

## 188. Radikalinduzierte intramolekulare 1,4-Verschiebung einer Formylgruppe<sup>1)</sup>

Über Steroide. 234. Mitteilung<sup>2)</sup>

von Jaroslav Kalvoda und Jürgen Grob

Departement Forschung, Division Pharma, Ciba-Geigy AG, Basel

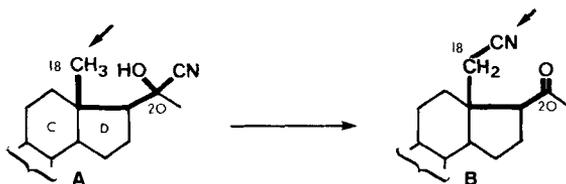
(14. VI. 78)

### Radical-induced Intramolecular 1,4-Transfer of a Formyl Group

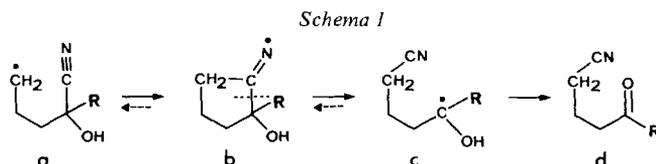
#### Summary

A further example of a radical-induced intramolecular shift of a functional group in steroids is described. In analogy to the sequence leading to the 1,4-transfer of cyano groups [3], 11 $\beta$ -nitrite photolysis was used to generate the appropriate C(18) radical in the 20-hydroxy-11 $\beta$ -nitrosoxy-pregnene-21-al **6**. Intramolecular addition of the radical center to the double-bond of the spacially adjacent aldehyde function, followed by fragmentation of the intermediate cyclic alkoxy radical and subsequent oxidation lead directly to the rearranged 18-formyl compound **10**.

Bei der durch Nitrit-Photolyse oder Hypojodit-Reaktion eingeleiteten oxydativen *Cyanhydrin/Cyanoketon-Umlagerung* [3] [4]<sup>3)</sup> (vgl. Übergang **A**  $\rightarrow$  **B**) spielt die



Reversibilität der Addition von Alkylradikalen an Nitrilgruppen eine massgebende Rolle. Im Zusammenhang mit der Diskussion des Mechanismus dieser Reaktionen (vgl. *Schema 1*) haben wir als entscheidenden Schritt die Anlagerung des (auf ver-



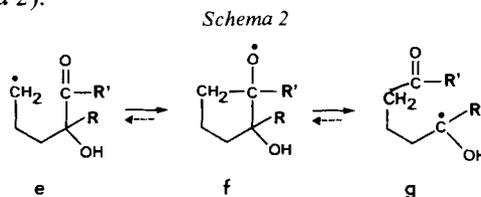
<sup>1)</sup> Auszugsweise vorgetragen am «2nd International Symposium on Organic Free Radicals» in Aix-en-Provence (17.-23. Juli 1977); vgl. auch [1].

<sup>2)</sup> 233. Mitt. vgl. [2].

<sup>3)</sup> Zur gleichen Kategorie von Reaktionen gehört auch die *a*-Peracetoxy-nitril-Photolyse von Watt [5].

schiedenen Wegen erzeugten) Radikalzentrums in **a** an die Dreifachbindung des Nitrils unter Ausbildung des cyclischen Iminoradikals **b** und die anschliessende Fragmentierung zu **c** postuliert<sup>4</sup>). Der Verlauf derartiger Ringöffnungen wird im allgemeinen primär durch stereochemische, bzw. stereoelektronische Faktoren beeinflusst [8]. Im vorliegenden Falle wirkt sich jedoch die hohe Stabilisierung des tertiären, eine Hydroxygruppe tragenden Radikals entscheidend auf die Richtung der Fragmentierung aus.

Die auf diesem Prinzip beruhende intramolekulare Substitution nichtaktivierter Zentren kann nicht nur zur Herstellung von sonst sehr schwer zugänglichen Verbindungen verwendet werden [3b] [5b] [5c] [9] [10], sondern dürfte sich auch als brauchbares Konzept für die Übertragung anderer funktioneller Gruppen erweisen. Abgesehen von der Äthynylgruppe, einem formalen Analogon der Nitrilgruppe<sup>5</sup>), stellt im obigen Zusammenhang eine *Carbonylgruppe* sicher den interessantesten Rest dar (vgl. *Schema 2*).



Aufgrund der bereits früher beobachteten Reversibilität des Fragmentierungsvorganges bei cyclischen Alkoxyradikalen [11] [12] kann, besonders bei fixierten Systemen, mit einer Addition des Kohlenstoffradikals in **e** an das  $\pi$ -Elektronensystem der räumlich benachbarten Carbonylgruppe unter Ausbildung des «überbrückten» Alkoxyradikals **f** gerechnet werden. Die anschliessende Fragmentierung sollte im gewünschten Sinne ( $\rightarrow$  **g**) erfolgen und somit eine 1,4-Verschiebung des Acylrestes bewirken.

Im Zusammenhang mit verschiedenen Teilaspekten der Synthese neuer 18-substituierter Steroide<sup>6</sup>) könnte ein Verfahren zur direkten C-Acylierung der nichtaktivierten C(18)-Methylgruppe auch präparativ attraktiv sein, weshalb die Überprüfung der obigen Hypothese am Beispiel eines 20-Acylsteroids interessant erschien.

Um eventuelle negative sterische und konformative Effekte nach Möglichkeit auszuschliessen, haben wir als Substrat für unsere Versuche einen *Aldehyd* (= **6**; vgl. *Schema 3*) ausgewählt. In diesem sollte auch die Ausbildung des für die Umlagerung essentiellen C(18)-Radikals vom Typus **e** mittels der *Barton-Reaktion* realisierbar sein [3].

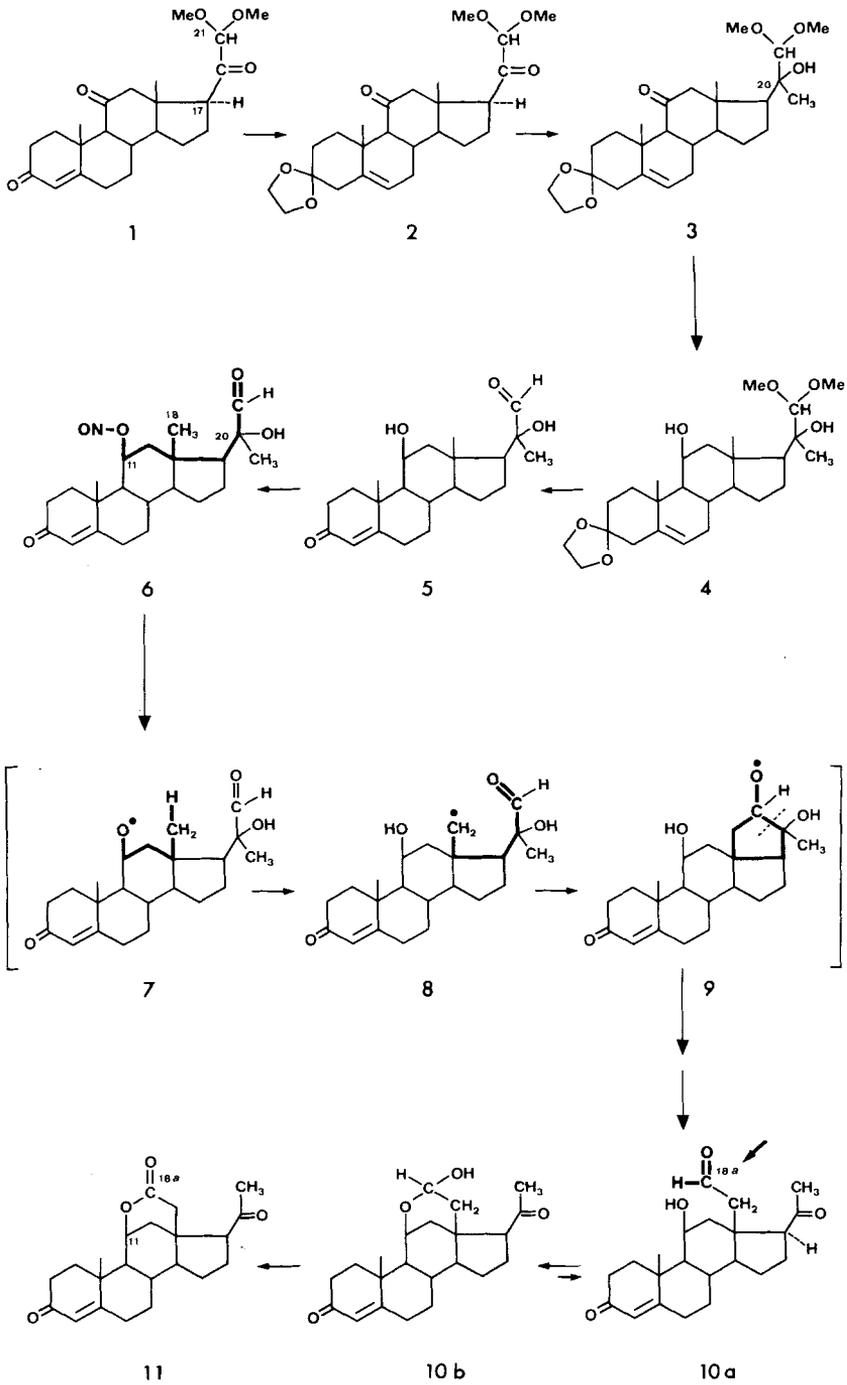
Als Ausgangsmaterial diente uns die aus Cortison-21-acetat leicht zugängliche 21,21-Dimethoxy-Verbindung **1** [14]. Durch selektive Acetalisierung der Carbonyl-

4) Der Übergang **a**  $\rightarrow$  **b** stellt nach der Definition von *Baldwin* [6] einen «5-Exo-Dig»-Prozess dar. Die Tatsache, dass auch ähnlich gebaute  $\alpha$ -Hydroxy-acetylen-Verbindungen im gleichen Sinne (ausschliesslich) zu *exocyclischen* Vinylradikalen (analog zu **b**) reagieren [1] [7], zeigt, dass in analogen Systemen diese Art der Addition von Radikalen an Dreifachbindungen einen bevorzugten Ringchlussmodus darstellt, dessen stereoelektronische Aspekte allerdings nicht abgeklärt sind.

5) Vgl. dazu [1] und die Ausführungen unter 4).

6) Vgl. u. a. [13] und die nachfolgenden Veröffentlichungen dieser Reihe.

Schema 3



gruppe in Stellung 3 wurde das Diketon **2** erhalten. Die Umsetzung dieser Verbindung mit Methylmagnesiumbromid in Äther führte zu einem Gemisch der beiden am C(20) epimeren Alkohole, aus dem durch Kristallisation das Hauptprodukt **3**<sup>7)</sup> in ca. 50proz. Ausbeute (bezogen auf **2**) gewonnen wurde. Die Reduktion von **3** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte den 11 $\beta$ -Alkohol **4**, der sich durch Behandlung mit 75proz. Essigsäure bei 60° in den freien Dihydroxy-aldehyd **5** überführen liess. Die selektive Nitrosierung der sekundären 11 $\beta$ -Hydroxygruppe von **5** mittels Nitrosylchlorid in Pyridin bei 0° ergab schliesslich das gewünschte Nitrit **6**. Wegen der relativen Instabilität der Verbindung wurde sie direkt ohne Reinigung für den nachfolgenden entscheidenden photochemischen Schritt verwendet.

Die Bestrahlung von **6** erfolgte in Toluol mittels einer Hanau-Quecksilber-Hochdrucklampe (Q 80) unter den für die Umsetzung der analog gebauten 20-Cyanhydrine beschriebenen Bedingungen [3b]. Über das entsprechende 11 $\beta$ -O-Radikal **7**, das C(18)-Radikal **8** und das cyclische Alkoxy-Radikal **9** als Zwischenstufen entstand dabei tatsächlich die erwartete 18-Formylverbindung **10a**, die als cyclisches Halbacetal **10b** in ca. 50proz. Ausbeute rein gewonnen wurde<sup>8)</sup>. Zur näheren Charakterisierung wurde die Verbindung mittels Chrom(VI)oxid/Schwefelsäure in Aceton in das bekannte  $\delta$ -Lacton **11** [3b] übergeführt.

Die durch die Reaktionsfolge **6**  $\rightarrow$  **10** realisierte Übertragung einer Formylgruppe von C(20) auf C(18) des Steroidgerüsts stellt ein weiteres Beispiel für die Verwendbarkeit des bereits früher [3a] formulierten Konzeptes für radikalinduzierte intramolekulare 1,4-Verschiebungen ungesättigter funktioneller Gruppen dar.

Für die Ausführung der Analysen danken wir Herrn Dr. W. Padowetz, für die Aufnahme und Diskussion der Spektren den Herren Dres. H. Fuhrer, H. Hürzeler und G. Rist.

#### Experimenteller Teil<sup>9)</sup>

3,3-Äthylendioxy-21,21-dimethoxy-5-pregnen-11,20-dion (**2**). Eine Lösung von 13,5 g **1** [14] in 1,35 l Benzol wurde mit 135 ml Äthylenglycol und 820 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 20 Std. unter dem Wasserabscheider gekocht. Das abgekühlte Gemisch wurde mit Äther verdünnt, 1mal mit 200 ml eiskalter 1N NaOH und 5mal mit 300 ml Wasser gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Das anfallende Rohprodukt **2** wurde ohne weitere Reinigung der nachfolgenden Grignard-Reaktion (**2**  $\rightarrow$  **3**) unterworfen. Dreimalige Umkristallisation einer Probe aus Methylenchlorid/Äther lieferte das reine Acetal **2** vom Smp. 121–123°,  $[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$  ( $c = 0,944$ ). - IR.: u. a. bei 1710, 1370, 1210, 1090, 1050. - NMR.: u. a. bei 0,63 (*s*, H<sub>3</sub>C(18)); 1,20 (*s*, H<sub>3</sub>C(19)); 3,38, 3,40 (2 *s*, 2 CH<sub>3</sub>O); 3,93 (*br. s.*, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,36 (*s*, H-C(21)); 5,35 (*m*, H-C(6)).

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,36 H 8,34%

- 7) Die Konfiguration der Verbindungen **3–6** an C(20) wurde bis jetzt nicht eindeutig bestimmt. Aus Analogiegründen möchten wir für **3** (als Hauptprodukt der Reaktion) und somit auch für die übrigen drei daraus ohne Konfigurationsänderung hervorgegangenen Verbindungen die (20*S*)-Konfiguration zur Diskussion stellen.
- 8) Der Mechanismus der letzten Teilstufe, des Übergangs vom C(20)-Radikal zur 20-Carbonylverbindung, ist bis jetzt nicht abgeklärt. Drei formell mögliche Vorgänge stehen zur Zeit zur Diskussion: 1) Nitrosierung an C(20) und anschliessende HNO-Eliminierung; 2) direkte Oxydation des Radikals zum entsprechenden Carbenium-ion, gefolgt von der Eliminierung eines Protons und 3) Abstraktion des Wasserstoffatoms der 20-Hydroxygruppe.
- 9) *Allgemeines*. S. [13].

3,3-Äthylendioxy-20 $\xi$ -hydroxy-21,21-dimethoxy-20-methyl-5-pregnen-11-on (3). 11,8 g **2** wurden in 400 ml abs. Äther gelöst und bei 15° zu einer durch Einleiten von Methylbromid in ein Gemisch von 5,9 g Magnesiumspänen und 180 ml abs. Äther erhaltenen Grignard-Lösung getropft. Es wurde mit 50 ml abs. Äther nachgespült und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde bei 5° vorsichtig mit 270 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und die im Scheidetrichter abgetrennte wässrige Phase mit Äther/Methylenchlorid 4:1 nachextrahiert. Die organischen Anteile wurden noch 1mal mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Das Rohprodukt lieferte nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther 5,62 g reines **3** vom Smp. 173–175°. Der Mutterlaugenrückstand wurde an der 30fachen Gewichtsmenge Kieselgel (Stufensäule) mit Toluol/Essigester 85:15 chromatographiert und ergab noch ca. 5 g dünnstichtchromatographisch reines **3**.  $[\alpha]_D = -7^\circ$  ( $c = 0,651$ ). - IR.: u.a. bei 3600, 1700, 1385, 1365, 1180, 1130, 1110, 1100, 1045. - NMR.: u.a. bei 0,83 (s, H<sub>3</sub>C(18)); 1,10 (s, H<sub>3</sub>C-C(20)); 1,20 (s, H<sub>3</sub>C(19)); 3,45, 3,60 (2 s, 2 CH<sub>3</sub>O); 3,93 (br. s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,16 (s, H-C(21)); 5,35 (m, H-C(6)).

C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> (448,60) Ber. C 69,61 H 8,99% Gef. C 69,41 H 9,15%

3,3-Äthylendioxy-21,21-dimethoxy-20-methyl-5-pregnen-11 $\beta$ ,20 $\xi$ -diol (4). Eine auf 5° abgekühlte Suspension von 6,4 g LiAlH<sub>4</sub> in 465 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit einer Lösung von 13,3 g **3** in 415 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt und 2,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Das auf ca. 5° abgekühlte Gemisch wurde nacheinander mit 40 ml Essigester in 80 ml Tetrahydrofuran, 21 ml Wasser in 80 ml Tetrahydrofuran und schliesslich mit 310 g Natriumsulfat versetzt, von anorganischen Anteilen abgenutzt und i.V. eingedampft. Das so erhaltene amorphe Produkt (12,9 g) wurde in Methylenchlorid durch neutrales Aluminiumoxid (Aktivität II) filtriert und lieferte 12,0 g reines **4**, Smp. 162–164° (Methylenchlorid/Diäthyläther),  $[\alpha]_D = -27^\circ$  ( $c = 1,366$ ). - IR.: u.a. bei 3600, 1385, 1365, 1180, 1155, 1130, 1110, 1090, 1070, 1035, 960. - NMR.: u.a. bei 1,10 (s, H<sub>3</sub>C-C(20)); 1,15 (s, H<sub>3</sub>C(18)); 1,30 (s, H<sub>3</sub>C(19)); 3,50, 3,60 (2 s, 2 CH<sub>3</sub>O); 3,96 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,17 (s, H-C(21)); 4,40 (m, H-C(11)); 5,28 (m, H-C(6)).

C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub> (450,62) Ber. C 69,30 H 9,39% Gef. C 69,32 H 9,69%

11 $\beta$ ,20 $\xi$ -Dihydroxy-20-methyl-3-oxo-4-pregnen-21-al (5). 12 g **4** wurden in 144 ml Eisessig gelöst, unter Rühren langsam mit 48 ml Wasser versetzt und 2 Std. bei 60° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Eiswasser versetzt, mit Chloroform extrahiert und die organische Phase mit eiskalter 1N NaOH gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Das Rohprodukt lieferte nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol/Äther 6,30 g reines **5** vom Schmelzpunkt 194–196°. Aus der Mutterlauge wurden nach Chromatographie an 50facher Gewichtsmenge Kieselgel mit Toluol/Essigester 7:3 weitere 1,65 g **5** gewonnen,  $[\alpha]_D = +169^\circ$  ( $c = 0,477$ ). - IR.: u.a. bei 3600, 3500, 1730, 1670, 1620, 1230, 1190, 1040. - NMR.: u.a. bei 0,98 (s, H<sub>3</sub>C(18)); 1,25 (s, H<sub>3</sub>C(19)); 1,42 (s, H<sub>3</sub>C-C(20)); 3,06 (br. s, HO-C(20)); 4,30 (m, H-C(11)); 5,66 (m, H-C(4)); 9,59 (s, H-C(21)).

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (360,49) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,17 H 9,24%

20 $\xi$ -Hydroxy-20-methyl-11 $\beta$ -nitrosyloxy-3-oxo-4-pregnen-21-al (6). Zu 4,8 g **5** in 48 ml Pyridin wurden bei 0° innert 1 Min. 6,72 ml einer bei 0° hergestellten Lösung von 4,5 g Nitrosylchlorid in 12 ml Pyridin gegeben und 1 Std. bei ca. 0° gerührt. Nach Verdünnen mit Eiswasser wurde 2mal mit Äther/Methylenchlorid 4:1 extrahiert. Die organischen Phasen wurden nacheinander mit eiskalter 2N HCl, Wasser und eiskalter 1N NaOH gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Das rohe (7 g) Nitrit **6** (IR.: u.a. bei 3500, 1730, 1670, 1640, 1620 Sch., 1350, 1190, 950) wurde ohne Reinigung der UV.-Bestrahlung unterworfen (**6** → **7**).

18a $\xi$ -Hydroxy-11 $\beta$ ,18a-epoxy-18-homo-4-pregnen-3,20-dion (10b). 5 g rohes Nitrit **6** wurden in 1,4 l abs. Toluol gelöst und in 7 Portionen zu je 200 ml bei 20–22° je 15 Min. unter Durchleiten von Argon mit einer Hanau-Quecksilber-Hochdrucklampe Q 80 (Pyrex-Filter) bestrahlt. Die Reaktion wurde mittels Nitrit-Test verfolgt. Die vereinigten Lösungen wurden i.V. eingedampft und an der 30fachen Gewichtsmenge Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/Essigester 7:3 wurden 2,72 g dünnstichtchromatographisch reines **10b** eluiert, das nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther (1,17 g) unter Zers. bei 147–149° schmolz,  $[\alpha]_D = +287^\circ$  ( $c = 0,430$ ). - IR.: u.a. bei 3600, 1700, 1670, 1620,

1240, 1215, 1190, 1100, 1090, 1075, 1025, 945. - NMR.: u.a. bei 1,39 (*s*, H<sub>3</sub>C(19)); 2,16 (*s*, H<sub>3</sub>C(21)); 3,62 (*br. m*, HO); 4,50 (*m*, H-C(11)); 5,35 (*br. m*, H-C(18a)); 5,70 (*m*, H-C(4)).

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (358,48) Ber. C 73,71 H 8,44% Gef. C 73,53 H 8,62%

3,20-Dioxo-4-pregnen-18a,11β-carbolacton (**11**). 50 mg **10b** wurden in 2 ml Aceton gelöst und bei *ca.* 0° mit 0,04 ml 8N Chrom(VI)oxid-Lösung in verd. Schwefelsäure versetzt und 10 Min. bei *ca.* 0° gerührt. Nach Verdünnen mit Eiswasser wurde 2mal mit Äther/Methylenchlorid 4:1 extrahiert, die organische Phase mit eiskalter 1N NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch präp. DC. in Toluol/Essigester 35:65 aufgetrennt. Die Hauptzone ergab nach Eluieren mit Essigester und Umlösen aus Methylenchlorid/Äther 19 mg **11** vom Smp. 204–205°. Das so erhaltene Produkt war mit dem bereits früher beschriebenen authentischen Lacton [3b] identisch.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Kalvoda & J. Grob, 'Radical-induced Intramolecular Group-transfer in Steroids', in Proceedings of the 2nd International Symposium on Organic Free Radicals, Aix-en-Provence 1977, in Vorbereitung.
- [2] M. Biollaz & J. Kalvoda, *Helv.* 60, 2703 (1977).
- [3] a) J. Kalvoda, *Chem. Commun.* 1970, 1002; b) J. Kalvoda & L. Botta, *Helv.* 55, 356 (1972).
- [4] a) J. Kalvoda, Ch. Meystre & G. Anner, *Helv.* 49, 424 (1965); b) J. Kalvoda, *ibid.* 51, 267 (1968).
- [5] a) D. S. Watt, *J. Amer. chem. Soc.* 98, 272 (1976); b) R. W. Freerksen, W. E. Pabst, M. L. Raggio, S. A. Sherman, R. R. Wroble & D. S. Watt, *ibid.* 99, 1536 (1977); c) R. A. M. Auel, R. W. Freerksen & D. S. Watt, *Steroids* 31, 367 (1978).
- [6] J. E. Baldwin, *Chem. Commun.* 1976, 734, 736; *idem*, *ibid.* 1977, 77, 233.
- [7] L. Botta, J. Grob & J. Kalvoda, in Vorbereitung.
- [8] A. L. J. Beckwith, 'Ring Formation and Fragmentation in Free Radicals', in Proceedings of the 2nd International Symposium on Free Radicals, Aix-en-Provence 1977, in Vorbereitung.
- [9] R. van Moorselar, S. T. Halkes, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 88, 737 (1969).
- [10] L. Botta & J. Kalvoda, *Experientia* 28, 625 (1972).
- [11] K. Heusler, J. Kalvoda, G. Anner & A. Wettstein, *Helv.* 46, 352 (1963).
- [12] K. Heusler & J. Kalvoda, *Helv.* 46, 2020 (1963).
- [13] J. Kalvoda, J. Grob & G. Anner, *Helv.* 60, 1579 (1977).
- [14] E. Caspi & H. Zajac, *J. chem. Soc.* 1969, 586.