

Aufbau von Pregnan-Seitenketten

Günter Neef*, Ulrich Eder, Arne Seeger und Rudolf Wiechert

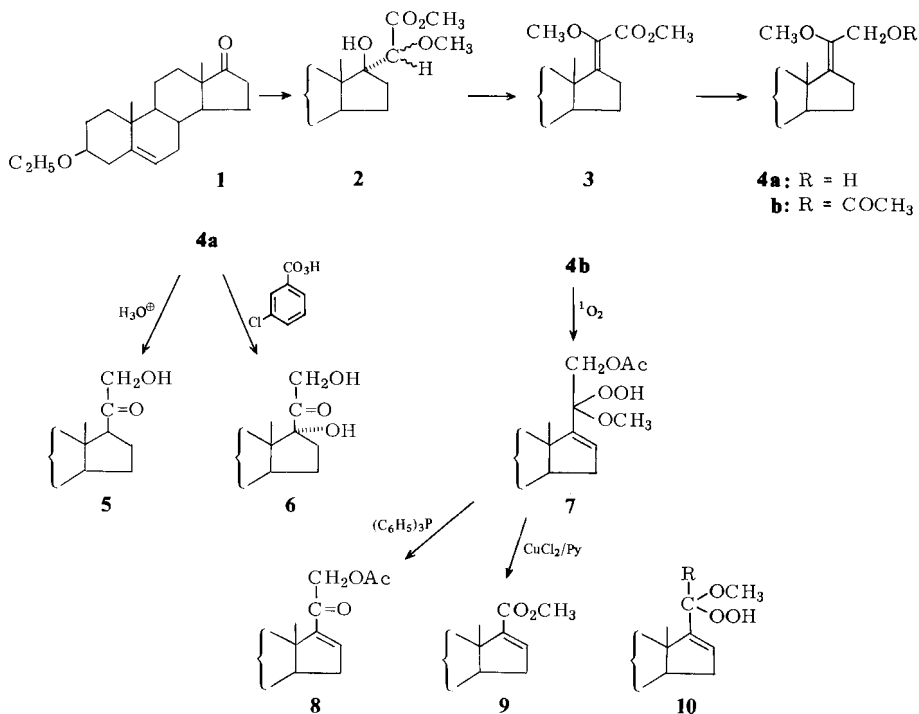
Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
Müllerstr. 170–178, D-1000 Berlin 65

Eingegangen am 5. September 1979

Synthesis of Pregnane Side Chains

The adduct **2**, formed by addition of methyl lithiomethoxyacetate to the androstane derivative **1**, is transformed via key intermediate **4** into various pregnanes with pharmacologically interesting side chains.

Verbesserte mikrobiologische Abbauverfahren¹⁾ von Phytosterinen haben 17-Ketosteroide zu einem ökonomischen Ausgangsmaterial für die Synthese von Pregnanderivaten gemacht. In diesem Zusammenhang sind die klassischen Aufbaumethoden²⁾ kürzlich durch die Verfahren von Baldwin et al.³⁾ und Van Rheenen et al.⁴⁾ ergänzt worden.



Wir beschreiben in dieser Mitteilung die Umsetzung des Lithiumenolats von Methoxyessigsäure-methylester⁵⁾ mit dem 17-Oxoandrostan-Derivat **1**. Die Reaktion führt in nahezu quantitativer Ausbeute zum Addukt **2**, das als Gemisch der C-20-Diastereomeren im Verhältnis 85:15 erhalten wird. Das Gemisch ist chromatographisch trennbar; die Zuordnung der Konfiguration erfolgte durch CD- und NMR-Spektren^{6,7)}.

Die Dehydratisierung des Hauptisomeren (20*R*-Konfiguration) mit Thionylchlorid/Pyridin ergibt zu 82% den Ester **3** als stereochemisch einheitliches Produkt (*Z*-Konfiguration)^{8–10)}. Nach Reduktion der Estergruppe erhält man das zentrale Zwischenprodukt **4** in einer Gesamtausbeute von ca. 65%, bez. auf **1**.

Ausgehend von **4a,b** ist eine Fülle pharmakologisch relevanter Pregnan-Seitenketten durch einfache Verfahrensschritte zugänglich. So führt die Spaltung der Enolethergruppierung in die Desoxycorticosteron-Reihe, während die Umsetzung von **4a** mit Epoxidierungsreagentien direkt die Dihydroxyaceton-Seitenkette der Corticoide liefert¹¹⁾.

Besonders hervorzuheben ist die Reaktivität von **4a,b** gegenüber Singulett-Sauerstoff. Wie bereits von *Schneider* und *Ayer*¹²⁾ beschrieben, reagiert ¹O₂ mit Δ¹⁷⁽²⁰⁾-Steroiden im Sinne einer en- Reaktion zu Δ¹⁶-20-Hydroperoxiden. Erwartungsgemäß fanden wir, daß durch die 20-Methoxy-Substitution die Umsetzung mit ¹O₂ erheblich beschleunigt wird. So führt die Photooxidation von **4a,b** in Gegenwart von Methylenblau in Methylenchlorid bei 25°C innerhalb von 10 min zur nahezu quantitativen Bildung der Δ¹⁶-20-Hydroperoxide. Da das Hydroperoxid **7** durch Gegenwart der 21-Acetoxygruppe offenbar in besonderem Maße stabilisiert wird, setzten wir zur Photooxidation bevorzugt **4b** ein.

Die reduktive Überführung von **7** in **8** erfolgt in sehr guten Ausbeuten, wodurch auch Corticoide vom Typ des Triamcinolons, Dexamethasons und Fluocortolons ausgehend von **4** zugänglich werden.

Weiterhin bietet das Hydroperoxid **7** die Möglichkeit, in die Reihe der Etiosäuren, einer weiteren Klasse anti-inflammatorisch wirksamer Verbindungen, zu gelangen. Kurzzeitiges Erwärmen von **7** in Pyridin unter Zusatz von katalytischen Mengen CuCl₂ ergibt in einer Ausbeute von 62% den ungesättigten Carbonsäureester **9**^{13,14)}.

Herrn Dr. *G. Cleve* danken wir für die Interpretation der CD-Spektren und den Herren *G. Ast* und *H. Vierhufe* für geschickte experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztisch. — NMR-Spektren: HA 100 der Fa. Varian und Bruker HX 90, TMS als interner Standard. — IR-Spektren: Perkin-Elmer Modelle 580 und 621. — CD-Spektren: Roussel-Jouan Dichrographie II.

1. (20*R,S*)-3β-Ethoxy-17β-hydroxy-20-methoxy-5-pregnen-21-säure-methylester (**2**): Zu einer Lösung von 11 g Diisopropylamin in 100 ml absol. THF tropft man bei 0°C 46 ml einer 15proz. Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan. Nach Zugabe rührt man 10 min bei Raumtemp. und kühlt anschließend auf –60°C. Danach tropft man 10 g Methoxyessigsäure-methylester in 20 ml absol. THF innerhalb von 15 min hinzu und rührt weitere 10 min bei –60°C. Eine Lösung von 5.0 g 3β-Ethoxy-5-androsten-17-on (**1**) in 20 ml THF wird anschließend innerhalb von 20 min zugetropft. Man rührt 3 h bei –60°C, gibt ca. 15 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung bei der gleichen Temp. hinzu, gießt in ca. 2 l Wasser und extrahiert mit Essigester. Das Rohprodukt wird an 350 g Kieselgel mit Benzin/Aceton 0–10% chromatographiert.

Fraktion I: 5.58 g **2** (*R*-Isomeres, Ausb. 84%), Schmp. 132–133°C (Diisopropylether), $[\alpha]_D^{25} = -66.8^\circ$ (CHCl₃, *c* = 0.5). — NMR (CDCl₃): δ = 0.89 (s, 3H, 18-H), 1.01 (s, 3H, 19-H), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 3H, OCH₂–CH₃), 2.99–3.29 (m, 1H, 3-H), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (q, *J* =

7 Hz, 2H, OCH₂), 3.76 (s, 4H, CO₂CH₃ u. 20-H), 5.30 (m, 1H, 6-H). ([D₅]Pyridin): 1.00 (s, 3H, 19-H), 1.08 (s, 3H, 18-H), 1.19 (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH₂-CH₃), 3.08-3.39 (m, 1H, 3-H), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH₂), 3.74 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.09 (s, 1H, 20-H), 5.38 (m, 1H, 6-H). — CD(Methanol): $\lambda = 219$ nm ($\Delta\epsilon = -1.6$). — IR (KBr): 3530 (OH), 1745 (C=O), 1195 u. 1175 (Ester-C-O), 1110 cm⁻¹ (Ether-C-O).

C₂₅H₄₀O₅ (420.6) Ber. C 71.39 H 9.59 O 19.02 R: Gef. C 71.10 H 9.47 O 18.96
S: Gef. C 71.25 H 9.52 O 18.93

Fraktion II: 950 mg **2** (S-Isomeres, Ausb. 14.3%), Schmp. 192-193°C (Diisopropylether), $[\alpha]_D^{25} = -81.6^\circ$ (CHCl₃, $c = 0.5$). — NMR(CDCl₃): $\delta = 0.88$ (s, 3H, 18-H), 1.01 (s, 3H, 19-H), 1.19 (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH₂-CH₃), 2.90 (s, 1H, OH), 3.14 (m, 1H, 3-H), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH₂), 3.75 (s, 1H, 20-H), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.32 (m, 1H, 6-H). ([D₅]Pyridin): 1.01 (s, 3H, 19-H), 1.13 (s, 3H, 18-H), 1.19 (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH₂-CH₃), 3.22 (m, 1H, 3-H), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH₂), 370 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.26 (s, 1H, 20-H), 5.38 (m, 1H, 6-H), 6.02 (s, 1H, OH). — CD(Methanol): $\lambda = 219$ nm ($\Delta\epsilon = +0.40$), 2.42 (-0.23). — IR (KBr): 3460 (OH), 1722 (C=O), 1260 (Ester-C-O), 1100 u. 1080 cm⁻¹ (Ether-C-O).

2. (17(20)Z)-3- β -Ethoxy-20-methoxy-5,17(20)-pregnadien-21-säure-methylester (**3**): Zu einer Lösung von 4.0 g **2** (R-Isomeres) in 20 ml Pyridin tropft man bei -20°C 2 ml Thionylchlorid und rührt 60 min bei -20°C. Anschließend gießt man in eiskalte 2N HCl und extrahiert mit Essigester. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Benzin/Essigester (0-15%) Ausb. 3.14 g (82%), Schmp. 117-119°C (Diisopropylether).

NMR(CDCl₃): $\delta = 0.94$ (s, 3H, 18-H), 1.02 (s, 3H, 19-H), 3.00-3.28 (m, 1H, 3-H), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.35 (m, 1H, 6-H). — IR (KBr): 1715 (C=O), 1625 (C=C), 1290 (Ester-C-O), 1100 cm⁻¹ (Ether-C-O).

C₂₅H₃₈O₄ (402.6) Ber. C 74.59 H 9.52 O 15.90 Gef. C 74.30 H 9.47 O 15.81

3. (17(20)Z)-3- β -Ethoxy-20-methoxy-5,17(20)-pregnadien-21-ol (**4a**): Eine Lösung von 1.8 g **3** in 50 ml Toluol wird bei -20°C tropfenweise mit 7.7 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol versetzt. Man rührt 30 min bei -20°C, tropft anschließend bei 5°C ca. 5 ml Wasser zu, rührt weitere 30 min bei 5°C, filtriert und engt das Filtrat ein. Nach Kristallisation aus Diisopropylether Ausb. 1.60 g (95.5%), Schmp. 128-130°C, $[\alpha]_D^{25} = -74.2^\circ$ (Dioxan, $c = 0.505$).

NMR(CDCl₃): $\delta = 0.90$ (s, 3H, 18-H), 1.01 (s, 3H, 19-H), 3.00-3.30 (m, 1H, 3-H), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (AB, 12 Hz, 2H, 21-H), 5.36 (m, 1H, 6-H). — IR (KBr): 3490 (OH), 1685 cm⁻¹ (C=C).

C₂₄H₃₈O₃ (374.5) Ber. C 76.96 H 10.23 O 12.82 Gef. C 76.85 H 10.18 O 12.71

4. (17(20)Z)-21-Acetoxy-3- β -ethoxy-20-methoxy-5,17(20)-pregnadien (**4b**): Eine Lösung von 13.0 g **4a** in 26 ml Pyridin und 52 ml Acetanhydrid wird 2.5h bei 50°C unter Argon gerührt. Nach dem Abkühlen tropft man die Reaktionslösung vorsichtig in eiskalte, gesättigte NaHCO₃-Lösung und rührt 15 min bei Raumtemp. Anschließend wird mit Essigester extrahiert. Kristallisation aus Diisopropylether ergibt 13.25 g **4b** (91.6%), Schmp. 115-116°C, $[\alpha]_D^{25} = -72.7^\circ$ (Dioxan, $c = 0.525$).

NMR(CCl₄): $\delta = 0.88$ (s, 3H, 18-H), 1.01 (s, 3H, 19-H), 2.03 (s, 3H, 21-OAc), 2.87-3.23 (m, 1H, 3-H), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 4.44 u. 4.62 (AB, 13 Hz, 2H, 21-H), 5.27 (m, 1H, 6-H). — IR (KBr): 1740 (C=O), 1685 cm⁻¹ (C=C).

C₂₆H₄₀O₄ (416.6) Ber. C 74.96 H 9.68 O 15.36 Gef. C 74.79 H 9.57 O 15.30

5. 3- β -Ethoxy-21-hydroxy-5-pregnen-20-on (**5**): Nach Zusatz von 21.5 g Oxalsäure wird eine Lösung von 4.6 g **4a** in 245 ml Methanol und 25 ml Wasser 2h bei 50°C gerührt. Anschließend gießt

man in Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutral und engt ein. Nach Kristallisation aus Ether Ausb. 4.15 g (94%), Schmp. 135–137°C, $[\alpha]_D^{25} = +11.0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.525$).

NMR(CDCl_3): $\delta = 0.66$ (s, 3H, 18-H), 1.00 (s, 3H, 19-H), 3.00–3.30 (m, 1H, 3-H), 4.19 (m, 2H, 21-H), 5.36 (m, 1H, 6-H). — IR (KBr): 3410 (OH), 1713 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (360.5) Ber. C 76.62 H 10.07 O 13.31 Gef. C 76.61 H 9.96 O 13.18

6. *3 β -Ethoxy-17 α ,21-dihydroxy-5-pregnen-20-on* (6): Eine Lösung von 500 mg **4a** in 5 ml Methylenchlorid wird bei -70°C tropfenweise mit einer Lösung von 250 mg *m*-Chlorperbenzoesäure in 3 ml CH_2Cl_2 versetzt. Man rührt 15 min bei -70°C , gießt in 5proz. NaHCO_3 -Lösung und extrahiert mit CH_2Cl_2 . Nach Chromatographie an Kieselgel mit Benzin/Essigester (0–25%) Ausb. 310 mg (60%), Schmp. 183–185°C (Essigester), $[\alpha]_D^{25} = -42.3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.520$).

NMR(CDCl_3): $\delta = 0.68$ (s, 3H, 18-H), 1.01 (s, 3H, 19-H), 4.32 u. 4.68 (ABX, 20 u. 2 Hz, 2H, 21-H), 5.35 (m, 1H, 6-H). — IR (KBr): 3430 (OH), 1703 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (376.5) Ber. C 73.36 H 9.64 O 17.00 Gef. C 73.18 H 9.53 O 17.02

7. *21-Acetoxy-3 β -ethoxy-20-hydroperoxy-20-methoxy-5,16-pregnadien* (7): Eine Lösung von 3.0 g **4b** in 120 ml Methylenchlorid wird nach Zusatz von 20 mg Methylenblau in einer Pyrex-Glas-Apparatur 10 min unter O_2 -Einleitung (120 ml/min) bei Raumtemp. bestrahlt (Philips-Hg-Hochdrucklampe HPK 125). Nach Einengen wird der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Aktivkohle gerührt, filtriert und erneut eingengt. Kristallisation aus Diisopropylether ergibt 2.71 g (84%), Schmp. 135–137°C, $[\alpha]_D^{25} = -51.5^\circ$ (Dioxan, $c = 0.520$).

NMR(CDCl_3): $\delta = 0.95$ (s, 3H, 18-H), 1.04 (s, 3H, 19-H), 2.12 (s, 3H, 21-OAc), 3.00–3.28 (m, 1H, 3-H), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.82 u. 4.85 (AB, 12 Hz, 2H, 21-H), 5.37 (m, 1H, 6-H), 5.89 (dd, $J = 3$ u. 2 Hz, 1H, 16-H). — IR (KBr): 3350 (OOH), 1715 (C=O), 1615 cm^{-1} (C=C).

8. *21-Acetoxy-3 β -ethoxy-5,16-pregnadien-20-on* (8): 2.5 g **7** in 50 ml CH_2Cl_2 werden bei Raumtemp. mit einer Lösung von 2.2 g Triphenylphosphan in 20 ml CH_2Cl_2 versetzt. Man rührt 30 min bei Raumtemp., engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit Benzin/Essigester (0–20%). Nach Kristallisation aus Ether Ausb. 2.20 g (99%), Schmp. 128–129°C, $[\alpha]_D^{25} = -33.7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.510$).

NMR(CDCl_3): $\delta = 0.94$ (s, 3H, 18-H), 1.04 (s, 3H, 19-H), 2.17 (s, 3H, 21-OAc), 3.00–3.30 (m, 1H, 3-H), 4.86 u. 5.02 (AB, 16 Hz, 2H, 21-H), 5.34 (m, 1H, 6-H), 6.74 (dd, $J = 3$ u. 2 Hz, 1H, 16-H). — IR (KBr): 1755, 1680 (C=O), 1590 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (400.5) Ber. C 74.96 H 9.06 O 15.98 Gef. C 74.77 H 8.98 O 15.88

9. *3 β -Ethoxy-5,16-androstadien-17-carbonsäure-methylester* (9): Eine Lösung von 1.3 g **7** in 15 ml Pyridin wird nach Zugabe von 20 mg $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10 min bei 100°C unter Argon gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in 2NHCl und extrahiert mit Essigester. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Benzin/Essigester (0–14%) Ausb. 670 mg (62%), Schmp. 126–127°C (Diisopropylether), $[\alpha]_D^{25} = -50.4^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.505$).

NMR(CDCl_3): $\delta = 0.95$ (s, 3H, 18-H), 1.05 (s, 3H, 19-H), 3.03–3.36 (m, 1H, 3-H), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.37 (m, 1H, 6-H), 6.78 (dd, $J = 3$ u. 2 Hz, 1H, 16-H). — IR (KBr): 1715 (C=O), 1600 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (358.5) Ber. C 77.05 H 9.56 O 13.39 Gef. C 77.04 H 9.51 O 13.32

Literatur

- 1) Schering AG (Erfinder U. Eder, G. Sauer, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, A. Weber, A. Popper, M. Kennecke und R. Müller), Ger. Offen. 2534911 (17. Febr. 1977), [Chem. Abstr. **86**, 187659n (1977)].
- 2) Ein Überblick findet sich in J. Fried und J. A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Vol II, Kapitel 11: E. P. Oliveto, Synthesis and Degradation of the Pregnane Side-Chain, Van Nostrand Reinhold Company, New York 1972.
- 3) J. E. Baldwin, G. A. Höfle und O. W. Lever jr., J. Am. Chem. Soc. **96**, 7125 (1974).
- 4) V. VanRheenen und K. P. Shephard, J. Org. Chem. **44**, 1582 (1979).
- 5) A. M. Touzin, Tetrahedron Lett. **1975**, 1477.
- 6) Der Vergleich der CD-Werte mit Literaturdaten über analoge Verbindungen läßt den Schluß auf die angegebenen Konfigurationen zu; s. T. Polonski, Tetrahedron **31**, 347 (1975), und S. Sarel, Tetrahedron Lett. **1971**, 369.
- 7) Die Addition ist reversibel; bei 0°C liegt das Gleichgewicht weitgehend auf der Seite der Ausgangsmaterialien; s. auch A. G. Schultz und Y. K. Yee, J. Org. Chem. **41**, 4044 (1976).
- 8) Y. Letourneux, M. M. Lee Lo, N. Chaudhuri und M. Gut, J. Org. Chem. **40**, 516 (1975).
- 9) Als Nebenprodukt der Dehydratisierung tritt zu 18% der Δ^{16} -Allylether auf.
- 10) Die Dehydratisierung des S-Isomeren liefert unter diesen Bedingungen ein 1:1-Gemisch von Enolether und Allylether.
- 11) Hoechst AG (Erfinder H. A. F. Heinemann und W. Kreiser), Ger. Offen. 2655104 (8. Juni 1978), [Chem. Abstr. **89**, 129802e (1978)].
- 12) W. P. Schneider und D. E. Ayer, Proc. 2nd Int. Congr. Hormonal Studies, Milan 1966, p. 254; s. auch R. W. Denny und A. Nickon, Org. React. **20**, 133 (1973).
- 13) Als Nebenprodukt treten 22% **8** und 12% **1** auf.
- 14) Die thermische, kupfer-katalysierte Fragmentierung der C-20-Hydroperoxide verläuft nahezu unabhängig von der Natur des Substituenten an C-21. Wir untersuchten **10** mit R = CH₂OH, CH₂OAc, CH₂OCH₃, CO₂CH₃; G. Neef und U. Eder, unveröffentlicht.

[306/79]