 (m, 1 ol. H in 15-Pos.), 8,8 (s, 3H v. 19- $\text{CH}_3$ ), 9,2 (s, 3H v. 18- $\text{CH}_3$ ) ppm; MS:  $\text{M}^+ = 364$ . - Auch bei der Bildung von 14 erfolgte unter den sauren Cyclisierungsbedingungen keine Isomerisierung der 14(15)-Doppelbindung (s. NMR-Spektrum). 14 ist mit einem Vergleichspräparat identisch, daß wir aus authentischem Scillarenon <sup>2)</sup> durch Dehydratisierung der 14 $\beta$ -Hydroxylgruppe mit  $\text{SOCl}_2$  in Pyridin bei -10° herstellten (Fp.: 220°; keine Depression mit synth. 14;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +121,3^\circ$  ( $\text{HCCl}_3$ ); IR- und UV-Spektrum mit synth. 14 identisch). 14 läßt sich mit  $\text{LiAl}(\text{O-tert.-But})_3\text{H}$  in THF bei 0° in 80 %-iger Ausbeute zu dem bisher ebenfalls unbekanntem 14-Anhydro-scillarenin 19 reduzieren (Fp.: 223 - 225° ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther}$ ); UV:  $\lambda_{\max} = 300 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 5940$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36,4^\circ$  ( $\text{HCCl}_3$ ); IR: zusätzlich OH bei 3490  $\text{cm}^{-1}$ , kein 3-CO- $\Delta^4$  mehr vorhanden; MS:  $\text{M}^+ = 366$ ), das nach 1 stdg. Rühren mit p-Toluolsulfonsäure in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zu dem bereits literaturbekanntem <sup>12)</sup> Anhydroscillaridin A 20 dehydratisiert wird (Fp.: 210°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -147,5^\circ$  ( $\text{HCCl}_3$ ); im IR: kein OH mehr; UV:  $\Delta^{3,5}$ ;  $\lambda_{\max_1} = 232 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 21750$ ,  $\lambda_{\max_2} = 238 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 21850$ ,  $\lambda_{\max_3} = 247 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 14050$ ,  $\alpha$ -Pyron:  $\lambda_{\max} = 302-303 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 5960$ ).

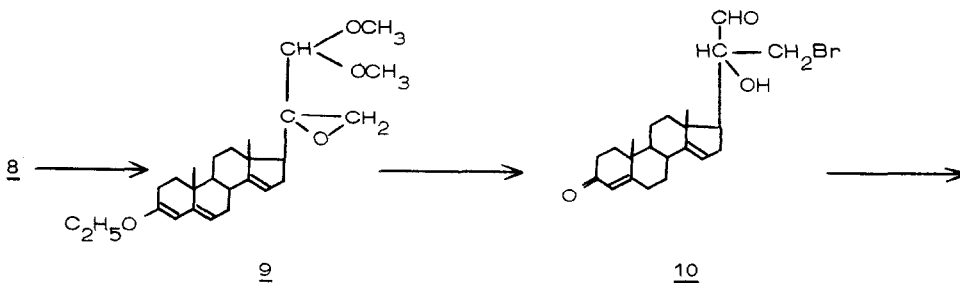
Zur Einführung der 14 $\beta$ -Hydroxylgruppe in 14 wird 14 in Analogie zu der Methodik <sup>13)</sup>, die die Autoren zur Synthese des Canarigenins <sup>13)</sup>, des Cardenolid - Analogons des Scillarenins, entwickelt haben, zunächst mit N,N-Dibrom-benzolsulfonamid in Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$ /AcOH (1 Std. bei 0°) zum 15 $\alpha$ ,14 $\beta$ -Bromhydrin 15 <sup>14)</sup> (quant. Ausb.) umgesetzt, aus dem anschließend die 15 $\alpha$ -Brom-

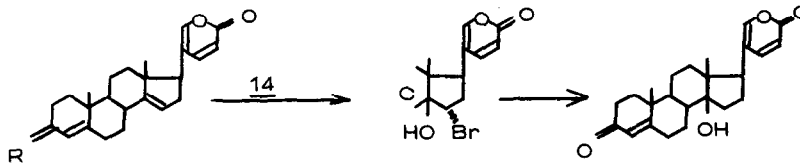
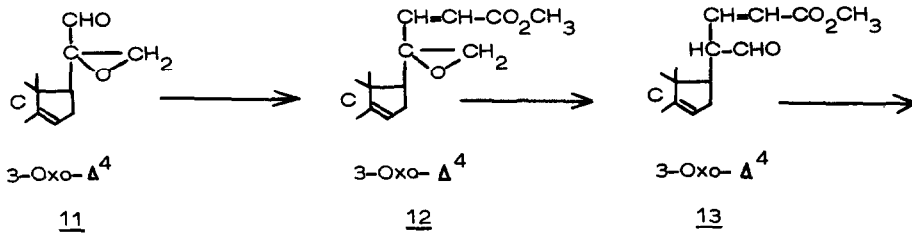
gruppe in Ausbeuten bis zu etwa 60 % hydrogenolytisch ohne gleichzeitige Hydrierung der  $\Delta^4$ -Doppelbindung und des  $\alpha$ -Pyrone rings eliminiert wird und das Scillarenon 16 ergibt. Daten von 16: (nach chromatographischer Reinigung): Fp. 245 - 248° ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), keine Depression mit einem authent. Präparat <sup>2)</sup>;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +69,2^\circ$  ( $\text{HCCl}_3$ ), ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  nach <sup>3)</sup>) = +66,3°; IR: zusätzl. Bande bei  $3460 \text{ cm}^{-1}$  (148-OH); UV:  $\lambda_{\text{max}_1} = 238 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 16100$ ;  $\lambda_{\text{max}_2} = 298 - 300 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 5740$ . Verlauf und Werte des IR-, UV-, NMR- und Massenspektrums des synthetisch erhaltenen Scillarenons sind mit den entsprechenden Größen eines authentischen Vergleichspräparats (hergestellt aus natürl. Scillarenin <sup>16)</sup> nach <sup>2)</sup>) vollkommen identisch.

Reduktion des synthetischen Scillarenons 16 mit  $\text{LiAl}(\text{O-tert. But})_3\text{H}$  in THF (2 - 3 Stdn. Rühren bei 0°) führt in stereospezifischer Reaktion in  $\sim 80$  %-iger Ausbeute zum Scillarenin 17 mit 3 $\beta$ -konfigurierter Hydroxylgruppe. Fp.: 232 - 235° ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , keine Depression mit authent. Scillarenin <sup>16)</sup>);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15,4^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16,8^\circ$  nach <sup>3)</sup>); IR: kein  $\Delta^4$ -3-CO mehr, 1735 u. 1715 (Schultern) 1700 - 1705, 1630, 1530  $\text{cm}^{-1}$  ( $\alpha$ -Pyrone), 3440  $\text{cm}^{-1}$  (3 $\beta$ - und 148-OH); UV:  $\lambda_{\text{max}} = 299 - 300 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 5740$ ; NMR:  $\tau$  (in  $\text{OS}(\text{CD}_3)_2$ ): 2,1 (2d von 1 ol. H in 22-Pos.) mit  $J_{22,23} = 10 \text{ Hz}$  u.  $J_{22,20} = 2,5 \text{ Hz}$ ), 2,5 (d, 1 ol. H in 21-Pos.), 3,75 (d, 1 ol. H in 23-Pos.), 4,8 (m, 1 ol. H in 4-Pos.), 9,1 (s, 3H v. 19- $\text{CH}_3$ ), 9,4 (s, 3H v. 18- $\text{CH}_3$ ) ppm; MS:  $\text{M}^+ = 384$ .

Verlauf und Werte des IR-, UV-, NMR- und Massenspektrums des synthetisch erhaltenen Scillarenins sind mit den entsprechenden Größen eines authentischen Vergleichspräparats <sup>16)</sup> vollkommen identisch. - Bei der vergleichenden pharmakologischen Prüfung auf positiv inotrope Wirkung zeigte das synthetisch hergestellte Scillarenin die gleiche Wirkung wie natürliches Scillarenin <sup>15)</sup>.

Die im Jahre 1952 von A. Stoll, J. Renz und A. Brack für Scillarenin endgültig ermittelte Konstitution <sup>3)</sup> erfährt hiermit durch die Synthese ihre zusätzliche Bestätigung.





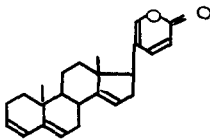
14: R = O

14-Anhydro-scillarenon

19: R = -OH, H

14-Anhydro-scillarenin

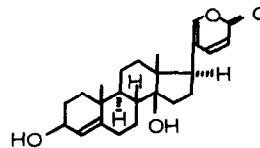
19



20

Anhydroscillaridin A

Scillarenon



17

Scillarenin

#### Literatur und Anmerkungen

1. F. Sondheimer, W. McCrae, W.G. Salmond, *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 1228 (1969)
2. A. Stoll, J. Renz und A. Brack, *Helv. chim. Acta*, **34**, 2301 (1951)
3. A. Stoll, J. Renz und A. Brack, *Helv. chim. Acta*, **35**, 1934 (1952)
4. Die Problematik der Synthese von 14β-Hydroxy-bufadienoliden ist von F. Sondheimer eingehend diskutiert worden: F. Sondheimer, *Chem. Brit.*, **1**, 454 (1965)
5. Literatur zitiert unter <sup>7)</sup>

6. Die IR-(in KBr), UV-(in CH<sub>3</sub>OH), NMR-(in DCCl<sub>3</sub>, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, m = Multiplett, ol. = olefinische(s)) und Massenspektren (= MS; M<sup>+</sup> = Mol.-Gew.-Ion) sämtlicher dargestellter Verbindungen stehen mit den angegebenen Strukturen in Einklang. Wir danken den Herren Dr. Rehling und Dr. Friedrich, Angewandte Physik der Farbwerke Hoechst AG., für die Aufnahmen und Diskussion der NMR- und Massenspektren. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat nach Dr. Tottoli (Büchi) bestimmt. Für sämtliche  $[\alpha]_D^{20}$ -Werte ist  $c \approx 0,5$ .
7. W. Fritsch, U. Stache, W. Haede, K. Radscheit und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem., **721**, 168 (1969)
8. K. Radscheit, U. Stache, W. Haede, W. Fritsch und H. Ruschig, Tetrahedron Letters, voranstehende Arbeit, im Druck
9. P. St. Janiak, Ek. Weiss und T. Reichstein, Helv. chim. Acta, **50**, 1249 (1967)
10. Über die entsprechende Olefinierung von 3-Keto- $\Delta^4$ -Steroiden zu 3-Carbalkoxymethylen- $\Delta^4$ -steroiden s.: W. Fritsch, U. Stache und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. **699**, 195 (1966)
11. Die Synthese des 14-Anhydro-scillarenons **14** ist bereits in der Patentliteratur erschienen, Belg. Pat. 716 698 (Prior. 16.6.1967 und 25. 8. 1967, Pub. 17. 12. 1968) der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main
12. A. Stoll, E. Suter, W. Kreis, B.B. Bussemaker und A. Hofmann, Helv. chim. Acta, **16**, 703 (1933)
13. W. Fritsch, H. Kohl, U. Stache, W. Haede, K. Radscheit und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem., (1969), im Druck
14. **15** wird wegen seiner Instabilität ohne Reindarstellung in die Folgereaktion eingesetzt
15. Folgende Testverfahren wurden durchgeführt: 1. Kaliumausscheidungstest am isolierten Meer-schweinchenherzen nach Langendorff, 2. Wirkung auf den isolierten linken Vorhof des Meer-schweinchenherzens. Wir danken Herrn Prof. Dr. E. Lindner, Pharmakologisches Laboratorium der Farbwerke Hoechst AG, für die Durchführung der pharmakologischen Prüfung.
16. Herrn Prof. Dr. E. Biekert von der Fa. Knoll AG, Ludwigshafen/Rhld., sind wir für die Überlassung von authentischem Scillarenin sehr zu Dank verpflichtet.