

Totalsynthese optisch aktiver Steroide, XVII¹⁾

Synthese von A, 19-Dinorsteroiden

Ulrich Eder*^{a)}, Gerhard Cleve^{a)}, Gregor Haffer^{a)}, Günter Neef^{a)},
Gerhard Sauer^{a)}, Rudolf Wiechert^{a)}, Andor Fürst^{b)} und Werner Meier^{b)}

Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen^{a)},
Müllerstraße 170–178, D-1000 Berlin 65, und
Pharmazeutische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG^{b)},
CH-4002 Basel

Eingegangen am 18. Oktober 1979

A, 19-Dinorsteroiden **3a–c** werden durch Addition des β -Ketoesters **5b** an die optisch aktiven *trans*-Ketosulfone **6a–c** (CD-Baustein) und einen kinetisch kontrollierten A-Ringschluß dargestellt.

Total Synthesis of Optically Active Steroids, XVII¹⁾

Synthesis of A, 19-Dinosteroids

A, 19-Dinosteroids **3a–c** are synthesized by addition of the β -ketoester **5b** to the optically active *trans*-ketosulfones **6a–c** (CD-fragment) followed by a kinetically controlled ringclosure-reaction.

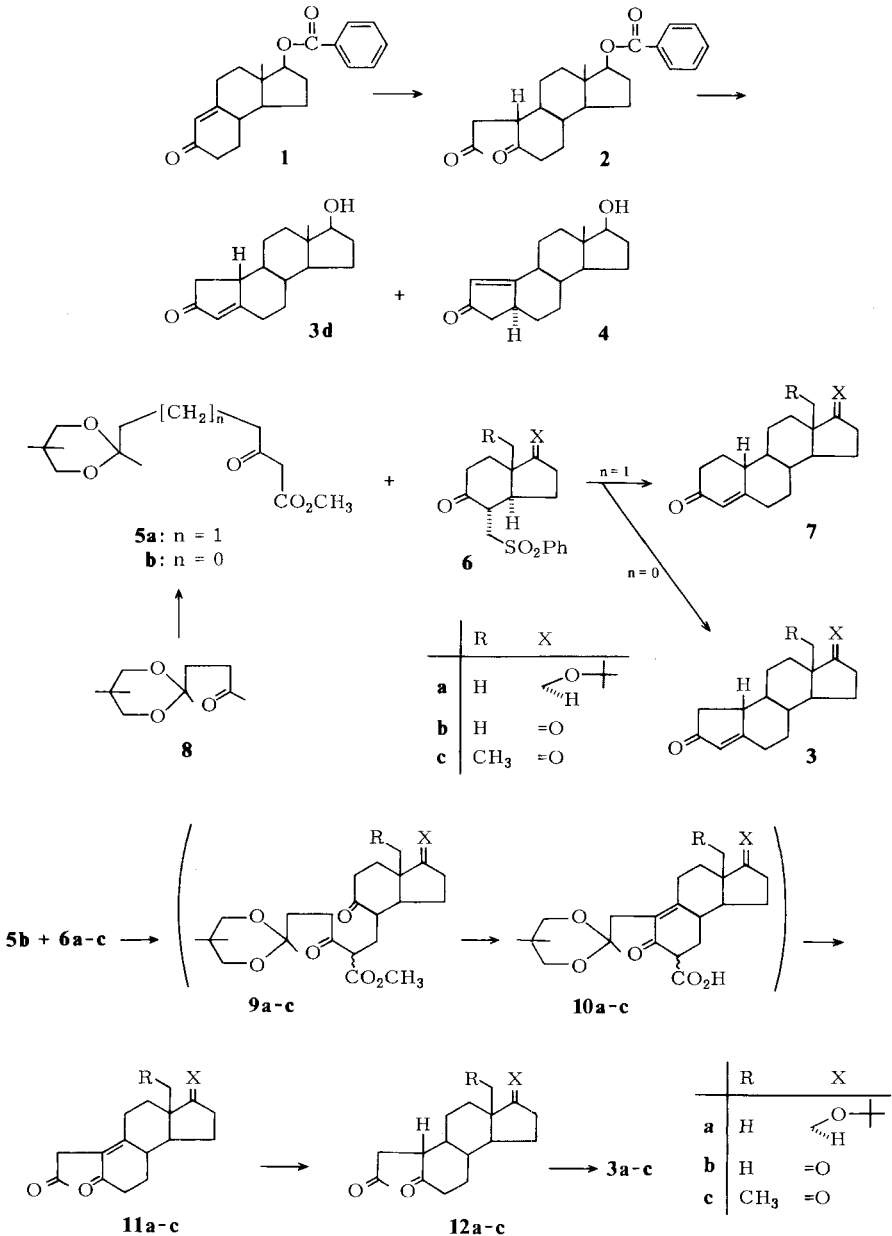
In einer vor kurzem erschienenen Publikation beschreiben Jacques, Nedelec et al.²⁾ eine Synthese von A, 19-Dinorsteroiden. Ausgehend vom Tricyclus **1** wird durch Anbau einer C₃-Einheit, Hydrierung und Kondensation das tetracyclische Grundgerüst erhalten. Nur mit großen Verlusten konnte das bei der Ringschlußreaktion von **2** gebildete Gemisch aus nahezu gleichen Anteilen der Doppelbindungsisomeren 2-Ketoprodukte **3d/4** aufgetrennt werden.

Im folgenden wird über eine andersartige Synthese berichtet. In einer früheren Arbeit wird der Aufbau eines „normalen“ Steroidtetracyclus **7** durch Zusammenbau des optisch aktiven CD-Teilstücks **6c** mit dem β -Ketoester **5a** (AB-Fragment) von uns beschrieben³⁾. Der Einsatz eines entsprechenden Nor-AB-Teilstückes (**5b**) in die Kondensation mit **6a–c**⁴⁾ ermöglicht die Synthese der A, 19-Dinorsteroiden **3**.

Die Darstellung von **5b** geht aus vom 2,5-Hexandion. Eine Monoketalisierung mit 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol liefert neben Ausgangs- und Bisketalprodukt in 45proz. Ausb. das destillativ abtrennbare Ketoketal **8**, das mit Kohlensäure-dimethylester/Natriumhydrid zu **5b** methoxycarboxyliert wird (83%).

Zur Kondensation der beiden Steroidbausteine wird das aus dem β -Ketoester **5b** durch Natriumhydrid in Toluol hergestellte Anion mit den Ketosulfonen **6a–c** nach Art einer Michael-Addition umgesetzt. Die anschließende Behandlung der Rohprodukte **9a–c** mit Natriumhydroxid in wäßrigem Methanol bewirkt den Ringschluß des Ringes B und die Verseifung der Carbonsäureestergruppe an C-6. Die nach Ansäuern – es tritt teilweise Ketalspaltung ein – erhaltenen rohen β -Ketosäuren **10a–c**

werden durch Kochen in Benzol decarboxyliert und danach zur vollständigen Ketal-spaltung mit 1 N H₂SO₄ in Aceton behandelt. Nach Chromatographie erhält man zu 75–84%, bezogen auf **6a–c**, die Secoverbindungen **11a–c**, die mit Pd-Kohle in Ethanol/3 Vol.-% Triethylamin zu **12a–c** hydriert werden.



Erste Cyclisierungsversuche an **12a** mit NaOCH₃ in siedendem Methanol oder NaOC₂H₅ in Ethanol, Bedingungen, wie sie auch von Jacques, Nedelec et al.²⁾ verwendet werden, führen zum Gemisch (≈ 60:40) der doppelbindungsisomeren Produkte **3a** und **4** (als 17β-*tert*-Butylether). Eine Trennung durch Chromatographie oder Kristallisation ist hier nicht möglich. Eine saure Spaltung der *tert*-Butylethergruppe (4 N HCl/Dioxan) ergibt ein gleich zusammengesetztes Gemisch von **3d** und **4**, aus dem sich durch Kristallisation bevorzugt **4** abtrennen läßt. Durch mehrfache Kristallisation der Mutterlauge wird zu 32% reines **3d** vom Schmp. 137–139°C gewonnen. Durch basische oder saure Behandlung ergeben die getrennten Isomeren **3d** und **4** wiederum ein Gemisch. Das thermodynamische Gleichgewicht **3d** ⇌ **4** stellt sich bei einer Verteilung von ungefähr 60:40 ein, eine Zusammensetzung, wie sie auch aus der Ringschlußreaktion erhalten wird.

Anhand dieser Befunde erscheint es für eine gezielte Synthese der A,19-Dinorsteroide **3a–d** sinnvoll, anstelle einer offensichtlich thermodynamisch kontrollierten, eine kinetisch kontrollierte Ringschlußreaktion zu versuchen, da im primären Cyclisierungsprodukt die erwünschte Doppelbindungslage ($\Delta^{3(5)}$) vorliegen muß⁵⁾.

Die Verwendung von Kalium-*tert*-butylat in Toluol bei Temperaturen von –10° bis 0°C erweist sich als optimale Lösung für dieses Problem. Nach vollständigem Umsatz der Edukte **12a–c** (2–4 h) enthalten die Rohprodukte nach GC-Analyse zu mehr als 95% die erwünschten $\Delta^{3(5)}$ -Isomeren **3a–c**. Durch Chromatographie und Kristallisation werden **3a–c** in Ausbeuten von 75–80% isomerenfrei erhalten. Für die Überführung von **3a** in **3d** konnten keine Butyletherspaltungsbedingungen gefunden werden, die dies ohne Isomerisierung der Doppelbindung ermöglichen. Es werden stets Gemische aus **3d** und **4** erhalten. **3d** läßt sich aber aus dem Diketon **3b** durch Reduktion zum Diol und anschließende partielle Reoxidation mit Mangandioxid zu 78% gewinnen. Mit dem konvergenten Syntheschema (**5b** + **6a–c**) und der kinetisch kontrollierten Ringschlußreaktion erscheint ein ökonomischer Zugang zu der noch wenig bearbeiteten Klasse der A,19-Dinorsteroide eröffnet.

Wir danken den Herren Drs. A. Seeger und D. Rosenberg für die Aufnahme und die Mithilfe bei der Interpretation der Spektren. Frau H. Twardowski gilt unser besonderer Dank für die exzellente präparative Mitarbeit. Die Elementaranalysen wurden in unserem Fachbereich für 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: in Methanol, Cary, Modell 17. – CD-Spektren: Dichrograph CD 185 der Fa. Jouan, Paris.

5,5-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-2-hexanon (8): Zur Mischung von 114.2 g 2,5-Hexandion, 114.5 g 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol, 148.2 g Orthoameisensäure-trimethylester und 570 ml Methylenchlorid gibt man 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure. Nach 5 h wird mit 80 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, die Wasserphase abgetrennt und die Methylenchloridlösung getrocknet. Das Rohprodukt wird an einer 30-cm-Füllkörperkolonne im Hochvak. destilliert. 90.73 g (45%) vom Sdp. 64–67°C/0.05 Torr.

IR (Ölfilm): 1720 (C=O), 1085 cm^{-1} (C-O). – NMR (CDCl_3): δ = 0.86 und 1.05 (2s, 6H, $\text{H}_3\text{C}-\overset{\vee}{\text{C}}-\text{CH}_3$), 1.38 (s, 3H, $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$), 2.17 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$), 3.33–3.66 (m, 4H, O- CH_2 -).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (200.3) Ber. C 65.97 H 10.07 Gef. C 66.43 H 10.21

6,6-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-3-oxoheptansäure-methylester (**5b**): 17.3 g Natriumhydrid in 70 ml Toluol und 32.7 ml Kohlensäure-dimethylester werden bei 70 °C in 3 h mit 51.8 g **8** in 100 ml Toluol versetzt. Nach 4 h bei 70 °C und 16 h bei Raumtemp. tropft man bei intensiver Eiskühlung 28 ml Methanol langsam zu, rührt nach 20 min 400 ml kalte 10proz. wäßrige Essigsäure ein, versetzt mit 26 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Toluol. 71 g Rohprodukt. Die Reinigung durch Kurzwegdestillation im Hochvak. ergibt 55.18 g (83%) farbli. Öl vom Sdp. 130–135 °C/0.05 Torr.

IR (Ölfilm): 1751 (Ester-C=O), 1721 cm^{-1} (C=O). – NMR (CDCl_3): δ = 0.83 und 1.06 (2s, 6H, $\text{H}_3\text{C}-\overset{\vee}{\text{C}}-\text{CH}_3$), 1.37 (s, 3H, $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$), 2.01 (t, 2H, $\text{CH}_2-\overset{\vee}{\text{C}}-\text{O}$), 2.74 (t, 2H, $\text{CH}_2-\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$), 3.27–3.67 (m, 4H, -O- CH_2 -), 3.73 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (258.3) Ber. C 60.44 H 8.59 Gef. C 60.01 H 8.73

17 β -tert-Butoxy-3,5-seco-A-nor-9-östren-2,5-dion (**11a**): Zu 1.33 g NaH in 100 ml Toluol tropft man in 20 min 15 g **5b** in 50 ml Toluol. Nach Ende der Wasserstoffentwicklung (30 min) werden 10 g **6a**, gelöst in 150 ml Toluol, zugegeben und nach 5 h durch Zusatz von 300 ml gesätt. Natriumdihydrogenphosphatlösung und Toluolextraktion aufgearbeitet. Das rohe **9a** (27.2 g) wird in 100 ml Methanol gelöst, mit 100 ml 10proz. wäßriger Natronlauge versetzt und nach 2.5 h bei Raumtemp. mit Essigsäure bis pH 4.5–5 angesäuert. Aus der Essigester-Extraktion erhält man 21.5 g rohes **10a**, das 1 h in 150 ml Benzol erhitzt wird. Das Decarboxylierungsprodukt (16.6 g), gelöst in 200 ml Aceton, versetzt man mit 35 ml 1 N H_2SO_4 , destilliert nach 2 h das Aceton i. Vak. ab, extrahiert den Rückstand mit Methylenchlorid und chromatographiert das Rohprodukt an Kieselgel mit Hexan/Aceton (0–35%). Durch Kristallisation aus Methanol werden 7.36 g (84% bez. auf **6a**) vom Schmp. 143–145 °C und $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -33.8^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3) erhalten.

IR (KBr): 1720 (C=O), 1670 (α,β -ungesätt. C=O), 1625 cm^{-1} (C=C). – UV: $\lambda_{\text{max}} = 249$ nm ($\epsilon = 13800$). – NMR (CDCl_3): δ = 0.88 (s, 3H, 18-H), 1.14 (s, 9H, tBu), 2.16 (s, 3H, 3-H), 3.28–3.52 (m, 3H, 17-H und 1-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (332.5) Ber. C 75.86 H 9.70 Gef. C 76.01 H 9.88

Analog werden die Ketosulfone **6b**, **c** zu **11b**, **11c** umgesetzt.

3,5-Seco-A-nor-9-östren-2,5,17-trion (**11b**): Ausb. 76% (bez. auf **6b**), Schmp. 112–113 °C (Diisopropylether), $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +10.9^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3). – IR (KBr): 1745 (5-Ring-C=O), 1725 (C=O), 1670 (α,β -ungesätt. C=O), 1625 cm^{-1} (C=C). – UV: $\lambda_{\text{max}} = 246$ nm ($\epsilon = 13350$). – NMR (CDCl_3): δ = 1.14 (s, 3H, 18-H), 2.17 (s, 3H, 3-H), 3.38 und 3.66 (AB, $J = 16$ Hz, 2H, 1-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (274.4) Ber. C 74.42 H 8.08 Gef. C 74.25 H 8.21

13-Ethyl-3,5-seco-A-nor-9-gonen-2,5,17-trion (**11c**): Ausb. 79% (bez. auf **6c**), Schmp. 108–110 °C (Diisopropylether), $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -40.7^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3). – IR (KBr): 1740 (5-Ring-C=O), 1730 (C=O), 1670 (α,β -ungesätt. C=O), 1625 cm^{-1} (C=C). – UV: $\lambda_{\text{max}} = 247$ nm ($\epsilon = 13250$). – NMR (CDCl_3): δ = 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 13b-H), 2.15 (s, 3H, 3-H), 3.36 und 3.67 (AB, $J = 17$ Hz, 2H, 1-H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (288.4) Ber. C 74.97 H 8.39 Gef. C 74.78 H 8.25

17 β -tert-Butoxy-3,5-seco-A-nor-2,5- δ -strandion (12a): 5 g **11a** werden in 50 ml Ethanol und 1.5 ml Triethylamin mit 400 mg Pd-Kohle (10%) bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Wasserstoffaufnahme in 65 min = 410 ml. Kristallisation aus Diisopropylether ergibt 4.23 g (85%) vom Schmp. 123–124°C und $[\alpha]_D^{RT} = -6.3^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

IR (KBr): 1715 cm^{-1} (C=O). – CD (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 296$ ($\Delta\epsilon = -2.20$ Sch.), 289 nm (-2.45). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.80$ (s, 3H, 18-H), 1.14 (s, 9H, tBu), 2.23 (s, 3H, 3-H), 3.39 (t, $J = 7$ Hz, 1H, 17-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (334.5) Ber. C 75.40 H 10.25 Gef. C 75.68 H 10.49

Analog erfolgt die Herstellung von **12b**, **c** aus **11b**, **c**.

3,5-Seco-A-nor-2,5,17- δ -strantrion (12b): Ausb. 87%. Schmp. 134–136°C (Diisopropylether), $[\alpha]_D^{RT} = +57.8^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3). – IR (KBr): 1745 (5-Ring-C=O), 1720 cm^{-1} (C=O). – CD (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 314$ ($\Delta\epsilon = +1.59$), 305 (1.66), 273 nm (-0.752). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.96$ (s, 3H, 18-H), 2.23 (s, 3H, 3-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (276.4) Ber. C 73.88 H 8.75 Gef. C 73.62 H 8.92

13-Ethyl-3,5-seco-A-nor-2,5,17-gonantrion (12c): Ausb. 80%. Schmp. 147–148°C (Diisopropylether), $[\alpha]_D^{RT} = +15.3^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3). – IR (KBr): 1750 (5-Ring-C=O), 1720 cm^{-1} (C=O). – CD (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 315$ ($\Delta\epsilon = +1.46$), 307 (+1.27), 280 nm (-1.02). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.80$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 13b-H), 2.22 (s, 3H, 3-H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (290.4) Ber. C 74.44 H 9.03 Gef. C 74.32 H 9.14

17 β -Hydroxy-A-nor-5 α - δ -str-1(10)-en-2-on (4) und 17 β -Hydroxy-A-nor-3(5)- δ -stren-2-on (3d): 4.81 g **12a** werden in 100 ml Ethanol mit 650 mg NaOC_2H_5 4 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 150 ml gesätt. Natriumdihydrogenphosphatlösung wird das Lösungsmittel i. Vak. destilliert und der Rückstand mit Essigester extrahiert. Das Rohprodukt kocht man 2 h in 95 ml Dioxan und 19 ml 4 N HCl. Zur Abtrennung von geringen Nebenprodukten wird an Kieselgel mit Hexan/Aceton (0–35%) gereinigt und das chromatographisch nicht trennbare Gemisch aus **4** und **3d** (nach GC 40: 60) (24-m-Glaskapillare, 240°C) aus Diisopropylether kristallisiert. 1.32 g **4** (35%, bez. auf **12a**) vom Schmp. 181–183°C und $[\alpha]_D^{RT} = -198^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3). Aus der Mutterlauge lassen sich durch mehrfaches Kristallisieren 1.2 g (32%) reines **3d** vom Schmp. 137–139°C und $[\alpha]_D^{RT} = -54^\circ$ ($c = 0.25$, CH_3OH) gewinnen (Lit.²) Schmp. 130°C, $[\alpha]_D^{RT} = -70^\circ$ (Ethanol). Die von unserem Wert (-54°) abweichende Angabe ist auf noch enthaltenes **4** zurückzuführen).

Alternativ ist **3d** aus **3b** herstellbar. 2.61 g **3b** werden bei 0°C in 50 ml absol. THF 1 h mit 350 mg Lithiumaluminiumhydrid behandelt. Nach Zugabe von 0.35 ml Wasser, 0.35 ml 15proz. Natronlauge und 1.05 ml Wasser wird vom Niederschlag abfiltriert, das THF i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Methylenchlorid mit 26 g MnO_2 4 h gerührt. 2.02 g (78%) vom Schmp. 136–139°C.

17 β -tert-Butoxy-A-nor-3(5)- δ -stren-2-on (3a): 5.3 g **12a** und 2.5 g Kalium-*tert*-butylat werden in 106 ml Toluol 2 h bei Eiskühlung gerührt. Nach Zugabe von 100 ml gesätt. Natriumdihydrogenphosphatlösung extrahiert man mit Essigester, reinigt das Rohprodukt durch Filtration an Kieselgel mit Hexan/Aceton (0–30%) und kristallisiert aus Pentan. 3.98 g (79%) vom Schmp. 109–113°C und $[\alpha]_D^{RT} = -38^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

IR (KBr): 1710 (α,β -ungesätt. C=O), 1620 (C=C), 1080 cm^{-1} (C–O–). – UV: $\lambda_{\text{max}} = 233$ nm ($\epsilon = 15600$). – CD (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 345$ ($\Delta\epsilon = 0.85$ Sch.), 332 (-1.77), 319 (-1.84), 310 (-1.38 Sch.), 231 nm (-5.7). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.79$ (s, 3H, 18-H), 1.13 (s, 9H, tBu), 3.40 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 17-H), 5.83 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, 3-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (316.5) Ber. C 79.70 H 10.19 Gef. C 79.63 H 10.42

Analog werden **3b**, **c** aus **12b**, **c** dargestellt.

A-Nor-3(5)-östren-2,17-dion (3b): Ausb. 77%. Schmp. 188–189 °C (aus Diisopropylether), $[\alpha]_D^{RT} = +25.1^\circ$ ($c = 0.48$, CHCl_3). – IR (KBr): 1745 (5-Ring-C=O), 1705 (α,β -ungesätt. C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV: $\lambda_{\text{max}} = 233\text{ nm}$ ($\epsilon = 17400$). – CD (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 346$ ($\Delta\epsilon = -0.80$), 333 (-1.62), 297 ($+1.88$), 230 nm (-6.4). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.95$ (s, 3H, 18-H), 5.86 (t, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H, 3-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (258.4) Ber. C 79.03 H 8.58 Gef. C 79.12 H 8.41

13-Ethyl-A-nor-3(5)-gonen-2,17-dion (3c): Ausb. 75%. Schmp. 147–149 °C (aus Diisopropylether), $[\alpha]_D^{RT} = -9.9^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3). – IR (KBr): 1745 (5-Ring-C=O), 1710 (α,β -ungesätt. C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV: $\lambda_{\text{max}} = 232\text{ nm}$ ($\epsilon = 16200$). – CD (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 347$ ($\Delta\epsilon = -0.84$), 333 (-1.69), 298 ($+1.60$), 231 nm (-6.9). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.80$ (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H, 13b-H), 5.84 (t, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H, 3-H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (272.4) Ber. C 79.37 H 8.88 Gef. C 79.01 H 8.93

Literatur

- 1) XVI. Mittel.: U. Eder, G. Haffer, G. Neef, K. Prezewowsky, G. Sauer und R. Wiechert, Chem. Ber. **111**, 939 (1978).
- 2) J. Canceill, J.-C. Gasc, L. Nedelec, F. Baert, M. Foulon und J. Jacques, Bull. Soc. Chim. Fr. **1979**, II, 157.
- 3) ^{3a}) G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef und R. Wiechert, Angew. Chem. **87**, 413 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 417 (1975). – ^{3b}) J. Gutzwiller, L. Labler, W. Meier, A. Fürst, U. Eder, G. Sauer und R. Wiechert, Helv. Chim. Acta **61**, 2397 (1978).
- 4) Die Darstellung von **6a**, **b** erfolgt analog der Synthese von **6c**³⁾. G. Sauer et al., Publikation in Vorbereitung.
- 5) Dieses Prinzip ist vor kurzem von zwei Arbeitsgruppen erfolgreich angewendet worden. – ^{5a}) J.E. Murry, A. Andrus, G.M. Ksander, J.H. Musser und M.A. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **101**, 1330 (1979). – ^{5b}) E. Brown und M. Ragault, Tetrahedron Lett. **1973**, 1927.

[352/79]