

Totalsynthese optisch aktiver Steroide, XVI¹⁾

Darstellung von 1,3,17 β -Triacetoxy-8 α -östra-1,3,5(10)-trien, einem dissoziierten Östrogen

Ulrich Eder*, Gregor Haffer, Günter Neef, Klaus Prezewowsky*,
Gerhard Sauer und Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorium der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
Müllerstr. 170 – 178, D-1000 Berlin 65

Eingegangen am 25. Mai 1977

Es werden zwei Synthesen der Titelverbindung **5b** beschrieben, eine ausgehend vom 8 α -Östron **1**, die andere vom optisch aktiven CD-Teilstück **6**.

Total Synthesis of Optically Active Steroids, XVI¹⁾

Preparation of 1,3,17 β -Triacetoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-triene, an "Impeded" Estrogen

Two syntheses of the title compound **5b** are described; one starting from 8 α -estrone **1** and the other with the optically active CD-building block **6**.

Zur Behandlung der bei Frauen im Klimakterium auftretenden Beschwerden werden Östrogene mit einem bestimmten Wirkungsspektrum, die sog. „impeded estrogens“ oder „weichen Östrogene“ verwendet²⁾. Mit einem von Nishino und Neumann vor kurzer Zeit für diese Stoffklasse entwickelten biologischen Test ist es jetzt bereits tierexperimentell möglich, Östrogene auf eine Dissoziation zwischen der erwünschten vaginotropen und der unerwünschten uterotropen Wirkung zu untersuchen³⁾. Das an C-8 unnatürlich konfigurierte 1,3,17 β -Triacetoxy-8 α -östra-1,3,5(10)-trien (**5b**), über dessen Darstellung im folgenden berichtet wird, weist in diesem Test einen sehr günstigen Dissoziationsgrad auf.

Das durch Totalsynthese gut zugängliche optisch aktive 8 α -Östron **1**⁴⁾ wird durch Oxidation mit Bleitetraacetat in schlechter Ausbeute (14%), wie von entsprechenden Oxidationsversuchen am Östron^{5a)}, Östradiol^{5a)}, 17 α -Ethinylöstradiol⁶⁾ und 7 α -Methylöstron⁷⁾ bekannt ist, in das *p*-Chinolacetat **2** übergeführt. Im Gegensatz zum entsprechen-

¹⁾ XV. Mitteil.: U. Eder, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer, A. Seeger und R. Wiechert, Chem. Ber. **110**, 3161 (1977).

²⁾ E. Rieder, Wien. Med. Wochenschr. **122**, (22) 317 (1972).

³⁾ Y. Nishino, F. Neumann, K. Prezewowsky und R. Wiechert, Steroids **28**, (3) 325 (1976).

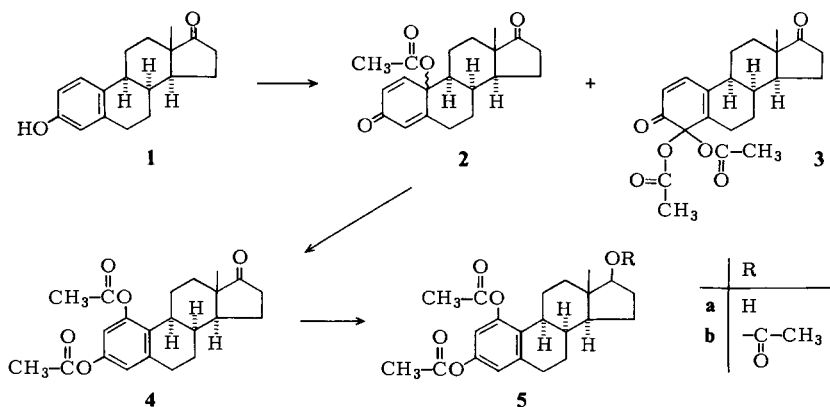
⁴⁾ C. Rufer, E. Schröder und H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. **705**, 211 (1967).

^{5a)} A. M. Gold und E. Schwenk, J. Am. Chem. Soc. **80**, 5683 (1958). — ^{5b)} G. Snatzke, Tetrahedron **21**, 439 (1965).

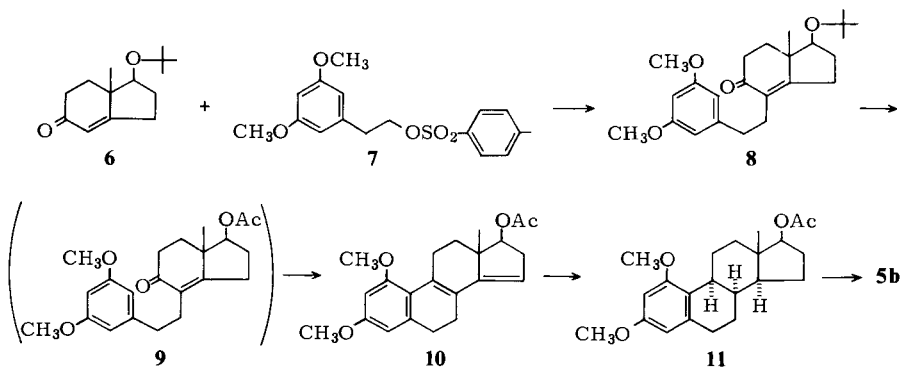
⁶⁾ O. Engelfried, H. Gibian, F. Neumann, K. Prezewowsky, G. Schulz und R. Wiechert, Arzneim.-Forsch. **16**, 1518 (1966).

⁷⁾ Schering AG (Erf. K. Prezewowsky, H. Laurent, H. Hofmeister, R. Wiechert, F. Neumann und Y. Nishino), US-Pat. 3951959 (20. 4. 1976) [Chem. Abstr. noch nicht referiert].

den *p*-Chinolacetat der natürlichen 8 β -Reihe^{5a)}, bei dem die Konfiguration mit 10 β -ständiger *O*-Acetyl-Gruppe durch CD-Messung bestätigt wurde^{5b)}, kann bei **2** (8 α -Reihe) weder durch NMR- noch CD-Messung die Konfiguration an C-10 bestimmt werden. Zusätzlich zu **2** wird das 4,4-Diacetoxyderivat **3** in 6% Ausbeute isoliert, das von Rufer et al.⁸⁾ als alleiniges Oxidationsprodukt von **1** beschrieben worden ist.



Die Dienon-Phenolumlagerung von **2** mit Schwefelsäure in Acetanhydrid ergibt in 44% Ausbeute das 1,3-Diacetoxyprodukt **4**. Reduktion zu **5a** und anschließende Acetylierung führt in 80% Ausbeute zum Triacetat **5b**. Die Gesamtausbeute bezogen auf 8 α -Östron **1** beträgt 5%.



Eine alternative Synthese ermöglicht dagegen die Darstellung von **5b** in guter Gesamtausbeute. Die Alkylierung des optisch aktiven *tert*-Butylethers **6**⁹⁾ mit dem Tosylat **7**¹⁰⁾ in Tetrahydrofuran bei 45 °C ergibt das Monoalkylierungsprodukt **8** in 72% Ausbeute (nach GC) im Rohprodukt. Reines öliges **8** (63%) erhält man durch Chromatographie an Kieselgel. Die Umwandlung der *tert*-Butylether-Gruppierung in eine Acetoxygruppe

⁸⁾ C. Rufer, E. Schröder und H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. **752**, 1 (1971).

⁹⁾ ^{9a)} N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish und G. Saucy, J. Org. Chem. **40**, 681 (1975). — ^{9b)} R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott und P. A. Wehrli, ebenda **40**, 675 (1975).

¹⁰⁾ J. R. Cannon und B. W. Metcalf, J. Aust. Chem. **24**, 1925 (1971).

(**8** → **9**) und die anschließende Cyclisierung zu dem für den Aufbau der 8 α -Konfiguration essentiellen 8,14-Dienprodukt **10** wird in einem Reaktionsschritt durch Behandlung von **8** mit 72proz. Perchlorsäure in Eisessig/Acetanhydrid (75:25) bei Raumtemperatur erreicht. Die Ausbeute an kristallinem **10** beträgt bei Einsatz von reinem **8** 85%. In diese Reaktion kann auch das rohe Alkylierungsprodukt **8** (nach GC 72% **8**, 14% **6** und 14% Nebenprodukte) eingesetzt werden. Hierbei erfolgt die Isolierung von **10** (56%, bezogen auf **6**) durch Kristallisation und Chromatographie der Mutterlauge.

Die an vielen ähnlichen 8,14-Dienverbindungen beschriebene Hydrierung¹¹⁾ von **10** mit Raney-Nickel in Toluol bei Raumtemperatur und 50 at Wasserstoff liefert das kristalline 8 α -Produkt **11** in 78.5% Ausbeute. Nach Etherspaltung in siedendem HBr/Eisessig und Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin erhält man das Triacetat **5b** in 84% Ausbeute. Die Gesamtausbeute an **5b** bei dieser nicht auf allen Stufen optimierten Synthese beträgt 36.9%, bezogen auf **6**.

Den Herren Drs. G. Cleve, G.-A. Hoyer, D. Rosenberg und A. Seeger danken wir für die Aufnahme und Interpretation der NMR- und CD-Spektren. Unser besonderer Dank gilt Frau H. Twardowski, Fräulein J. Schwersinski und Herrn D. Amthor für sehr geschickte präparative Mitarbeit. Die Elementaranalysen wurden in unserem Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle ausgeführt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztisch. — NMR-Spektren: TMS als interner Standard, HA 100 der Fa. Varian. — IR-Spektren: Perkin-Elmer Modell 621. — UV-Spektren: Methanol, Beckman DK 1. — CD-Spektren: Dichrograph CD 185 der Fa. Jouan, Paris.

10 ξ -Acetoxy-8 α -östra-1,4-dien-3,17-dion (**2**) und 4,4-Diacetoxy-8 α -östra-1,5(10)-dien-3,17-dion (**3**)⁸⁾: Zu dêr gerührten Suspension von 234 g **1**⁴⁾ in 3.85 l Eisessig gibt man bei 13°C 980 g Bleitetraacetat. Nach 3 min wird in 10 l Eiswasser eingeführt, mit Methylchlorid extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Gradientenchromatographie an 2 kg Kieselgel mit Methylchlorid-Aceton (0–15%) liefert 20 g **3**⁸⁾ (6%) und als polarere Fraktion 40.6 g **2** (14%) vom Schmp. 187°C aus Methanol, $[\alpha]_{D}^{25} = +69.6^{\circ}$ ($c = 0.5$, CHCl₃).

IR (KBr): 1740 (17-Keto, OCOCH₃), 1670 (3-Keto), 1635 (Δ^4), 1610 (Δ^1), 1235 cm⁻¹ (C–O, Ester). — UV: $\lambda_{max} = 246$ nm ($\epsilon = 12500$). — NMR (CDCl₃): $\delta = 0.94$ (s, 3H, 18-H), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 6.17 (m, 1H, 4-H), 6.29 (dd, 1H, 2-H), 6.67 (s, 1H, 1-H). — CD (Dioxan): 361 ($\Delta\epsilon + 0.667$), 348 (+0.498), 314 (+0.286), 303 (+2.86), 265 (–8.3), 230 nm (+5.3).

C₂₀H₂₄O₄ (328.4) Ber. C 73.15 H 7.37 Gef. C 73.05 H 7.55

1,3-Diacetoxy-8 α -östra-1,3,5(10)-trien-17-on (**4**): Zu 208 g **2** in 1.2 l Acetanhydrid gibt man bei 0°C eine kalt zubereitete Lösung von 9.3 ml konz. H₂SO₄ in 10 ml Acetanhydrid. Man rührt 1 h bei Raumtemp., fällt in 8 l Eiswasser und extrahiert mit Methylchlorid. Das Rohprodukt (146 g) wird an Silicagel mit Hexan-Aceton (0–35%) chromatographiert. Man erhält aus Methanol 102 g (44%) vom Schmp. 204/206–208°C und $[\alpha]_{D}^{25} = +89^{\circ}$ ($c = 0.5$, CHCl₃).

IR (KBr): 1765 (C=O, Ester), 1735 (17-Keto), 1615, 1580 (C=C, Aromat), 1220, 1200, 1030 cm⁻¹ (C–O, Ester). — UV (Acetonitril): $\lambda_{max} = 265$ nm ($\epsilon = 44$), 272 nm (505). — NMR (CDCl₃): $\delta = 1.03$ (s, 3H, 18-H), 2.26 (s, 3H, ArOAc), 2.29 (s, 3H, ArOAc), 6.68–6.75 (m, 2H, 4-H und 2-H).

C₂₂H₂₆O₅ (370.5) Ber. C 71.33 H 7.08 Gef. C 71.70 H 7.28

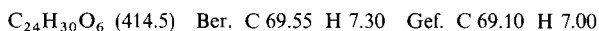
¹¹⁾ ^{11a)} K. Hiraga, T. Asako und T. Miki, Chem. Pharm. Bull. **13**, 1294 (1965). — ^{11b)} S. N. Anachenko und I. V. Torgov, Tetrahedron Lett. **1963**, 1553. — ^{11c)} C. Rufer, E. Schröder und H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. **701**, 206 (1967).

1,3,17β-Triacetox-8α-östra-1,3,5(10)-trien (5b)

a) Zu 43 g **4** in 1.290 l Tetrahydrofuran gibt man bei 0 °C 86 g Lithium-*tri-tert*-butoxyaluminiumhydrid und rührt 45 min bei Eiskühlung. Danach rührt man in 10 l eiskalte 0.25 N HCl ein und extrahiert mit Ether. Nach Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen erhält man 47.5 g Rohprodukt, das in 300 ml Pyridin gelöst und mit 150 ml Acetanhydrid versetzt wird. Nach 16 h bei Raumtemp. gibt man in Eiswasser/NaCl, extrahiert mit Ether, wäscht, trocknet und dampft ein. Der Rückstand (46 g) wird an Silicagel mit Hexan-Aceton (0–25%) chromatographiert. Man erhält aus Methanol 38.7 g (80%) vom Schmp. 153–156 °C und $[\alpha]_D^{25} = +4.2^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

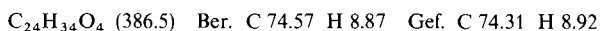
IR (KBr): 1765 (aromat. Acetat), 1740 (17-OAc), 1610 und 1585 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 266$ ($\epsilon = 479$), 273 nm (424). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.92$ (s, 3H, 18-H), 2.05 (s, 3H, 17-OAc), 2.25 und 2.28 (s, 6H, ArOAc), 4.65 (dd, 1H, 17-H), 6.66–6.74 (m, 2H, 4-H und 2-H).

b) 27.1 g **11** in 300 ml HBr-Eisessig (37%) und 90 ml Wasser werden 6 h auf dem Dampfbad erhitzt, abgekühlt und in 3 l Eis-Wasser-Kochsalz eingerührt. Das durch Extraktion mit Methylenchlorid, Neutralwaschen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt (39.2 g) wird wie bei a) acetyliert. Nach 21 h wird in 5 l Eis-Wasser eingerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen (16 h/35 °C/20 Torr) aus Diisopropylether kristallisiert. Ausb. 26.25 g (83.8%) vom Schmp. 156–157 °C.



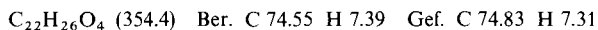
(1*S*,7*aS*)-(+) -1-*tert*-Butoxy-4-(3,5-dimethoxyphenethyl)-7*a*-methyl-5,6,7,7*a*-tetrahydro-5-indanon (**8**): Die entgaste, unter Argon befindliche Lösung von 75 g (+)-**6**⁹⁾ in 750 ml absol. Tetrahydrofuran wird mit 9.74 g Natriumhydrid versetzt und 20 h unter Rückfluß gekocht. Bei 45 °C tropft man eine Lösung von 125 g **7**¹⁰⁾ in 375 ml absol. Tetrahydrofuran innerhalb von 20 min zu, rührt 20 h bei 45 °C und versetzt mit 200 ml gesättigter Natriumdihydrogenphosphat-Lösung. Das Tetrahydrofuran wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit insgesamt 2 l Methylenchlorid extrahiert. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene ölige Rohprodukt (132.6 g) weist nach GC (2 m 0.5 XE 60) neben 14.1% **6** und 14% Nebenprodukte, 71.8% an **8** auf. 59.1 g dieses Rohproduktes werden an 6 kg Kieselgel mit Benzol-Aceton (0–20%) chromatographiert. Man erhält 37.17 g (63.1%) öliges **8** mit einem $[\alpha]_D^{25} = +44.4^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

IR (Film): 1662 (α,β -ungesätt. C=O), 1648 (C=C), 1608, 1597 und 1464 cm^{-1} (Aromat). – UV: $\lambda_{\text{max}} = 280$ ($\epsilon = 2710$), 250 (10300), 226 nm (12400). – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.07$ (s, 3H, 7*a*-CH₃), 1.20 (s, 9H, tBu), 3.48 (dd, $J = 7$ Hz, 1H, 1-H), 3.81 (s, 6H, OCH₃), 6.33 (s, 3H, aromat. H).

*(-)-17β-Acetoxy-1,3-dimethoxy-1,3,5(10),8,14-östrapentaen (10)*

a) 11.2 g **8** werden in 30 ml Essigsäure und 10 ml Acetanhydrid gelöst und bei 10–15 °C mit 0.23 ml 72proz. Perchlorsäure versetzt. Nach 1 h bei 10–15 °C und 30 h bei Raumtemp. wird in 300 ml Eis-Wasser eingerührt, das Produkt abfiltriert und in 300 ml Toluol aufgenommen. Nach Neutralwaschen und Abdestillieren des Toluols i. Vak. wird der Rückstand aus Diisopropylether kristallisiert. Ausb. 8.71 g (84.8%) vom Schmp. 142–143.5 °C und $[\alpha]_D^{25} = -53.6^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

IR (KBr): 1732 (OCOCH₃), 1609, 1595 und 1588 cm^{-1} (Aromat und Doppelbindung). – UV: $\lambda_{\text{max}} = 320$ ($\epsilon = 23200$), 303 (22800), 294 (18800), 240 (12600), 227 nm (15300). – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 3H, 18-H), 2.09 (s, 3H, OCOCH₃), 3.78 und 3.81 (2s, 6H, OCH₃), 5.02 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 17-H), 5.45 (m, 1H, 15-H), 6.34 (s, 2H, aromat. H).



b) 73.3 g rohes Alkylierungsprodukt **8** (nach GC 71.8% **8**, 14.1% **6**, 14% Nebenprodukte) in 190 ml Essigsäure und 45 ml Acetanhydrid werden, wie bei a) beschrieben, mit 1.8 ml 72proz.

Perchlorsäure versetzt. Nach 30 h bei Raumtemp. wird in 2 l Eiswasser eingerührt, mit Toluol extrahiert, die Toluolextrakte mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutralgewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Durch Kristallisation aus Diisopropylether werden 22.15 g **10** erhalten. Die Mutterlauge liefert nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Aceton (0–20%) weitere 15.74 g **10**. Die Gesamtausbeute beträgt 37.89 g (56.2%, bezogen auf **6**).

(+)-17 β -Acetoxy-1,3-dimethoxy-8 α -östra-1,3,5(10)-trien (**11**): 18.85 g **10** werden in 400 ml Toluol mit 5 g wasserfreiem Raney-Nickel bei Raumtemp. und 59 at Wasserstoff 16 h hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird das Toluol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand (19.02 g) aus Methanol kristallisiert. Es werden 14.98 g (78.6%) vom Schmp. 98.5–100°C und $[\alpha]_D^{25} = +13.5^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃) erhalten.

IR (KBr): 1738 (Acetat), 1610, 1593, 1582 und 1490 cm⁻¹ (Aromat). – UV: $\lambda_{\max} = 283$ ($\epsilon = 1980$), 279 (1940), 223 nm (8710). – NMR (CDCl₃): $\delta = 0.95$ (s, 3 H, 18-H), 2.05 (s, 3 H, OCOCH₃), 3.78 und 3.80 (2s, 6 H, OCH₃), 4.53 (t, $J = 8$ Hz, 1 H, 17-H), 6.19 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.27 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, 2-H).

C₂₂H₃₀O₄ (358.5) Ber. C 73.71 H 8.44 Gef. C 73.83 H 8.46

[175/77]