

GERHARD HABERMEHL

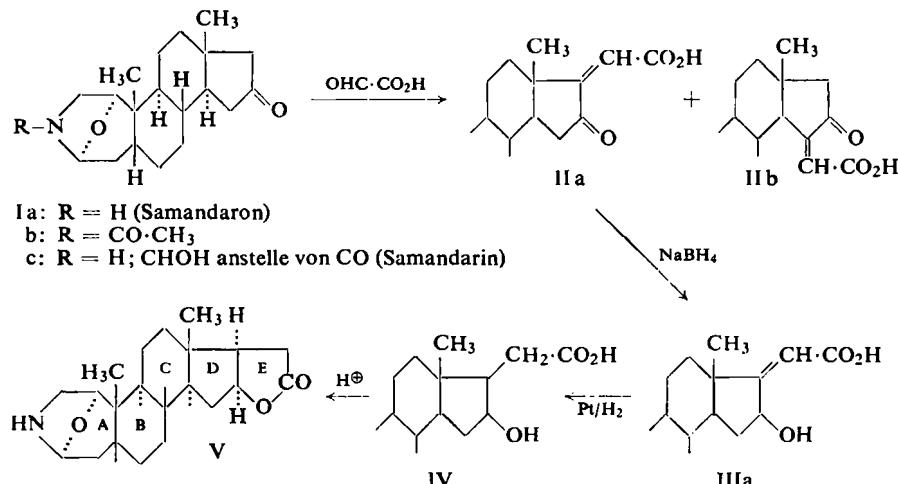
Partialsynthese und absolute Konfiguration des Samandaridins¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt
 (Eingegangen am 3. Oktober 1962)

Aus Samandaron (Ia) entsteht durch Kondensation mit Glyoxylsäure, Reduktion mit Natriumborhydrid und anschließende katalytische Hydrierung Samandaridinsäure (IV), die mit verdünnter Salzsäure in ihr Lacton, das Samandarin (V) übergeht. Durch diese Verknüpfung mit dem in seiner absoluten Konfiguration aufgeklärten Samandarin (Ic) ist auch die absolute Konfiguration des Samandaridins sichergestellt; sie entspricht der anderer natürlicher Steroide.

In der VIII. Mitteilung dieser Reihe²⁾ wurde über die röntgenographische Konstitutions- und Konfigurationsermittlung des *Samandaridins*, eines Nebenalkaloids aus dem Gift des Feuersalamanders berichtet; ihm kommt danach die Formel V zu. Ungeklärt blieb dabei noch die absolute Konfiguration. Wenngleich es von vornherein höchst unwahrscheinlich war, daß das Samandarin im Gegensatz zum Samandarin und Samandaron, die es begleitet, als einziges in der Natur vorkommendes Steroid die unnatürliche Konfiguration besitzen sollte, so erschien es doch erforderlich, den Beweis der natürlichen absoluten Konfiguration durch den Anschluß an das in bezug auf seine absolute Konfiguration aufgeklärte Samandarin³⁾ zu erbringen.

Als Ausgangsmaterial diente das dem Samandarin entsprechende Keton Samandaron (Ia), das als Nebenalkaloid im Gift des Feuersalamanders vorkommt, in Form seiner *N*-Acetylverbindung (Ib).



¹⁾ IX. Mitteil. der von C. SCHÖPF und Mitarbb. begonnenen Reihe „Über Samandarin und verwandte Alkaloide“; VIII. Mitteil.: vgl. I. c.²⁾.

²⁾ G. HABERMEHL, Chem. Ber. 96, 143 [1963].

Zunächst wurde versucht, die Verbindung Ib in ihr Enamin überzuführen und durch Umsetzung mit Bromessigester die beiden fehlenden Kohlenstoffatome anzufügen^{3,4)}. Die Bildung eines Enamins gelang jedoch weder durch Kochen mit Pyrrolidin bzw. Piperidin in Benzol noch mit 6,7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin. Auch ein Zusatz von katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure⁵⁾, die die Enaminbildung im allgemeinen begünstigt, brachte keinen Erfolg. Bei allen Versuchen wurde das Ausgangsmaterial unverändert zurückgehalten. Das Eintreten oder Ausbleiben der Enaminbildung ist bei Steroiden offenbar abhängig von der Stellung der Carbonylgruppe im Molekül. So haben HEYL und HERR^{5a)} beobachtet, daß die Enaminbildung in 3-Stellung glatt verläuft, in 17- und 20-Stellung jedoch völlig ausbleibt.

Es führte jedoch ein anderer Weg zum Ziel. Hierbei wurde *N*-Acetyl-samandaron (Ib) nach dem Vorbild von KURATH und COLE⁶⁾, die ein 17-Ketosteroid in gleicher Weise an C-16 in die α,β -ungesättigte Säure überführten, in 40-proz. methanolischer Lösung bei pH 11 und 70° mit Glyoxalsäure kondensiert. Vorausgesetzt, daß auch hier die α,β -ungesättigte Säure entstanden ist, was die weiteren Umsetzungen beweisen, gibt es für den Ablauf der Reaktion formal vier Möglichkeiten; der Rest kann sowohl in 15- wie auch in 17-Stellung eintreten und zwar sind jeweils zwei *cis-trans*-Isomere möglich. Das Papierchromatogramm⁷⁾ des alkalilöslichen Anteils des Reaktionsproduktes zeigt jedoch nur zwei Flecke vom R_F = 0.14 und 0.38. Da nun bei der — wie das Endprodukt beweist, stereospezifisch verlaufenden — Hydrierung der C=C-Doppelbindung die *cis-trans*-Isomerie verschwindet, da außerdem die Reduktion der Carbonylgruppe, wie weiter unten gezeigt wird, stereospezifisch verläuft und da schließlich das Endprodukt neben Samandarin nur noch eine weitere Substanz enthält, gehören die beiden Flecke offenbar den beiden α,β -ungesättigten Säuren der Formel IIa, b zu. Wären es dagegen *cis-trans*-Isomere einer dieser beiden Carbonsäuren, so dürfte im Endprodukt nur eine Substanz erscheinen. Das IR-Spektrum des rohen Kondensationsproduktes zeigt die Absorption für eine zu C=O konjugierte C=C-Doppelbindung bei 1630/cm. Wie aus dem Auftreten der Bande bei 1660/cm hervorgeht, wird die *N*-Acetylgruppe unter den Bedingungen der Kondensation nicht verseift.

Die weitere Aufgabe bestand nun in der Reduktion der Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe sowie in der Hydrierung der C=C-Doppelbindung. Um die im Samandarin vorliegende Verknüpfung der Ringe D und E zu erreichen, mußten beide Reaktionen so verlaufen, daß die $-\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$ -Gruppe und die Hydroxygruppe in *cis*-Stellung zueinander und zwar beide β -ständig sind.

Die Reduktion der Carbonylgruppe wurde mit Natriumborhydrid in Methanol bei 0° durchgeführt. Daß diese Reduktion stereospezifisch verläuft, war zuvor durch

³⁾ G. STORK, R. TERRELL und J. SZMUSZKOVICZ, J. Amer. chem. Soc. 76, 2029 [1954].

⁴⁾ E. D. BERGMANN und R. IKAN, J. Amer. chem. Soc. 78, 1482 [1956].

⁵⁾ a) F. W. HEYL und M. E. HERR, J. Amer. chem. Soc. 75, 1918 [1953]; b) S. HÜNING, E. BENZING und E. LÜCKE, Chem. Ber. 90, 2833 [1957].

⁶⁾ a) P. KURATH und W. COLE, J. org. Chemistry 26, 1939 [1961]; b) M. S. NEWMAN, W. C. SAGAR und C. C. COCHRANE, ebenda 23, 1832 [1958].

⁷⁾ Da für die Umsetzungen nur kleine Substanzmengen zur Verfügung standen, wurden die jeweiligen Reaktionsprodukte nur papierchromatographisch bzw. IR-spektroskopisch untersucht und ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt. Das Endprodukt wurde in kristalliner Form isoliert.

einen Modellversuch, in dem Samandaron quantitativ zu Samandarin reduziert wurde, bewiesen worden. Im Samandarin ist, wie schon früher⁸⁾ gezeigt wurde, die Hydroxygruppe β -ständig. In gleicher Weise verläuft die Reduktion von *des-N*-Dimethyl-samandaron mit Natrium und Alkohol; auch hier entsteht ausschließlich *des-N*-Dimethyl-samandarin⁹⁾.

Diese Stereospezifität der Reduktion an C-16 hat offenbar die gleiche Ursache, wie sie für die entsprechende Reaktion an C-17 gefunden wurde. Wie L. F. FIESER zeigen konnte¹⁰⁾, tritt bei Reaktionen am C-17 der Steroide der neu eintretende Substituent stets von der α -Seite her an das Molekül heran. Ebenso lagert sich bei Hydrierungen der Wasserstoff von der gleichen Seite an; hierdurch erhält die funktionelle Gruppe die β -Stellung. FIESER führt diese Erscheinung auf eine „intraradiale Hinderung“ zurück.

Dies gilt jedoch offenbar nur bei einer *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D. Bei $13\alpha.14\alpha$ -Verknüpfung entstehen, wie St. ANDRÉ et al.¹¹⁾ fanden, die entsprechenden 17α -Verbindungen. Dies stellt jedoch kein Versagen der von FIESER aufgestellten Regel dar; vielmehr ist, wie Betrachtungen an Kalottenmodellen zeigen, die sterische Hinderung der Rückseite des Ringes D durch den Ring C im Falle der *cis*-Verknüpfung so groß, daß der Reaktionspartner nicht mehr von der Rückseite des Moleküls, sondern nur noch von vorne eintreten kann.

Bei der Reduktion der $\alpha.\beta$ -ungesättigten Säure IIa mit Natriumborhydrid wird die in Konjugation stehende $C=C$ -Doppelbindung nicht reduziert^{6,12)}, wie das IR-Spektrum beweist. Auch der Oxazolidinring wird hierbei nicht angegriffen, während er mit Lithiumaluminiumhydrid glatt gespalten wird^{13,14)}. Das Chromatogramm des rohen Reaktionsproduktes zeigt dementsprechend zwei Flecke ($R_F = 0.12$ und 0.27), die den IIa bzw. IIb entsprechenden Hydroxsäuren IIIa bzw. b mit jeweils β -ständiger Hydroxygruppe zukommen müssen.

Bei der katalytischen Hydrierung des Reduktionsproduktes mit PtO_2/H_2 in Essigsäure/verd. Salzsäure bei Raumtemperatur, bei der 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurde, wurde das Hydrierungsprodukt, in dem neben dem C-15-Isomeren die Samandaridinsäure (IV)¹⁵⁾ vorliegen mußte, nicht isoliert, sondern durch Kochen der vom Katalysator abgesaugten, mineralsauren Lösung sofort der Lactonring geschlossen. Das IR-Spektrum des rohen Reaktionsproduktes zeigte als einzige Carbonylbande die Absorption für γ -Lactone bei 1760/cm. Im Papierchromatogramm fanden sich wieder zwei Flecke, von denen der eine den gleichen R_F -Wert besitzt wie das Samandaridin (0.20), während der andere (0.34) einem Isomeren des Samandaridins (-CH₂-CO- an C-15 statt an C-17) zugeordnet werden muß. Aus dem erhaltenen

8) E. WÖLFEL, C. SCHÖPF, G. WEITZ und G. HABERMEHL, Chem. Ber. **94**, 2361 [1961].

9) C. SCHÖPF und W. BRAUN, Liebigs Ann. Chem. **514**, 129 [1934].

10) Experientia [Basel] **6**, 312 [1950].

11) A. F. ST. ANDRÉ, H. B. MACPHILLANY, J. A. NELSON, A. C. SHABICA und C. R. SCHOLZ, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5506 [1952].

12) N. G. GAYLORD, Reduction with Complex Metal Hydrides, Interscience Publishers, New York 1956.

13) C. SCHÖPF und D. KLEIN, Chem. Ber. **87**, 1638 [1954].

14) Die Reduktion von Samandaron zu Samandarin mit Natriumborhydrid in Methanol verläuft nur bei 0° glatt. Reduziert man bei 50°, so entstehen nach dem Chromatogramm neben Samandarin ($R_F = 0.42$) noch zwei weitere Substanzen von den R_F -Werten 0.25 bzw. 0.65. Offenbar wird bei der Reduktion bei höherer Temperatur auch der Oxazolidinring angegriffen, jedoch entsteht dabei kein Samandiol ($R_F = 0.74$), wie bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid.

15) C. SCHÖPF und K. KOCH, Liebigs Ann. Chem. **552**, 41 [1942].

Gemisch ließ sich das *Samandarin* durch Anreiben mit Äthanol kristallin abtrennen; es wurde durch das IR-Spektrum sowie durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt (287–288°) einwandfrei identifiziert. Aus der Mutterlauge konnte nach Zugabe von äther. Salzsäure, Eindampfen der Lösung und Umkristallisieren aus Wasser weiteres Samandarin als Hydrochlorid isoliert werden, das ebenfalls in Schmelzpunkt (338–340°), IR-Spektrum und optischem Drehwert ($[\alpha]_{D}^{24}: +13.8^{\circ}$) mit dem natürlichen Produkt ($[\alpha]_{D}^{24}: +14.1^{\circ}$) identisch war. Es gelang bisher jedoch nicht, auch die zweite Komponente des Gemisches in reiner Form zu isolieren.

Da die absolute Konfiguration des Samandarons nach seiner Rotationsdispersionskurve, die einen starken, negativen Cotton-Effekt bei 325 m μ zeigt, feststeht⁸⁾, ist mit dieser Partialsynthese nun auch die absolute Konfiguration des Samandaridins im Sinne der Formel V, d. h. im Sinne der absoluten Konfiguration der natürlichen Steroide bewiesen.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. C. SCHÖPF danke ich für die freundliche Unterstützung dieser Arbeit sowie die Überlassung des Ausgangsmaterials, das s. Z. mit Mitteln der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT beschafft worden war. Frl. U. DREHER danke ich für die Aufnahme der IR-Spektren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Papierchromatographie: Zur Papierchromatographie wurde Kieselgelpapier Nr. 289 der Fa. Schleicher & Schüll verwendet. Als Lösungsmittel diente ein Gemisch aus Cyclohexan/Diäthylamin im Verhältnis 9:1. Die Laufzeit der Chromatogramme betrug 1–2 Stdn. Dieses System ist gegen Temperaturschwankungen sehr unempfindlich; die R_f-Werte sind gut reproduzierbar. Zum Nachweis der Flecken wurde Dragendorffs Reagenz verwendet.

Reduktion von Samandaron (Ia) mit Natriumborhydrid bei 0° zu Samandarin (Ic): Zu der auf 0° gekühlten Lösung von 100 mg Samandaron-hydrochlorid in 10 ccm Methanol wurden 100 mg NaBH₄ in 2 ccm Wasser gegeben. Nach ca. 15 Min. war die Wasserstoffentwicklung zu Ende. Das Methanol wurde nun bis auf 3 ccm abdestilliert, der Rückstand mit 20 ccm Wasser versetzt und die Lösung ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Verjagen des Äthers verblieben 84 mg (95% d. Th.) einer farblosen, amorphen Substanz vom unscharfen Schmelzpunkt 170–178°, die den gleichen R_f-Wert wie Samandarin besaß (R_f = 0.42). Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser wurden 74 mg farblose Kristalle vom Schmp. 182 bis 183° erhalten; der Misch-Schmp. mit *Samandarin* ergab keine Depression.

Wurden dagegen 15 mg Samandaron-hydrochlorid in 3 ccm Methanol mit einer Lösung von 40 mg NaBH₄ in 1 ccm Wasser bei 50° reduziert und 30 Min. im Wasserbad bei dieser Temperatur gehalten, so hinterblieben nach der Aufarbeitung, die wie oben durchgeführt wurde, 13 mg einer farblosen amorphen Masse, deren Chromatogramm diesmal neben einem Fleck vom R_f-Wert des Samandarins (0.42) und einem kleinen Fleck vom R_f-Wert des Samandarons (0.55) noch zwei weitere Flecke von den R_f-Werten 0.25 und 0.65 zeigte. Es gelang nicht, aus dem Produkt eine Substanz in kristalliner Form abzutrennen.

Kondensation von N-Acetyl-samandaron (Ib) mit Glyoxylsäure: Zur Darstellung einer wäßrigen Glyoxylsäurelösung wurden 100 mg Natriumperjodat in 1 ccm Wasser unter Zusatz von 0.1 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und 75 mg Weinsäure in 1 ccm Wasser zugegeben. Nach 20 Min. bei Raumtemperatur wurden zu dieser Lösung 200 mg N Acetyl-samandaron in 10 ccm 60-proz. Methanol sowie 2 ccm einer 2.5 n NaOH gegeben und im Wasserbad 3 Stdn. auf 70° erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Methanols wurde die alkalische Lösung mit

Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterblieben 112 mg unverändertes *N*-Acetyl-samandaron. Sodann wurde die alkalische, die entstandenen Carbonsäuren enthaltende Lösung mit 2*n* HCl angesäuert, wobei ein schmieriger, farbloser Niederschlag entstand. Ausschütteln mit Essigester ergab 71 mg (30% d. Th.) einer schwach gelblichen, schaumig-amorphen Substanz, deren Papierchromatogramm zwei Flecken von den *R*_f-Werten 0.14 und 0.38 zeigte. IR-Spektrum des rohen Reaktionsproduktes: ν_{max} 3470/cm; 1730/cm; 1660/cm; 1630/cm.

Reduktion mit Natriumborhydrid: 65 mg des rohen Säuregemisches wurden in 5 ccm Methanol gelöst und bei 0° mit 150 mg NaBH₄ in 2 ccm Wasser versetzt. Nach dem Abklingen der ersten, offenbar durch die Carboxylgruppen bedingten, stürmischen Reaktion entwickelte sich noch ca. 20 Min. lang Wasserstoff. Danach wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und aus der stark alkalischen Lösung das Methanol im Wasserbad abdestilliert. Nach dem Ansäuern mit verd. Essigsäure auf pH 6 wurde mit Essigester ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren des getrockneten Essigesters wurden 54 mg einer farblosen, amorphen Substanz erhalten. Das IR-Spektrum (ν_{max} 3470—3300/cm; 1730/cm; 1630/cm) beweist die Reduktion der Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe, wie auch die Abspaltung der Acetylgruppe (Fehlen der Carbonamidbande bei 1660/cm). Das Papierchromatogramm zeigt zwei Flecke mit den *R*_f-Werten 0.12 und 0.27.

Katalytische Hydrierung und Ringschluß zum Samandarin (V): 50 mg des rohen Reduktionsproduktes wurden in 6 ccm 2*n* HCl und 3 ccm Eisessig gelöst und mit 5 mg nicht vorhydriertem PtO₂ unter H₂ geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme betrug 6 ccm (korrig.). Nach deren Beendigung wurde vom Katalysator abgesaugt und die Lösung nach Zugabe von weiteren 5 ccm 2*n* HCl 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde mit konz. Ammoniak auf pH 9 gebracht und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Verjagen des Äthers verblieben 41 mg einer fast farblosen, schaumig-amorphen Masse, aus der beim Anreiben mit 96-proz. Äthanol 5 mg *Samandarin* rein erhalten wurden (Schmp. und Misch-Schmp. 287—288°). Zur alkoholischen Mutterlauge wurde 1 ccm äther. HCl gegeben und auf dem Wasserbad eingedampft. Der hellbraune ölige Rückstand wurde aus Wasser umkristallisiert, wobei 6 mg einer ungelöst bleibenden amorphen, flockigen Substanz abfiltriert wurden. Beim Abkühlen schieden sich 7 mg *Samandarin-hydrochlorid* vom Schmp. 338—340° (Lit.¹⁵: 343°) ab. Es gelang nicht, den beim Eindunsten der Mutterlauge im Exsikkator erhaltenen, farblosen, kristallinen Rückstand (Schmp. 264—269°) weiter aufzutrennen.

Optischer Drehwert des Samandarin-hydrochlorids: Die optischen Drehwerte wurden mit einem lichtelektrischen Präzisionspolarimeter der Fa. C. Zeiss Oberkochen gemessen.

4.34 mg synthet. Samandarin-hydrochlorid wurden in 2 ccm Wasser gelöst. Der abgelesene Wert betrug bei einer Schichtlänge von 1 dm $\alpha_{578}^{24^\circ}$: 0.030° ($\pm 0.005^\circ$). Daraus errechnet sich $[\alpha]_{578}^{24^\circ}$: +13.8°. Für das natürliche Samandarin-hydrochlorid ergab sich mit 17.8 mg/5 ccm Wasser und 1 dm $\alpha_{578}^{21^\circ}$: 0.050° und daraus $[\alpha]_{578}^{24^\circ}$: +14.1°.