

Gerhard Lehmann, Hans Schick, Bernhard Lücke und Günter Hilgetag

A-Nor-1-thia-3-aza-sterioide

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 1. September 1967)

Die Synthese von A-Nor-1-thia-3-aza-östran-Derivaten durch Umsetzung von 7-Oxo-4.5.6.7-tetrahydro-benzothiazolen mit Vinylmagnesiumbromid und anschließende Kondensation mit 2-Methyl-cyclopentandion-(1.3) wird beschrieben.

Aus pharmakologischem Interesse wurden in den letzten Jahren zahlreiche mit einem Thiazolring kondensierte Steroide dargestellt¹⁾. Im Rahmen unserer Arbeiten²⁾ über die Totalsynthese stickstoffhaltiger Steroidringsysteme interessierten Verbindungen, bei denen eine Thiazol-Gruppierung den Ring A des Steroidgerüsts bildet.

Die Synthese eines derartigen A-Nor-1-thia-3-aza-östran-Ringsystems begannen wir mit dem Aufbau der Ringe AB. Nach dem Prinzip der Hantzschschen Thiazolsynthese erhielten wir durch Kondensation von 2-Brom-cyclohexandion-(1.3) mit den Thiocarbonamiden **1a**–**c** die 2-substituierten 7-Oxo-4.5.6.7-tetrahydro-benzothiazole **2a**–**c**³⁾. Die Einführung der C-Atome 11 und 12 des künftigen Ringes C (Steroid-Ringbezeichnung) gelang durch Umsetzung der Thiazole **2a**–**c** mit Vinylmagnesiumbromid zu den entsprechenden 2-substituierten 7-Hydroxy-7-vinyl-4.5.6.7-tetrahydro-benzothiazolen **3a**–**c**.

Zur Angliederung des Ringes D⁴⁾ wurde das Vinylcarbinol **3a** in Gegenwart katalytischer Mengen von Trimethylbenzylammoniumhydroxid (Triton B) mit 2-Methyl-cyclopentandion-(1.3) zum Seco-steroid **4a** kondensiert. Der Verlauf dieser Reaktion war jedoch unbefriedigend; da verschiedene Nebenprodukte gebildet wurden, betrug die Ausbeute nur knapp 40%.

Wesentlich bessere Ergebnisse konnten nach einer von Kuo, Taub und Wendler⁵⁾ angegebenen Methode erhalten werden. Hierzu setzten wir die Vinylcarbinole **3a**–**c** zunächst mit Thioharnstoff und Essigsäure zu den Isothiuroniumacetaten **5a**–**c** um. Als kristalline Salze lassen sich diese Verbindungen durch Waschen mit Äther von allen Verunreinigungen leicht befreien. Sie kondensieren in wäßrigem Medium glatt

¹⁾ Literaturzusammenstellung: F. Hodosan und A. Balogh, Rev. Roumaine Chim. **11**, 383 (1966), C. A. **65**, 7233 (1966).

²⁾ G. Lehmann, H. Wehlan und G. Hilgetag, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 123; Chem. Ber. **100**, 2967 (1967).

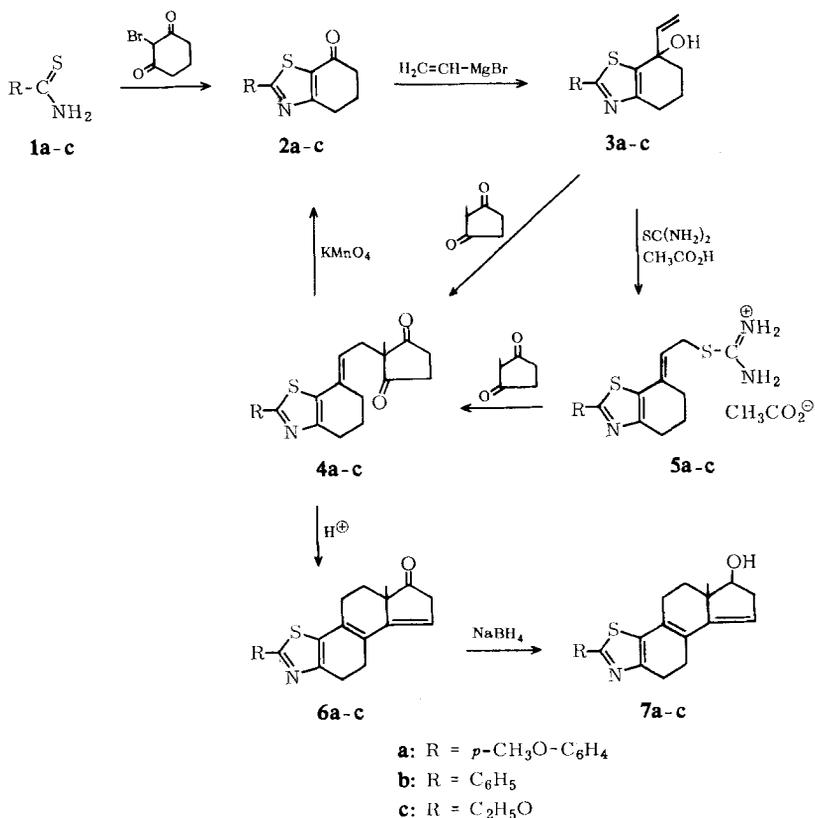
³⁾ G. Lehmann, B. Lücke, H. Schick und G. Hilgetag, Z. Chem. **7**, 422 (1967).

⁴⁾ A. V. Zakharychev, D. R. Lagidze und S. N. Ananchenko, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 803.

⁵⁾ C. H. Kuo, D. Taub und N. L. Wendler, Angew. Chem. **77**, 1142 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 1083 (1965); Chem. and Ind. **1966**, 1430.

und in hohen Ausbeuten mit 2-Methyl-cyclopentandion-(1.3) zu den reinen Secosteroiden **4a-c**. Die Lage der 9(11)-Doppelbindung (Steroid-Ringbezeichnung) wurde durch Permanganat-Abbau von **4b** zu **2b** bewiesen, nachdem vorher sichergestellt wurde, daß unter alkalischen Bedingungen keine Doppelbindungsumlagerung eintritt.

Die Cyclisierung der Seco-Verbindungen **4a-c** zu den Ketosteroiden **6a-c** gelang durch Kochen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol oder Toluol. Reduktion der Ketone mit Natriumborhydrid lieferte die entsprechenden 17 β -Alkohole **7a-c**.



Versuche zur Umwandlung des 17 β -Alkohols **7c** in A-Nor-1-thia-3-aza-östron und A-Nor-1-thia-3-aza-equilenin sind im Gange.

Herrn *B. Blankenburg* danken wir für geschickte experimentelle Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Heitzschmikroskop nach Boëtius bestimmt und sind korrigiert.

Die UV-Spektren (in Methanol, soweit nichts anderes angegeben) wurden mit dem selbstregistrierenden Spektralphotometer Unicam SP 700 aufgenommen, die NMR-Spektren mit dem Gerät Varian A 60 mit Tetramethylsilan als innerem Standard.

7-Hydroxy-7-vinyl-4.5.6.7-tetrahydro-benzothiazole **3a** – c

Allgemeine Vorschrift: Durch Zutropfen von verflüssigtem *Vinylbromid*⁶⁾ zu einem auf 45–55° gehaltenen Gemisch von 12.2 g (0.5 g-Atom) *Magnesium*-Spänen und 150 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wird unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit eine *Vinylmagnesiumbromid*-Lösung bereitet. Nach Abkühlen auf –10 bis –20° gibt man unter Rühren 0.1 Mol eines der *7-Oxo-4.5.6.7-tetrahydro-benzothiazole 2a* – c³⁾ in 100 ccm Tetrahydrofuran dazu und läßt innerhalb von 1 Stde. auf Raumtemp. kommen. Dann erwärmt man bei **3a** und **3b** 3 Stdn., bei **3c** 1 Stde. auf 45°, kühlt ab, gießt auf 400 g Eis und 64 g *Ammoniumchlorid* und extrahiert viermal mit je 100 ccm Äther. Der Ätherextrakt wird dreimal mit je 50 ccm Wasser gewaschen und dann über *Magnesiumsulfat* getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers i. Vak. bei 30° erhält man die *Vinylcarbinole 3a* – c als Öle, die ohne Reinigung sofort weiterverarbeitet werden.

7-Hydroxy-7-vinyl-2-phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-benzothiazol (3b): Das nach der allgemeinen Vorschrift erhaltene Öl wird nach präparativer Dünnschichtchromatographie an Aluminiumoxid (Chloroform) als farblose, kristalline Verbindung erhalten. Schmp. 84–87° (Petroläther).

IR (Film): 3350 (OH), 990 und 922/cm (CH=CH₂).

C₁₅H₁₅NOS (257.3) Ber. C 70.01 H 5.88 S 12.42 Gef. C 69.68 H 5.91 S 12.45

S-[2-{2-(p-Methoxy-phenyl)-4.5.6.7-tetrahydro-benzothiazolylden-(7)}-äthyl]-isothiuroniumacetat (5a): Das aus 25.9 g (0.1 Mol) **2a** durch Grignard-Reaktion erhaltene *Vinylcarbinol 3a* versetzt man unter Rühren und Eiskühlung mit 7.6 g (0.1 Mol) fein pulverisiertem *Thioharnstoff* und 22.8 ccm *Eisessig*, läßt nach 30 Min. auf Raumtemp. kommen und rührt weitere 7–8 Stdn. Der Thioharnstoff geht im Laufe der Reaktion in Lösung, während gegen Ende der Reaktionszeit das *Isothiuroniumacetat* auskristallisiert. Nach Zugabe von 250 ccm Äther wird das Salz abgesaugt und gründlich mit Äther gewaschen. Die schwach gelbliche, kristalline Verbindung ist für weitere Umsetzungen genügend rein. Ausb. 30.4 g (75%, bez. auf **2a**). Zur Analyse wurde das Salz in Eisessig gelöst und mit Äther gefällt. Schmp. 135–138°.

UV: λ_{max} 211, 241 und 328 nm (log ε 4.38, 4.29 und 4.28).

C₁₇H₂₀N₃OS₂CH₃CO₂ (405.5) Ber. C 56.27 H 5.72 S 15.82
Gef. C 56.43 H 5.62 S 15.32

S-[2-(2-Phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-benzothiazolylden-(7))-äthyl]-isothiuroniumacetat (5b): Analog **5a** aus dem *Vinylcarbinol 3b*. Ausb. 26.3 g (70%, bez. auf **2b**) fast farblose Kristalle. Zur Analyse wurde aus Eisessig mit Äther gefällt. Schmp. 159–162°.

UV: λ_{max} 208 und 340 nm (log ε 4.37 und 4.32).

C₁₆H₁₈N₃S₂CH₃CO₂ (375.5) Ber. C 57.57 H 5.64 S 17.08
Gef. C 57.27 H 6.03 S 16.58

S-[2-(2-Äthoxy-4.5.6.7-tetrahydro-benzothiazolylden-(7))-äthyl]-isothiuroniumacetat (5c): Das durch Grignard-Reaktion von 19.7 g (0.1 Mol) **2c** erhaltene rohe *Vinylcarbinol 3c* wird

⁶⁾ P. N. Kogerman, J. Amer. chem. Soc. **52**, 5060 (1930).

in 40 ccm Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 7,6 g (0.1 Mol) fein pulverisiertem *Thioharnstoff*, 10 ccm Wasser und 12,0 g (0.2 Mol) *Essigsäure* läßt man die Lösung über Nacht stehen und gießt sie dann in 500 ccm Äther. Das kristallin ausfallende, orangefarbene *Isothiuroniumacetat* wird abgesaugt und mit Äther gründlich gewaschen. Es wird ohne weitere Reinigung sofort zur weiteren Umsetzung verwendet. Ausb. 17,2 g (50%, bez. auf **2c**). Zur Analyse wurde in Tetrahydrofuran gelöst und mit Äther gefällt. Schmp. 114–116°.

UV: λ_{\max} 212, 243 und 291 nm ($\log \epsilon$ 4.07, 4.17 und 3.97).

$C_{12}H_{18}N_3OS_2[CH_3CO_2]$ (343.5) Ber. C 48.95 H 6.16 S 18.67

Gef. C 48.65 H 6.36 S 18.94

14.17-Dioxo-2-[*p*-methoxy-phenyl]-8.14-*seco*-A-nor-1-thia-3-aza-östratrien-(2.5(10).9(11)) (**4a**)

a) Das aus 12,9 g (50 mMol) **2a** erhaltene rohe *Vinylcarbinol 3a* wird in 100 ccm Äthanol gelöst und mit 1 ccm 40proz. methanol. *Trimethylbenzylammoniumhydroxid*-Lösung und 8,4 g (75 mMol) *2-Methyl-cyclopentandion-(1.3)*⁷⁾ 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Äthanol in. Vak. wird der Rückstand in 100 ccm Chloroform aufgenommen und das ungelöste Methylcyclopentandion abgesaugt. Das Filtrat wird mit 8proz. Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff oder Äthanol erhält man 7,35 g (38%, bez. auf **2a**) gelbliche Kristalle, Schmp. 128–130°.

b) 40,6 g (0.1 Mol) *Isothiuroniumacetat 5a* werden in der 10fachen Menge Wasser mit 16,8 g (0.15 Mol) *2-Methyl-cyclopentandion-(1.3)* unter Rühren 7 Stdn. auf 45° erwärmt. Nach Abkühlen saugt man ab und wäscht gründlich mit Wasser. Ausb. 35,4 g (93%) schwach gelbe Kristalle, Schmp. 130–135°. Das Produkt ist für die Weiterverarbeitung genügend rein. Aus Äthanol 33,1 g (87%), Schmp. 134–136°.

UV: λ_{\max} 211, 270 und 338 nm ($\log \epsilon$ 4.43, 4.32 und 4.30).

NMR ($CDCl_3$): δ 8.84 τ (18- CH_3), δ 7.28 (15.16- CH_2-CH_2), δ 4.61 (11-CH) ($J = 8$ Hz).

$C_{22}H_{23}NO_3S$ (381.5) Ber. C 69.26 H 6.08 S 8.41 Gef. C 68.98 H 6.09 S 7.95

14.17-Dioxo-2-phenyl-8.14-*seco*-A-nor-1-thia-3-aza-östratrien-(2.5(10).9(11)) (**4b**): Analog **4a** aus dem *Isothiuroniumacetat 5b*. Ausb. 33,3 g (95%), Roh-Schmp. 92–97°. Genügend rein zur Weiterverarbeitung. Aus Äthanol 22,8 g (65%), Schmp. 106–108°.

UV: λ_{\max} 207, 227 und 341 nm ($\log \epsilon$ 4.27, 4.17 und 4.30).

NMR (CCl_4): δ 8.90 τ (18- CH_3), δ 7.38 (15.16- CH_2-CH_2), δ 4.65 (11-CH) ($J = 8$ Hz).

$C_{21}H_{21}NO_2S$ (351.5) Ber. C 71.75 H 6.02 S 9.13 Gef. C 71.61 H 6.15 S 9.15

2-Äthoxy-14.17-dioxo-8.14-*seco*-A-nor-1-thia-3-aza-östratrien-(2.5(10).9(11)) (**4c**): 17,1 g (50 mMol) *Isothiuroniumacetat 5c* werden mit 8,4 g (75 mMol) *2-Methyl-cyclopentandion-(1.3)* und 171 ccm Wasser 7 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Dann äthert man das Reaktionsgemisch aus, wäscht den Ätherextrakt mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Das zurückbleibende Öl, 12,8 g (80%), wird ohne Reinigung weiterverarbeitet. Zur Analyse wurde eine Probe durch präparative Dünnschichtchromatographie (Aluminiumoxid, Benzol) gereinigt.

$C_{17}H_{21}NO_3S$ (319.4) Ber. S 10.04 Gef. S 10.16

17-Oxo-2-[*p*-methoxy-phenyl]-A-nor-1-thia-3-aza-östratetraen-(2.5(10).8.14) (**6a**): 10,0 g (26 mMol) **4a** erhitzt man 3 Stdn. mit 1 g *p*-Toluolsulfonsäure in 125 ccm Toluol am Wasserab-

⁷⁾ H. Schick und G. Lehmann, J. prakt. Chem., im Druck.

scheider. Dann läßt man abkühlen, saugt das auskristallisierte grüne Produkt ab und wäscht es mit Äthanol. Die Mutterlauge wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand nach Verreiben mit Äthanol ebenfalls abgesaugt. Man erhält so 8.3 g (87%) **6a** vom Schmp. 200–205°, die ohne Umkristallisation weiterverarbeitet werden. Zur Analyse wurde eine Probe aus Toluol umkristallisiert. Gelbgrüne Kristalle, Schmp. 205–206°.

UV (Dioxan): λ_{\max} 233 und 284 nm (log ϵ 4.18 und 4.45).

NMR (CDCl₃): δ 8.82 τ (18-CH₃), m 5.88 (15-CH).

C₂₂H₂₁NO₂S (363.5) Ber. C 72.69 H 5.83 S 8.82 Gef. C 72.65 H 5.53 S 8.68

17-Oxo-2-phenyl-A-nor-1-thia-3-aza-östratetraen-(2.5(10).8.14) (**6b**): 10.0 g (28 mMol) **4b** werden mit 1 g *p-Toluolsulfonsäure* und 125 ccm Toluol 3 Stdn. am Wasserabscheider erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Äthanol verrieben. Nach Absaugen und Waschen mit Äthanol erhält man 7.1 g (75%) **6b** als grüne Substanz vom Schmp. 165–170°, die ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wird. Zur Analyse wurde eine Probe aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Grüne Kristalle, Schmp. 168–170°.

UV (Dioxan): λ_{\max} 233 und 383 nm (log ϵ 4.10 und 4.31).

NMR (CDCl₃): δ 8.82 τ (18-CH₃), t 4.08 (15-CH) ($J = 3$ Hz).

C₂₁H₁₉NOS (333.4) Ber. C 75.65 H 5.74 S 9.62 Gef. C 75.80 H 5.87 S 9.69

2-Äthoxy-17-oxo-A-nor-1-thia-3-aza-östratetraen-(2.5(10).8.14) (**6c**): 10 g (31 mMol) rohes **4c** werden in 150 ccm Benzol mit 1 g *p-Toluolsulfonsäure* 4 Stdn. am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Abkühlen wäscht man die Lösung mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und destilliert das Benzol i. Vak. ab. Da das so gewonnene *17-Ketosteroid* nicht kristallisiert, wird es sofort zu **7c** reduziert.

17 β -Hydroxy-2-[p-methoxy-phenyl]-A-nor-1-thia-3-aza-östratetraen-(2.5(10).8.14) (**7a**): 7.2 g (20 mMol) **6a** werden in 72 ccm Äthanol und 14.4 ccm Wasser mit 760 mg (20 mMol) *Natriumborhydrid* 5 Stdn. gerührt. Am folgenden Tage wird das Äthanol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 200 ccm Wasser versetzt und vorsichtig mit Eisessig neutralisiert. Dann wird das ausgeschiedene Rohprodukt abgesaugt und aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 179–182°. Ausb. 5.95 g (83%).

UV (Dioxan): λ_{\max} 233 und 388 nm (log ϵ 4.14 und 4.48).

NMR (CDCl₃): δ 8.97 τ (18-CH₃), δ 7.84 (17 β -OH), t 5.92 (17 α -H) ($J = 8$ Hz), t 4.47 (15-CH) schlecht aufgelöst.

C₂₂H₂₃NO₂S (365.5) Ber. C 72.29 H 5.79 S 8.78 Gef. C 72.13 H 6.04 S 8.72

Acetat: Aus **7a** mit *Acetanhydrid*/Pyridin. Gelbe Kristalle. Ausb. 80%, Schmp. 205–207° (Äthanol).

C₂₄H₂₅NO₃S (307.5) Ber. C 70.73 H 6.19 S 7.87 Gef. C 70.81 H 6.22 S 7.98

17 β -Hydroxy-2-phenyl-A-nor-1-thia-3-aza-östratetraen-(2.5(10).8.14) (**7b**): Analog **7a** werden aus 6.0 g (20 mMol) **6b** nach Umkristallisation aus Äthanol 5.1 g (85%) gelbe Kristalle erhalten. Schmp. 196–198°.

UV: λ_{\max} 216 und 380 nm (log ϵ 4.36 und 4.42).

NMR (CDCl₃): δ 8.99 τ (18-CH₃), δ 7.85 (17 β -OH), t 5.95 (17 α -H) ($J = 8$ Hz), m 4.45 (15-CH).

C₂₁H₂₁NOS (335.5) Ber. C 75.18 H 6.31 S 9.56 Gef. C 75.11 H 6.06 S 9.74

Acetat: Aus **7b** mit *Acetanhydrid*/Pyridin. Ausb. 80%, gelbe Kristalle, Schmp. 169–171° (Äthanol).

$C_{23}H_{23}NO_2S$ (377.5) Ber. C 73.18 H 6.14 S 8.50 Gef. C 72.99 H 5.98 S 8.47

17β-Hydroxy-2-äthoxy-A-nor-1-thia-3-aza-östratetraen-(2.5(10).8.14) (**7c**): Analog **7a** aus 10 g rohem **6c**. Nach Neutralisieren mit Essigsäure wird **7c** abgesaugt. Das Filtrat schüttelt man mit Chloroform aus, wäscht den Extrakt mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, entfernt das Lösungsmittel i. Vak., kocht den Rückstand mit 10 ccm Methanol auf und erhält nach Abkühlen auf -10° eine 2. Fraktion **7c**. Aus Äthanol (Zusatz von Aktivkohle) Ausb. 4.55 g (48%, bez. auf **4c**). Fast farblose Kristalle, Schmp. 176–178°.

UV: λ_{max} 218 und 340 nm (log ϵ 4.06 und 4.32).

NMR ($CDCl_3$): s 9.01 τ (18- CH_3), s 7.92 (17 β -OH), t 5.97 (17 α -H), m 4.59 (15-CH).

$C_{17}H_{21}NO_2S$ (303.4) Ber. C 67.29 H 6.98 S 10.57 Gef. C 67.13 H 7.00 S 10.63

Acetat: Aus **7c** mit *Acetanhydrid*/Pyridin. Gelbliche Kristalle. Ausb. 80%, Schmp. 107 bis 109° (Methanol).

$C_{19}H_{23}NO_3S$ (345.4) Ber. C 66.07 H 6.71 S 9.28 Gef. C 65.77 H 6.73 S 9.29

[397/67]