

GÜNTHER DREFAHL, KURT PONSOLD und HANS SCHICK

Synthese von Cyanmethylen- und Alkoxy-carbonylmethylen-steroiden

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena
(Eingegangen am 2. März 1964)

Die Synthese von Cyanmethylen- bzw. Alkoxy-carbonylmethylen-steroiden durch Carbonylolefinierungen mit Cyanmethan- bzw. Alkoxy-carbonylmethan-phosphorsäure-dialkylestern wird beschrieben.

Die Veröffentlichung von A. K. BOSE und R. T. DAHILL¹⁾ über die Synthese von Äthoxycarbonylmethylen-steroiden aus Steroidketonen und Äthoxycarbonylmethan-phosphorsäure-diäthylester veranlaßt uns, einen Teil unserer Untersuchungen zum Aufbau der Dioxyacetonseitenkette der Nebennierenrindenhormone mitzuteilen.

In Übereinstimmung mit A. K. BOSE und R. T. DAHILL¹⁾ fanden wir, daß sich Cholestanon-(3) mit Äthoxycarbonylmethan-phosphorsäure-diäthylester²⁾ und Natriummethylat in Dimethylformamid bei 60° quantitativ zu 3-Äthoxycarbonylmethylen-cholestan umsetzt, während 3 β -Hydroxy-cholestanon-(6), 3 β -Hydroxy- Δ^5 -androstanon-(17) und 3 β -Hydroxy-5 α -androstanon-(17) unter den gleichen Bedingungen nicht reagieren.

Das Versagen der Reaktion bei den 6- und 17-Ketonen ist sicher auf die größere sterische Behinderung dieser Carbonylgruppen zurückzuführen. Aber auch mit dem weniger voluminösen Methoxycarbonylmethan-phosphorsäure-dimethylester gibt unter diesen Bedingungen nur Cholestanon-(3) in quantitativer Ausbeute 3-Methoxy-carbonylmethylen-cholestan.

Bessere Ergebnisse erwarteten wir bei der Umsetzung von Steroidketonen mit Cyanmethan-phosphorsäure-dimethylester bzw. -diäthylester³⁾, denn die Raumbeanspruchung dieser PO-aktivierten Olefinierungsreagenzien⁴⁾ ist wesentlich geringer, als die der vorgenannten.

In der Tat ergeben Cholestanon-(3) und 3 β -Hydroxy-cholestanon-(6) in guter Ausbeute 3-Cyanmethylen-cholestan bzw. 6-Cyanmethylen-cholestanol-(3 β).

3 β -Hydroxy- Δ^5 -androstanon-(17) und 3 β -Hydroxy-5 α -androstanon-(17) reagieren jeweils in etwa 30-proz. Ausbeute zu den entsprechenden 17-Cyanmethylen-steroiden. Unumgesetztes Keton kann mit GIRARDS-Reagenz P⁵⁾ abgetrennt werden. Die Acetylierung der Cyanmethylen-steroiden, die freie 3 β -Hydroxygruppen enthalten, mit Acetanhydrid in Pyridin führt zu den entsprechenden 3 β -Acetoxy-Verbindungen. Werden 3 β -Acetoxy-steroidketone in die Reaktion eingesetzt, so werden die Acetoxygruppen verseift.

1) Tetrahedron Letters [London] 1963, 959.

2) P. NYLÉN, Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 1023 [1924].

3) W. STILZ und H. POMMER, Dtsch. Bundes-Pat. 1 108 208; C. A. 56, 11 422 e [1962].

4) L. HORNER, W. KLINK und H. HOFFMANN, Chem. Ber. 96, 3133 [1963].

5) R. K. CALLOW und P. N. MASSY-BERESFORD, J. chem. Soc. [London] 1957, 4486.

17-Cyanmethylen- Δ^5 -androst-3 β und das dazugehörige Acetat wurden bereits auf anderem Wege dargestellt^{6,7)}. Sowohl V. PETROW und Mitarbb. als auch G. STOECK und Mitarbb. kondensierten 3 β -Hydroxy- Δ^5 -androst-17 mit Cyanessigsäure-äthylester zu 3 β -Hydroxy-20-cyan- Δ^5 -17(20)-pregnadiensäure-(21)-äthylester, der durch thermische Decarboxylierung in 17-Cyanmethylen- Δ^5 -androst-3 β umgewandelt wurde.

Die Diskrepanz zwischen den von uns gefundenen Schmelzpunkten und Drehwerten und den Werten aus der Literatur veranlaßt uns, 3-Cyanmethylen-cholestan, 6-Cyanmethylen-cholestanol-(3 β)-acetat und 17-Cyanmethylen-5 α -androst-3 β)-acetat mit Kaliumpermanganat in Aceton abzubauen⁶⁾. Dieser oxydative Abbau führt zu den Ausgangsketonen zurück und bestätigt damit, sowohl bei 3- und 6- als auch bei 17-Cyanmethylen-steroiden, die angenommene Stellung der Seitenkette im Steroidringsystem.

Die Struktur der angeführten Verbindungen wurde weiterhin durch Elementaranalyse und IR-Spektren gesichert. Alle beschriebenen Cyanmethylen-Verbindungen weisen im IR-Spektrum eine starke Absorptionsbande bei 2215/cm auf, charakteristisch für α,β -ungesättigte Nitrile⁸⁾.

Die Diskrepanz der physikalischen Konstanten beim 17-Cyanmethylen- Δ^5 -androst-3 β und dem zugehörigen Acetat wird auf die *cis-trans*-Isomerie der 17(20)-Doppelbindung zurückgeführt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Alle Drehwerte wurden in Chloroform ($c = 1$) gemessen, Meßgenauigkeit $\pm 3^\circ$. Die IR-Spektren wurden in Nujol aufgenommen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für den Aufbau der Cyanmethylen-Seitenkette: 1 mMol Steroidketon, gelöst in 5 ccm Dimethylformamid, wird mit 5 mMol Cyanmethan-phosphonsäuredimethyl- oder -diäthylester und der Lösung von 5 mg-Atom Natrium in 2 ccm Methanol 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Dann setzt man 50 ccm Phosphatpuffer pH 7 zu, extrahiert 3mal mit Äther, wäscht mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Umkristallisation nach eventuell vorangegangener Abtrennung unumgesetzten Ketons mit Girards-Reagenz P⁵⁾ und Säulen- oder präparative Dünnschichtchromatographie führt zu den Cyanmethylensteroiden.

Nach dieser Vorschrift wurden hergestellt:

3-Cyanmethylen-cholestan: Nach Abdampfen des Äthers bleibt ein Öl zurück, das an Aluminiumoxid (Benzol) chromatographiert und aus Äther unter Zusatz von Methanol umkristallisiert wird. Ausb. 90% d. Th., Schmp. 82–84°; $[\alpha]_D^{20}$: +20°.

C₂₉H₄₇N (409.7) Ber. C 85.02 H 11.56 N 3.42 Gef. C 85.11 H 11.61 N 3.69

6-Cyanmethylen-5 α -cholestanol-(3 β): Das Rohprodukt wird mit Girards-Reagenz P⁵⁾ vom Ausgangsmaterial befreit, an Aluminiumoxid in Chloroform chromatographiert und aus Aceton unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Ausb. 70% d. Th.; Schmp. 110–112°; $[\alpha]_D^{20}$: –36°.

C₂₉H₄₇NO (425.7) Ber. C 81.83 H 11.13 N 3.29 Gef. C 81.54 H 11.04 N 3.32

⁶⁾ G. STOECK, H. VOIGT und H. STEIN, *Naturwissenschaften* **39**, 327 [1952].

⁷⁾ D. K. PATEL, V. PETROW, R. ROYER und I. A. STUART-WEBB, *J. chem. Soc. [London]* **1952**, 161.

⁸⁾ R. E. KITSON und N. E. GRIFFITH, *Analytic. Chem.* **24**, 334 [1952].

Acetat: 200 mg des *Alkohols* werden mit 2 ccm Pyridin und 2 ccm *Acetanhydrid* acetyliert. Die Aufarbeitung nach 12 Stdn. liefert ein Öl, das aus Methanol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert wird. Ausb. 80% d. Th.; Schmp. 78–80°; $[\alpha]_D^{20}$: –53°.

$C_{31}H_{49}NO_2$ (467.7) Ber. C 79.61 H 10.55 N 3.00 Gef. C 79.90 H 10.84 N 3.22

17-Cyanmethylen- Δ^5 -androstenol-(3 β): Das Rohprodukt wird durch Behandlung mit Girards-Reagenz P⁵) vom Ausgangsmaterial befreit, an Aluminiumoxid (Chloroform) chromatographiert und aus Methylenchlorid unter Zusatz von Hexan umkristallisiert. Ausb. 30% d. Th.; Schmp. 174–176° (Lit.^{6, 7}): 144–146°; $[\alpha]_D^{17}$: –97°.

$C_{21}H_{29}NO$ (311.5) Ber. C 80.98 H 9.39 N 4.50 Gef. C 81.04 H 9.41 N 4.71

Acetat: 200 mg des *Alkohols* werden in 2 ccm Pyridin und 2 ccm *Acetanhydrid* 12 Stdn. bei Raumtemp. acetyliert. Das Rohprodukt kann durch Umkristallisieren aus Methanol/Methylenchlorid rein erhalten werden. Ausb. 80% d. Th.; Schmp. 231–233°; $[\alpha]_D^{18}$: –93° (Lit.⁷): 176–178°; $[\alpha]_D^{22}$: –71.5°.

$C_{23}H_{31}NO_2$ (353.5) Ber. C 78.15 H 8.84 N 3.96 Gef. C 77.89 H 8.79 N 4.20

17-Cyanmethylen-5 α -androstanol-(3 β): Das Rohprodukt wird mit Girards-Reagenz P⁵) vom Ausgangsmaterial getrennt, durch präparative Dünnschichtchromatographie an Aluminiumoxid (Chloroform) gereinigt und aus Methanol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Ausb. 30% d. Th.; Schmp. 169–171°; $[\alpha]_D^{19}$: –2°.

$C_{21}H_{31}NO$ (313.5) Ber. C 80.46 H 9.97 N 4.47 Gef. C 80.75 H 10.13 N 4.35

Acetat: 200 mg des *Alkohols* werden mit 2 ccm Pyridin und 2 ccm *Acetanhydrid* acetyliert. Nach 12 Stdn. wird aufgearbeitet und das Rohprodukt aus Methanol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Ausb. 80% d. Th.; Schmp. 176–178°; $[\alpha]_D^{19}$: +1°.

$C_{23}H_{33}NO_2$ (355.5) Ber. C 77.71 H 9.36 N 3.94 Gef. C 77.52 H 9.56 N 4.15

3-Methoxycarbonylmethylen-cholestan wird analog zu 3-Cyanmethylen-cholestan aus *Cholestanon-(3)* und *Methoxycarbonylmethan-phosphonsäure-dimethylester* anstelle von Cyanmethan-phosphonsäure-dimethylester dargestellt. Das Rohprodukt wird dünnschichtchromatographisch an Aluminiumoxid (Benzol) gereinigt und aus Äther unter Zusatz von Methanol umkristallisiert. Ausb. 90% d. Th.; Schmp. 87–89°; $[\alpha]_D^{19}$: +23°.

$C_{30}H_{50}O_2$ (442.7) Ber. C 81.39 H 11.38 Gef. C 81.64 H 11.51

Allgemeine Arbeitsvorschrift für den oxydativen Abbau der Cyanmethylen-Seitenkette: 50 mg 6-Cyanmethylen-cholestanol-(3 β)-acetat werden, in 5 ccm absol. Aceton gelöst, nach Zusatz von 50 mg Kaliumpermanganat und 50 mg wasserfreiem Natriumcarbonat 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von Äther wird filtriert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie an Aluminiumoxid gereinigt und durch Vergleich der R_f -Werte und der IR-Spektren mit 3 β -Hydroxy-cholestanon-(6)-acetat identifiziert.

Der Abbau des 3-Cyanmethylen-cholestans und 17-Cyanmethylen-5 α -androstanol-(3 β)-acetats erfolgt analog.