

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. Liebermann, Ber. deutsch. chem. Ges. 44, 850 (1911).
 [2] R. R. Upadhyay & E. Hecker, Phytochemistry 13, 752 (1974).
 [3] S. P. Singh, S. Bhattacharji & A. B. Sen, J. Indian chem. Soc. 40, 925 (1963).
 [4] a) R. Kuhn, A. Winterstein & H. Roth, Ber. deutsch. chem. Ges. 64, 333 (1931); b) R. Kuhn & A. Winterstein, Ber. deutsch. chem. Ges. 65, 1873 (1932); c) R. Kuhn & A. Deutsch, Ber. deutsch. chem. Ges. 66, 883 (1933); d) R. Kuhn H. Brockmann, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 885 (1934).
 [5] H. Müller & P. Karrer, Helv. 48, 291 (1965).
 [6] B. C. L. Weedon, Pure appl. Chemistry 35, 113 (1973).
 [7] R. Buchecker, P. Hamm & C. H. Eugster, Helv. 57, 631 (1974).
 [8] J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. H. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen & T. Walker, J. chem. Soc. 1952, 1094.
 [9] A. Winterstein, A. Studer & H. Rüegg, Ber. deutsch. chem. Ges. 93, 2951 (1960).
 [10] P. Karrer, H. Obst & U. Solmssen, Helv. 21, 451 (1938).
 [11] V. Tãmaş, C. Bodea, Rev. Roum. chim. 12, 1517 (1967).
 [12] H. Cadosch & C. H. Eugster, Helv. 57, 1466 (1974).
 [13] J. C. Martin, J. A. Franz & R. Arhart, J. Amer. chem. Soc. 96, 4604 (1974).
 [14] A. McCormick & S. Liaaen-Jensen, Acta chem. scand. 20, 1989 (1966).

189. Steroide und Sexualhormone

256. Mitteilung [1]

Quassinoide Bitterstoffe I

1-Oxo-2-methoxy-4 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^2 -5 α -androsten
als Modell für den Ring A des Quassinsvon Hans Jörg Koch, Hans Pfenninger¹⁾ und Walter Graf

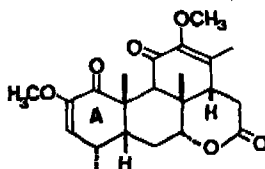
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(12. VI. 75)

Summary. Starting from 3-oxo-17 β -hydroxy- Δ^1 -5 α -androstene (**2b**) the preparation of 1-oxo-2-methoxy-4 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^2 -5 α -androstene (**9**), a compound with the ring A structure of quassine (**1**) is described. The key problem of the reaction sequence is shown to be the monomethylation at C(4).

Im Rahmen der partialsynthetischen Erschliessung quassinoider Bitterstoffe wird in der vorliegenden Arbeit über den Aufbau der Titelverbindung **9**, einem Modell des Ringes A von Quassin **1** [2], berichtet.

Schema 1



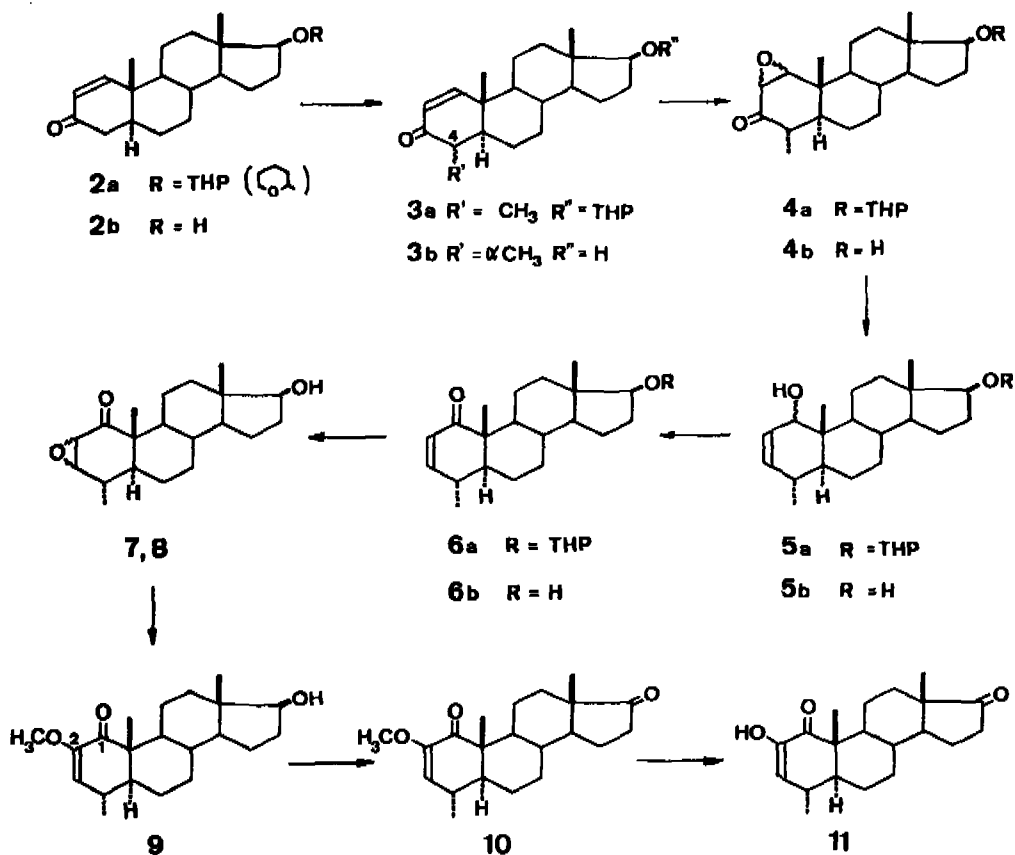
1

¹⁾ Diplomarbeit ETHZ, 1974.

Als zentrales Problem der Synthese erwies sich nachgerade die Ausarbeitung eines ergiebigen Verfahrens zur Herstellung von Δ^1 -3-Oxo-4-methyl-5 α -steroiden (vgl. **3b**). Die in der Literatur beschriebenen, präparativ aufwendigen Methoden sind unergiebig und kamen daher nicht in Betracht (vgl. *D. Burn & V. Petrov* [3] sowie *Y. Mazur & F. Sondheimer* [4]).

Als Ausgangsmaterial für unsere Versuche wurde das leicht zugängliche 3-Oxo-17 β -hydroxy- Δ^1 -5 α -androst-**(2b)** gewählt [5]. Um eine selektive Monomethylierung an C(4) zu gewährleisten war es nötig, durch Basenbehandlung primär eine sehr hohe Enolatkonzentration zu erreichen. Dies gelang durch Behandlung von **2a** mit zwei Äquivalenten Lithium-diisopropylamid in Tetrahydrofuran und Entfernung des gebildeten Diisopropylamins durch Einengen im Hochvakuum. Nach Versetzen des so anfallenden Enolatsalzes mit einem zehnfachen Überschuss an Methyljodid isolierte man in 90proz. Ausbeute eine 4-Monomethylverbindung der Struktur **3a**. Nach der säurekatalysierten Hydrolyse des Tetrahydropyranyläthers an C(17) erhielt man ein einheitliches Präparat der Struktur **3b**. Beim Versuch einer Isomerisierung von **3b** mit Natriummethylat wurde unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewon-

Schema 2



nen. Dieser Befund, zusammen mit den $^1\text{H-NMR.}$ -Daten ($J_{4,5} = 12$ Hz, diaxiale Protonen; $J_{4, \text{Me}} = 7$ Hz), beweist die äquatoriale 4α -Lage der Methylgruppe in **3b**²⁾.

Die nachfolgenden Umwandlungen (**3a** \rightarrow **4a** \rightarrow **5a** \rightarrow **6a**) stellten keine besonderen präparativen Probleme dar. Epoxidierung von **3a** nach *Weitz-Scheffer*³⁾ mit Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von 4N Natronlauge (\rightarrow **4a**²⁾), *Wharton-Umlagerung*³⁾ mit Hydrazinhydrat (\rightarrow **5a**) und anschliessende Oxydation des Allylalkohols **5a** nach *Ratcliff* [7] mit Chromtrioxid/Pyridin in Methylenchlorid lieferte das Enon **6a**, dessen Tetrahydropyranylrest mit Säure abgespalten wurde (\rightarrow **6b**). *Weitz-Scheffer-Oxydation* des Enons **6b** ergab ein trennbares Gemisch der stereoisomeren 2,3-Epoxide **7**²⁾ und **8**³⁾. Behandlung der Epoxide **7** bzw. **8** in siedendem Methanol mit Natriummethylat (vgl. *Reusch et al.* [8]) führte zum gleichen Endprodukt der Struktur **9**, das ein Modell des Ringes A von Quassin (**1**) darstellt. Die Gesamtausbeute der Reaktionsfolge **2b** \rightarrow **9** betrug 24%.

Ein spektroskopischer Hinweis für die Richtigkeit der angenommenen 1,2-Lage der Sauerstofffunktionen im Ring A ergab sich zunächst aus dem Vergleich mit den $^1\text{H-NMR.}$ -Daten natürlicher Quassinoide. Die Kopplungskonstante ($J_{3,4} = 2,5$ Hz) und die chemische Verschiebung (5,28 ppm) des Protons an C(3) sind in guter Übereinstimmung mit den für ähnliche Systeme bereits bekannten (vgl. [9]) Daten. Der Einbau der Methoxygruppe in Stellung 2 des Steroidgerüsts wurde schliesslich wie folgt bewiesen: Nach Oxydation des 17β -Alkohols **9** unter Ausbildung des 17-Ketons **10** und Hydrolyse (HCl/AcOH) der Enoläthergruppierung im Ring A des letzteren erhielt man eine Verbindung der Struktur **11**, deren IR.-Spektrum durch das Ausbleiben eines Verdünnungseffektes (2%–0,033%, CCl_4) auf das Vorliegen einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung schliessen lässt.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2.816.73) sowie der Ciba-Geigy AG Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Für allg. Bemerkungen vgl. [10].

3-Oxo-17 β -(2'-tetrahydropyranlyloxy)- Δ^1 -5 α -androgen (2a). 4,4 g **2b** wurden in 150 ml Methylenchlorid/Diäthyläther 1:1 gelöst, mit 340 mg wasserfreier *p*-Toluolsulfonsäure und 15 ml 3,4-Dihydropyran versetzt und 45 Min. bei Raumtemperatur (R.T.) gerührt. Aufarbeiten und Wasserdampfdestillation lieferte kristallines **2a**. - IR.: 1670, 1030. - UV.: 231 (10700). - NMR.: 0,82, *s*, $\text{H}_3\text{C}(18)$; 1,04, *s*, $\text{H}_3\text{C}(19)$; 3,60, br. *m*, HC(17); 4,62, *m*, OCHO an C(17); 5,84, *d*, *J* = 10, HC(2); 7,12, *d*, *J* = 10, HC(1). - MS.: M^+ = 372 (2,4%), 288 (21%), 85 (100%).

3-Oxo-4 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^1 -5 α -androgen (3b). Unter Argon-Atmosphäre wurden zu 1,0 g **2a** in 5 ml wasserfreiem THF zwei Äquivalente Lithium-diisopropylamid⁴⁾ gegeben. Nach 10 Min.

²⁾ *Anmerkung bei der Korrektur vom 2.9.1975:* Aufgrund der circulardichroitischen Analyse lässt sich für **3b** [CD.: 355(–0,68)] die 4α -Lage der CH_3 -Gruppe festlegen. Für **4b** [CD.: 308(+2,17); 200(+1,84)] ergibt sich die α -Konfiguration des Epoxidringes. Dem 2,3-Epoxid **7** [CD.: 296(+0,37); 201(+3,25)] kommt die β -Lage zu, währenddem das isomere Epoxid **8** [CD.: 325(–0,88); 206(–2,15)] die α -Konfiguration aufweist.

Wir danken Herrn Prof. G. Snatzke, Ruhr-Universität Bochum, für die Aufnahme und Interpretation der CD.-Spektren.

³⁾ Vgl. dazu [6].

⁴⁾ *Herstellung von Lithium-diisopropylamid:* Unter Argon wurden bei -15° zu 5 ml Diisopropylamin (dest. über Calciumhydrid) in 20 ml THF (dest. über LAH) und wenig Phenanthrolin als Indikator 17,5 ml 2N Methylithium in Äther getropft. Es bildete sich eine beständige Rotfärbung der Lösung.

bei 0° wurde im Hochvakuum bei RT. zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 5 ml THF gelöst, tropfenweise mit 3,5 ml frisch destilliertem Methyljodid versetzt und das Ganze zwei Std. bei RT. gerührt. Nach Aufarbeiten wurden die 1,06 g Rohprodukt an Silicagel mit Benzol/Essigester 9:1 chromatographiert. Man erhielt 60 mg Edukt **2a** und 900 mg **3a**. Nach Abspalten des Tetrahydropyranylrestes mit 10 Gew.-% *p*-Toluolsulfonsäure während 3 Std. bei 70° in 80proz. wässrigem Dioxan wurde **3b**²⁾ aus Aceton/Hexan kristallisiert. - Smp.: 177-178°. $[\alpha]_D = +21^\circ$ (0,95). - UV.: 230 (10890). - IR.: 3590, 1665, 1610. - NMR. (CDCl₃ + D₂O): 0,80, s, H₃C(18); 1,07, s, H₃C(19); 1,13, d, J = 7, CH₃ an C(4); 2,33, d × q, J_{4,5} = 12, J_{4, Me} = 7, HC(4); 3,67, m, HC(17); 5,86, d, J = 10, HC(2); 7,11, d, J = 10, HC(1). - MS.: M⁺ = 302.

C₂₀H₃₀O₂ (302,44) Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,39 H 10,02%

Nach Behandlung mit Natriummethylat in Methanol während 2 Std. bei 70° wurde unverändertes Ausgangsmaterial isoliert.

1α,2α-Oxido-3-oxo-4α-methyl-17β-hydroxy-5α-androsten (4b). 1,41 g Enon **3a** wurden in 15 ml Methylchlorid und 75 ml Methanol gelöst. Man fügte eine Spur Komplexon III hinzu und versetzte die auf 0° gekühlte Lösung tropfenweise mit je 10 ml 4N Natronlauge und 30proz. Wasserstoffperoxid. Nach 1½ Std. bei 0° nahm man in Essigester auf und wusch mit 5proz. Natriumsulfit- und konz. Kochsalzlösung. Chromatographie der 1,38 g Rohprodukt an Silicagel mit Benzol/Essigester 9:1 lieferte 1,20 g kristallines **4a**, das analog **3a** → **3b**²⁾ in den Alkohol **4b**²⁾ übergeführt wurde. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan schmolz **4b** bei 164-165°. $[\alpha]_D = +80^\circ$ (1,05). - IR.: 3590, 1695, 895, 865. - NMR. (CDCl₃ + D₂O): 0,77, s, H₃C(18); 0,88, s, H₃C(19); 1,13, d, J = 7, CH₃ an C(4); 3,26, d, J = 5, HC(2); 3,55, d, J = 5, HC(1); 3,65, m, HC(17). - MS.: M⁺ = 318.

C₂₀H₃₀O₃ (318,44) Ber. C 75,43 H 9,50% Gef. C 75,38 H 9,50%

1α,17β-Dihydroxy-4α-methyl-Δ²-5α-androsten (5b). 1,08 g Epoxid **4a** wurden unter Stickstoff 1 Std. bei 120° mit 7 ml Hydrazinhydrat behandelt. Aufarbeiten und Chromatographie der 1,12 g Rohprodukt an Silicagel mit Benzol/Essigester 6:1 lieferte 630 mg **5a**. Der analog zu **3a** → **3b** erhaltene aus Aceton/Hexan umkristallisierte Alkohol **5b** schmolz bei 199-200°. $[\alpha]_D = +42^\circ$ (0,95). - IR.: 3590, 1655. - NMR. (CDCl₃ + D₂O): 0,74, s, H₃C(18) + H₃C(19); 0,99, d, J = 7, CH₃ an C(4); 3,62, m, HC(17); 3,66, d, J = 5, HC(1); 5,59, d × d, J_{3,2} = 10, J_{3,4} = 2, HC(3); 5,79, d × d × d, J_{1,2} = 10, J_{1,3} = 5, J_{2,4} = 2, HC(2). - MS.: M⁺ = 304.

C₂₀H₃₂O₂ (304,46) Ber. C 78,89 H 10,59% Gef. C 78,51 H 10,50%

1-Oxo-4α-methyl-17β-hydroxy-Δ²-5α-androsten (6b). 900 mg wasserfreies Chromtrioxid wurden in 1,44 ml abs. Pyridin und 5 ml abs. Methylchlorid 15 Min. bei RT. gerührt. Darauf wurden 560 mg Allylalkohol **5a** in 5 ml Methylchlorid zugefügt, das Gemisch nach weiteren 20 Std. Rühren bei RT. in Essigester aufgenommen und 3mal mit 2N Natronlauge, einmal mit 1N wässriger Salzsäure und 2mal mit konz. NaCl-Lösung gewaschen. Chromatographie an Silicagel mit Benzol/Essigester 4:1 lieferte 505 mg kristallines Enon **6a**. Die Abspaltung des Tetrahydropyranylrestes erfolgte analog **3a** → **3b**. Es resultierte nach Umkristallisieren aus Aceton/Hexan 365 mg reines Enon **6b**, Smp.: 205-206°, $[\alpha]_D = +26^\circ$ (c = 1,0). - UV.: 227 (8700). - IR.: 3590, 1670, 1627. - NMR. (CDCl₃ + D₂O): 0,76, s, H₃C(18); 1,09, d, J = 7, CH₃ an C(4) überlappt mit 1,11, s, H₃C(19); 3,65, m, HC(17); 5,72, d × d, J_{2,3} = 10, J_{2,4} = 3, HC(2); 6,42, d × d, J_{3,2} = 10, J_{3,4} = 2, HC(3). - MS.: 302 (M⁺).

C₂₀H₃₀O₂ (302,44) Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,33 H 9,95%

1-Oxo-2ξ,3ξ-oxido-4α-methyl-17β-hydroxy-5α-androstan (Isomere 7 und 8). 320 mg Enon **6b** wurden in 10 ml Methylchlorid und 40 ml Methanol gelöst, eine Spur Komplexon III hinzugefügt und die auf 0° gekühlte Lösung mit 3 ml 4N Natronlauge und 3 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Nach 50 Std. Rühren bei 15° arbeitete man analog **3a** → **4a** auf. Chromatographie an Silicagel mit Benzol/Essigester 4:1 lieferte 113 mg Isomer **7**, 65 mg Isomer **8** und 50 mg Mischfraktionen. Die beiden Epoxide **7** und **8** wurden aus Aceton/Hexan umkristallisiert.

Isomer 7²⁾: Smp.: 190-191°, $[\alpha]_D = +104^\circ$ (c = 1,0). - IR.: 1690, 885, 855. - NMR. (CDCl₃ + D₂O): 0,76, s, H₃C(18); 1,13, d, J = 7, CH₃ an C(4); 1,29, s, H₃C(19); 3,23, d, J = 4; 3,29, d, J = 4, HC(2) und HC(3); 3,67, m, HC(17). - MS.: 318 (M⁺).

C₂₀H₃₀O₃ (318,44) Ber. C 75,43 H 9,50% Gef. C 75,39 H 9,49%

Isomer 8^a): Smp.: 210–211°, $[\alpha]_D = -24^\circ$ ($c = 1,0$). -- IR.: 1705, 890, 840. -- NMR. (CDCl₃ + D₂O): 0,77, s, H₃C(18); 1,09, s, H₃C(19); 1,11, d, J = 7, CH₃ an C(4); 3,22, d, J_{3,2} = 4, HC(2); 3,33, d × d, J_{2,3} = 4, J_{3,4} = 2, HC(3); 3,67, m, HC(17). -- MS.: 318 (M⁺).

C₂₀H₃₀O₃ (318,44) Ber. C 75,43 H 9,50% Gef. C 75,48 H 9,49%

1-Oxo-2-methoxy-4 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^2 -5 α -androsten (9). 88 mg Epoxid **7^a** wurden in 7 ml Methanol mit einem Überschuss frischem Natriummethylat während 24 Std. unter Argon unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung und präparativer Dickschichtchromatographie (Laufmittel: Benzol/Essigester 1:1) erhielt man 75 mg **9**, das nach Umkristallisieren aus Aceton/Hexan bei 215–216° schmolz. $[\alpha]_D = +50^\circ$ ($c = 1,0$). -- UV.: 263 (6100). -- IR.: 3590, 1685, 1637, 1055, 840. -- NMR. (CDCl₃ + D₂O): 0,75, s, H₃C(18); 1,09, d, J = 7, CH₃ an C(4); 1,13, s, H₃C(19); 3,55, s, OCH₃ an C(2); 3,67, m, HC(17); 5,28, d, J = 2,5, HC(3). -- MS.: 332 (M⁺).

C₂₁H₃₂O₃ (332,47) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,83 H 9,71%

Durch analoge Behandlung von 9 mg Isomer **8^a** erhielt man 5 mg **9**.

1,17-Dioxo-2-methoxy-4 α -methyl- Δ^2 -5 α -androsten (10). 60 mg **9** wurden in 6 ml Aceton gelöst. Bei 0° tropfte man bis zum Farbumschlag 8N CrO₃ in 8N H₂SO₄ hinzu und rührte während 7 Min. Nach Aufarbeiten resultierten 58 mg kristalline Dioxo-Verbindung **10**, die nach Umkristallisieren aus Aceton/Hexan bei 183–184° schmolz. $[\alpha]_D = +136^\circ$ ($c = 0,75$). -- UV.: 263 (5990). -- IR.: 1730, 1685, 1645, 1050. -- NMR.: 0,91, s, H₃C(18); 1,13, d, J = 7, CH₃ an C(4) überlappt mit 1,17, s, H₃C(19); 3,59, s, CH₂O an C(2); 5,32, d, J = 2,5, HC(3). -- MS.: 330 (M⁺).

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 75,96 H 9,08%

1,17-Dioxo-2-hydroxy-4 α -methyl- Δ^2 -5 α -androsten (11). 25 mg **10** wurden in 0,5 ml Essigsäure und 0,1 ml konz. Salzsäure während 2½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Aufnehmen in Essigester, waschen mit Natriumacetat- und konz. Natriumchlorid-Lösung reinigte man durch präparative Dickschichtchromatographie (Laufmittel: Benzol/Essigester 2:1). Man erhielt 23 mg **11**, das, aus Aceton/Hexan umkristallisiert, bei 172–173° schmolz. $[\alpha]_D = +127^\circ$ ($c = 0,85$). -- UV.: 269 (7100); nach Zusatz von 0,1N NaOH Verschiebung des Maximums auf 310. -- IR.: 3435, 1730, 1675, 1655, 1015. -- IR.-Verdünnungsreihe (in CCl₄): 2% in 0,5 mm Zelle, 0,33% in 3,0 mm-Zelle, 0,033% in 30 mm-Zelle zeigte unveränderte Absorption bei 3450. -- NMR.: 0,91, s, H₃C(18); 1,13, d, J = 7, CH₃ an C(4) überlappt mit 1,17, s, H₃C(19); 5,75, s, J = 2,5, HC(3); 5,89, s, --OH an C(2) (mit D₂O austauschbar). -- MS.: 316 (M⁺).

C₂₀H₂₈O₃ (316,42) Ber. C 75,91 H 8,92% Gef. C 75,81 H 8,97%

Wir danken Herrn Prof. Dr. J. Seibl und Frau L. Golgowski für die Aufnahme der Massenspektren. Frl. B. Brandenburg, Frau M. Ehrenfreund und Herrn K. Hillbrunner danken wir für die Aufnahme der NMR.-Spektren. Die Elementaranalysen wurden im Mikrolaboratorium (Leitung W. Manser) durchgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 255. Mitt. H. R. Schlatter, Ch. Lüthy & W. Graf, Helv. 58, 1339 (1975).
- [2] J. Polonsky, Quassinoid Bitter Principles, in J. Zechmeister, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, 30, 102 (1973), Wien, Springer Verlag.
- [3] D. Burn & V. Petrov, J. chem. Soc. 1962, 1223.
- [4] Y. Mazur & F. Sondheimer, J. Amer. chem. Soc. 80, 5220 (1958).
- [5] A. Bubenandt & H. Daubenberg, Chem. Ber. 73, 206 (1940).
- [6] L. E. Contreras, J. M. Evans, D. de Marcano, L. Marquez, M. Molina & L. Tempestini, J. org. Chemistry 39, 1550 (1974).
- [7] R. Ratcliff & R. Rodehorst, J. org. Chemistry 35, 4000 (1970).
- [8] K. M. Patel & W. Reusch, Synth. Commun. 5, 27, (1975).
- [9] T. Murae, T. Ikeda, T. Tsuyuki, T. Nishihama & T. Takahashi, Tetrahedron Letters 1971, 3897.
- [10] H. R. Schlatter, Ch. Lüthy & W. Graf, Helv. 57, 1044 (1974).