

Synthese ungewöhnlicher überbrückter Steroidalkaloide durch iminiuminduzierte 1,5-Wanderung eines benzyischen Hybrids**

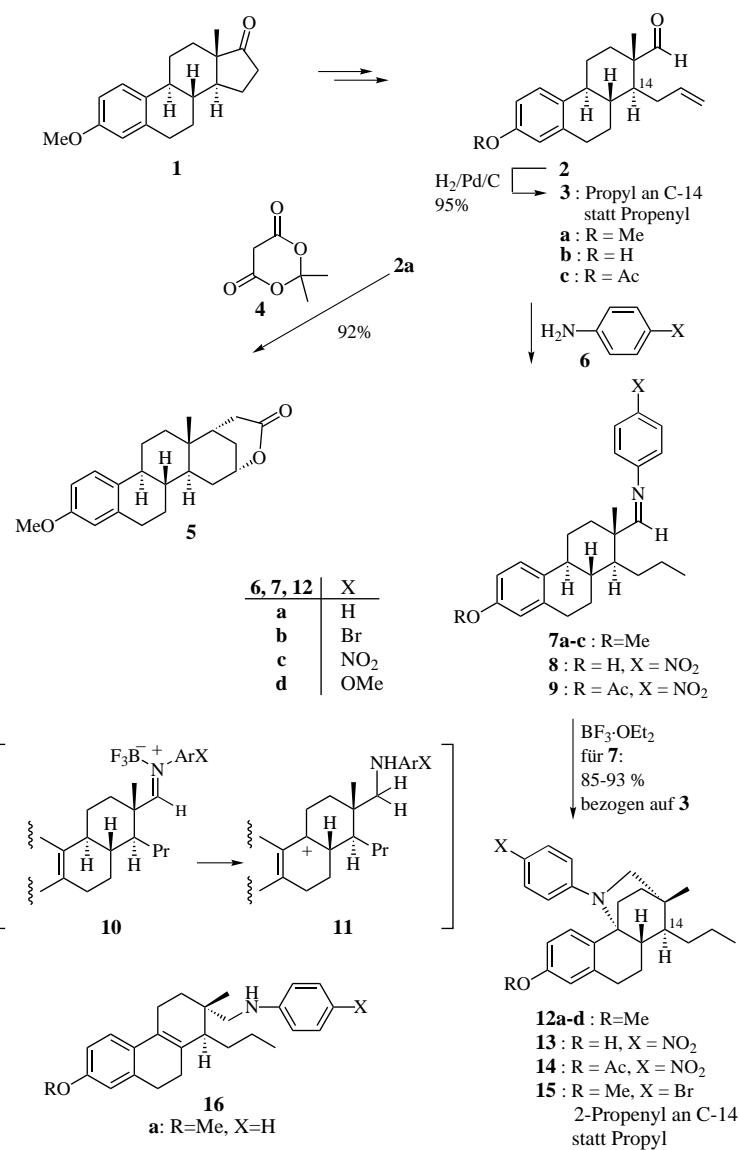
János Wölfling, Éva Frank, Gyula Schneider* und Lutz F. Tietze*

Professor Armin de Meijere
zum 60. Geburtstag gewidmet

Ein Hauptprinzip der organischen Synthese ist die Verdrängung einer geeigneten Abgangsgruppe oder die Substitution eines Wasserstoffatoms als Proton in α -Stellung zu einer elektronenziehenden Gruppe. Daneben sind auch einige Beispiele für intramolekulare freie Radikalreaktionen an nichtaktivierten C-H-Bindungen, wie die Barton-Reaktion,^[1] bekannt. Hingegen ist ein kationischer Angriff auf eine C-H-Bindung verbunden mit einer Hydridwanderung eher ungewöhnlich. Wir beschreiben hier die Reaktion des Iminiumions eines primären Amins an einem Steroidgerüst zu den neuen, ungewöhnlichen überbrückten Steroidalkaloiden **12–14**; die Reaktion verläuft vermutlich über eine 1,5-Hydridwanderung aus einer benzyischen Position zum Iminiumion unter Bildung eines Carbokations, das mit dem entstandenen sekundären Amin reagiert.

Vor kurzem haben wir die Synthese des D-Homosteroids **5** durch eine Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion^[2] von Meldrum-Säure **4** mit dem Steroidderivat **2a**^[3] entwickelt; das Steroid wurde in vier Stufen aus Estron-3-methyl-ether **1** hergestellt.^[4] Bei dieser Reaktionsfolge entsteht als Zwischenprodukt ein 1-Oxa-1,3-butadien. Auf ähnliche Weise können durch Kondensation von **2** mit Anilinderivaten 2-Aza-1,3-butadiene synthetisiert werden, die dann ihrerseits ebenfalls eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion eingehen.^[2, 5] Ein vollständig anderer Reaktionsweg dominiert jedoch, wenn der Aldehyd **3a** verwendet wird, der aus **2a** durch Hydrierung der Propenylseitenkette zugänglich ist. Die Reaktion von **3a** mit Anilin **6a** und seinen Derivaten **6b** und **6c**, die eine elektronenziehende Gruppe in *para*-Stellung tragen, lieferte die Imine **7a–c**, die recht instabil und schwierig zu isolieren sind. Ganz unerwartet entstanden dann bei

Umsetzung von ungereinigtem **7a–c** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in Dichlormethan die neuen nichtnatürlichen überbrückten Steroidalkaloide **12a**, **12b** und **12c** diastereomerenrein in über 80% Ausbeute. Die Reaktionssequenz kann auch effizienter als Dominoprozeß^[6] durch Herstellung der Imine *in situ* durchgeführt werden, wobei **12a–c** in 85–93% Ausbeute entstehen. Analog haben wir aus **6c** und **3b** bzw.



[*] Prof. Dr. G. Schneider, Dr. J. Wölfling, Dipl.-Chem. É. Frank
Institut für Organische Chemie der József Attila Universität
Dóm tér 8., H-6720 Szeged (Ungarn)
Fax: (+36) 62-454276
E-mail: schneider@chem.u-szeged.hu

Prof. Dr. L. F. Tietze
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
Fax: (+49) 551-399476
E-mail: ltietze@gwdg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 416), durch OTKA-Stipendien (T016122 und F016119), vom Fonds der Chemischen Industrie sowie durch das deutsch-ungarische Programm zur wissenschaftlich-technologischen Zusammenarbeit (UNG-061-96) gefördert.

3c auch die Imine **8** und **9** synthetisiert, die an C-3 des Steroidgerüsts eine Hydroxy- bzw. eine Acetoxygruppe tragen, und mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ behandelt. Im Falle von **8** entstand innerhalb von 6 h bei Raumtemperatur **13** in 63% Ausbeute sowie in geringer Menge die ungesättigte Verbindung vom Typ **16**, während im Falle von **9** nach 24 h Reaktionszeit nur 16% des gewünschten Produktes **14** und 56% Ausgangsverbindung isoliert wurden; eine Verbindung vom Typ **16** wurde bei der Umsetzung von **9** nicht gefunden. Für die Umsetzung von **3a** und **6c** haben wir auch andere Lewis und Brønstedt-Säuren wie AlCl_3 , SnCl_4 , SnMe_2Cl_2 , TiCl_4 , $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$, $p\text{-TsOH}$ und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat bei

Raumtemperatur (24–48 h) verwendet; die Ausbeuten waren allerdings viel niedriger und die Umsetzungen weniger einheitlich als bei den Reaktionen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Entweder trat überhaupt keine Reaktion ein wie bei Verwendung von SnMe_2Cl_2 , oder das ungesättigte Derivat **16** war die Hauptkomponente, die in einer Folgereaktion aus **12c** durch Eliminierung der Aminofunktion entsteht. So entstand bei der Umsetzung von **12a** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ bei Raumtemperatur in 24 h **16a** in 85% Ausbeute. Die Strukturen der azacyclischen Steroide **12a–d**, **13** und **14** wurden mit NMR-Spektroskopie,^[7] basierend auf einer Röntgenstrukturanalyse von **15**,^[8] bestimmt.

Wir nehmen an, daß während der Reaktion der Imine **7a–c**, **8** und **9** mit der Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zunächst ein Iminiumion **10** gebildet wird, das durch eine 1,5-Hydridwanderung zu **11** mit einer sekundären Aminogruppe und einem carbokationischen Zentrum führt. Eine 1,2- oder 1,3-Hydridwanderung wurden nicht beobachtet; dies war wegen der höheren Aktivierungsenergie dieser Umlagerungen auch zu erwarten. Die Addition der Aminogruppe an das carbokationische Zentrum in **11** führt dann zu **12a–c**, **13** oder **14**. Der vorgeschlagene Mechanismus stimmt gut mit der niedrigeren Reaktivität von **9** im Vergleich zu der von **7** und **8** überein; so kann diese zwanglos durch die verminderte Stabilisierung des zwischenzeitlich gebildeten Benzylkations **11** erklärt werden. Dies wiederum ist in Einklang mit dem Befund, daß die *p*-Methoxybenzylgruppe, die als Schutzgruppe benutzt wird,^[9] einfach durch oxidative Hydridübertragung mit Cerammoniumnitrat (CAN) oder anderen Oxi-dationsmitteln entfernt werden kann, während eine Benzylgruppe ohne elektronenschiebende Substituenten diese Reaktion nicht durchläuft.

Wir gehen nach bestem Wissen davon aus, daß der beschriebene Dominoprozeß ein neuer Typ von Transformation ist, auch wenn die gegenläufige Reaktion, die Bildung eines Iminiumions aus einem Amin und einem Carbokation, ein bekannter Prozeß ist.^[10] Außerdem wurden auch bereits Beispiele für die formale Insertion eines Iminiumions, das sich von einem Oxim ableitet, in eine passend angeordnete C-H-Bindung beschrieben.^[11] Nach der Elektrophilie-Skala von Mayr und Ofial^[12] ähnelt das Iminiumion **10** dem Tropylium-kation und dem Phenyldiazoniumion. Daher überrascht es nicht, daß Iminiumionen aus **3a** und Anilinderivaten wie **6d**, die eine Elektronendonorgruppe in *para*-Position tragen, die entsprechenden Steroidalkaloide wie **12d** in nur 2% Ausbeute gaben. Reaktionen von **3a** mit *ortho*-substituierten Anilinen führten überhaupt nicht zu den gewünschten Produkten, vermutlich aufgrund sterischer Hinderung.

Experimentelles

12a: Eine Mischung aus 298 mg **3a** (1 mmol), 0.9 mL frisch destilliertem Anilin (1 mmol) und 150 mg 4-Å-Molekularsieb wurde in 10 mL Dichlormethan 4 h bei 40 °C unter Argon gerührt. Nach Filtration wurden langsam 0.15 mL (0.5 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in 1 mL Dichlormethan bei Raumtemperatur zugegeben, und es wurde noch 12 h gerührt. Nach Zugabe von weiteren 0.15 mL $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.5 mmol) in 1 mL Dichlormethan und Röhren bis zur vollständigen Reaktion (DC-Kontrolle), wurde die Umsetzung durch Zugabe von 30 mL eiskalter 1N NaOH abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit 3 × 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und chromatographischer Reinigung des Produktes (Kieselgel, *tert*-Butylmethylether/Petrolether, 1/4) fielen 319 mg (85%) **12a** an.

Eingegangen am 30. März,
ergänzte Fassung am 10. September 1998 [Z11662]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 200–201

Stichwörter: Alkaloide • Dominoreaktionen • Iminium-Ionen • Steroide • Umlagerungen

- [1] D. H. R. Barton, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*, 1–15.
- [2] Übersichtsartikel: a) L. F. Tietze, G. Ketschau, J. A. Gewert, A. Schuffenhauer, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 19–62; b) L. F. Tietze, G. Ketschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1–101.
- [3] G. Schneider, S. Bottka, L. Hackler, J. Wölfling, P. Sohár, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 263–267.
- [4] L. F. Tietze, J. Wölfling, G. Schneider, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 591.
- [5] J. Wölfling, É. Frank, G. Schneider, M. T. Bes, L. F. Tietze, *Synlett* **1998**, 1205–1206.
- [6] Übersichtsartikel: a) L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1997**, *45*, 1181; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 139–148; c) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–169; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163.
- [7] **12a:** Schmp. 61–63 °C; $[\alpha]_D^{20} = +373.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, 16a-H₃), 0.93 (s, 3 H, 18-H₃), 1.10–1.95 (m, 11 H), 2.52 (m, 1 H), 2.85 (m, 2 H, 6-H₂), 2.94 (dd, 1 H, $J = 9.4$ Hz, $J = 2.8$ Hz, N-CH_{2,ax}), 3.52 (d, 1 H, $J = 9.4$ Hz, N-CH_{2,eq}), 3.75 (s, 3 H, 3-OMe), 6.31 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, 2'- und 6'-H), 6.52 (m, 2 H, 2- und 4'-H), 6.64 (d, 1 H, $J = 2.6$ Hz, 4-H), 6.86 (m, 3 H, 1-, 3'- und 5'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.9$ (C-16a), 22.3, 23.7 (C-18), 26.3, 28.6, 30.5, 33.4, 34.3, 35.0, 46.5 (C-14), 48.8 (C-8), 55.1 (3-OMe), 57.7 (C-9), 61.5 (N-CH₂), 111.8 (C-2), 113.2 (C-4), 116.9 (C-4'), 118.2 (2C, C-2' und C-6'), 127.6 (2C, C-3' und C-5'), 129.9 (C-1), 131.7 (C-10), 138.8 (C-5), 149.1 (C-1'), 158.1 (C-3). – **12b:** Schmp. 127–129 °C; $[\alpha]_D^{20} = +307.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3). – **12c:** Öl; $[\alpha]_D^{20} = +610.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3). – **12d:** Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-102885“ beim Cambridge Crystallographic Data Center hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [9] a) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **1994**; b) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, Toronto, **1991**.
- [10] a) S. Laschat, *Liebigs Ann.* **1997**, 1–11; b) C. H. Heathcock, M. M. Hansen, R. B. Ruggeri, J. C. Kath, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2544–2553.
- [11] a) G. Neef, G. Michl, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5071–5072; b) „Nitrenium Cations“: P. T. Lansbury in *Nitrenes* (Hrsg.: W. Lowowski), Interscience, New York, **1970**, S. 404–419.
- [12] H. Mayr, A. R. Ofial, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3503–3506.