

290. Herstellung von Cortexon-Analogen mit konformativ fixierter Seitenkette

Über Steroide. 235. Mitteilung¹⁾

von Peter Wieland

Departement Forschung, Division Pharma Ciba-Geigy AG, Basel

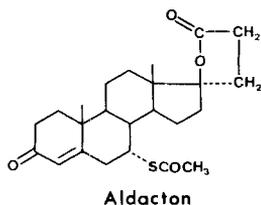
(3. X. 78)

Preparation of Cortexon-Analogs with Conformatively Fixed Side Chain

Summary

The synthesis of cortexon-analogs with a conformatively fixed side chain is described. The key step in the synthesis consists of an intramolecular displacement of bromine in position 21 by the oxygen of a 17 α -hydroxymethyl group.

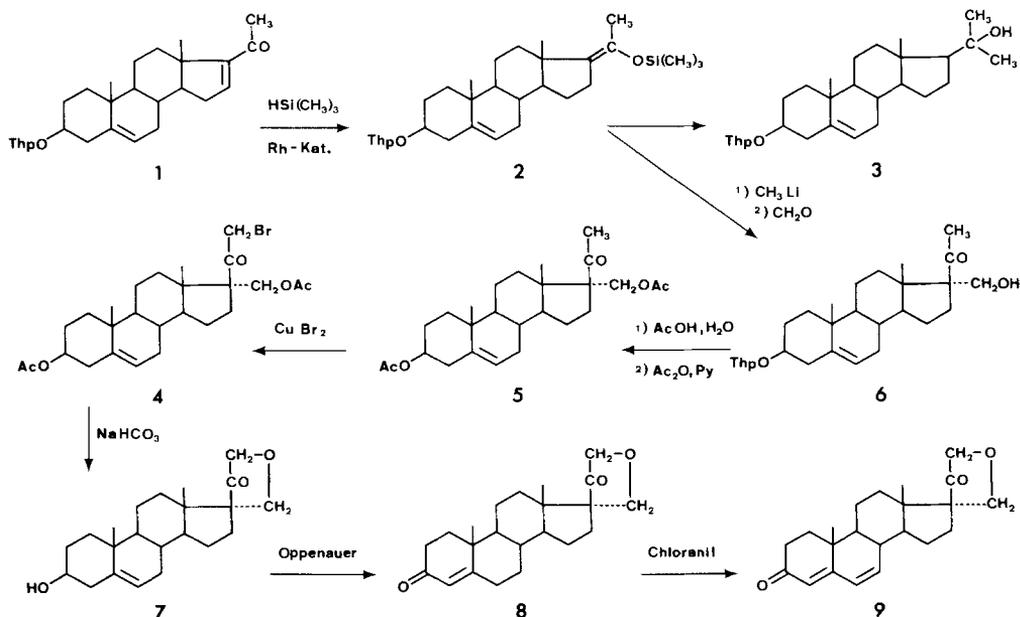
Sowohl in kristalliner Form wie in Lösung nimmt die Seitenkette von Desoxycorticosteron aufgrund von Röntgenstrukturanalysen [2] und NMR.-Untersuchungen [3] eine bevorzugte Konformation ein, in der sich die Carbonylgruppe zwischen dem 16 β -Wasserstoffatom und der 18-Methylgruppe befindet. Die 21-ständige Hydroxygruppe ist dabei ekliptisch zur Carbonylgruppe angeordnet.



Der Beweis, dass es sich dabei auch um die biologisch wirksame Konformation handelt, dürfte schwer zu erbringen sein. So war es aus verschiedenen Gründen interessant, ein Desoxycorticosteronderivat herzustellen, dessen Carbonylgruppe in annähernd gleicher Lage fixiert wäre, aber eine um *ca.* 180° abgedrehte 21-ständige Sauerstofffunktion enthielte. Diese Bedingungen erfüllen die Verbindungen **8** und **9**. Da sie gleichzeitig einen dem Antimineralo-corticoid Aldacton charakteristischen am Ring D spirocyclisch annellierten Fünfring enthalten, war die Abklärung des Einflusses dieser Modifikation auf den Natrium/Kalium-Haushalt von allgemeinem Interesse.

Der einfachste Aufbau des angestrebten Spiroringes dürfte in einer intramolekularen S_N2 -Reaktion entsprechend dem Übergang **4**→**7** liegen. Als Ausgangs-

¹⁾ 234. Mitt. vgl. [1].



material für das 21-Bromid 4 wurde hierzu das 17-Hydroxymethyl-20-keton 6 benötigt. Wege zur Herstellung dieses Typs wurden kürzlich von *Engel et al.* publiziert [4]. Sie beinhalten als Endstufe die Reduktion einer veresterten Carboxylgruppe in 17 α -Stellung mit Lithiumaluminiumhydrid zur entsprechenden Hydroxymethylverbindung. Für diesen Schritt müssen indessen vorhandene Ketogruppen durch Acetalisierung geschützt werden. Zur Umgehung dieser mehrstufigen Reaktionsfolge wurde die direkte Einführung einer Hydroxymethylgruppe in 17-Stellung versucht. Dazu wurde der Tetrahydropyranyläther von 16-Dehydropregnenolon 1 mit Trimethylsilan und Tris(triphenylphosphin)rhodiumchlorid als Katalysator [5] in den Silylenoläther 2 übergeführt. Aus diesem wurde mit Methyllithium das $\Delta^{17,20}$ -Enolat hergestellt, das mit Formaldehyd zur 17-Hydroxymethylverbindung 6 umgesetzt wurde²⁾. Als Nebenprodukt wurde dabei der tertiäre Alkohol 3 gebildet³⁾. Unter Berücksichtigung von regeneriertem Ausgangsmaterial 2 betrug die Ausbeute an 6 52,5%. Bei der Umsetzung des aus 6 durch Behandlung mit wässriger Essigsäure und anschliessender Acetylierung erhaltenen Diacetates 5 mit Bleitetraacetat und Bortrifluorid [7] konnte die erwünschte Acetoxylierung in 21-Stellung nicht realisiert werden. Mit Kupferdibromid in Tetrahydrofuran [8] liess sich indessen aus 5 das 21-Bromid 4 erhalten. Letzteres wurde nicht isoliert, sondern in roher Form⁴⁾ mit einer wässrig-methanolischen Lösung von Natriumhydrogencarbonat versetzt, wobei die angestrebte Spiroverbindung 7 entstand. Die *Oppenauer*-Oxyda-

2) Diese Reaktionsfolge wurde im Falle eines in β -Stellung monosubstituierten Silylenoläthers von *G. Stork & J. d'Angelo* [6] verwirklicht.

3) In einem Ansatz wurde ein weiteres, allerdings nicht in ganz reiner Form erhaltenes Nebenprodukt isoliert, dem aufgrund seiner spektralen Daten die Konstitution des 17,21-Bis(hydroxymethyl)-3 β -tetrahydropyranyloxy-pregn-5-en-20-ons zukommt.

4) Bei dieser Bromierungsmethode wurde in geringem Masse auch die 7-Stellung substituiert.

tion von **7** lieferte die Δ^4 -3-Oxoverbindung **8** neben erheblichen Mengen schwächer polarer Produkte in nur ca. 45proz. Ausbeute. Die Dehydrierung von **8** zum Dienon **9** verlief dagegen ohne Schwierigkeiten.

Über die Resultate der biologischen Prüfungen von **8** und **9** wie auch von anderen neuartigen in 17-Stellung spiroannellierten Verbindungen soll an anderer Stelle berichtet werden⁵⁾.

Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von *Hansjörg Haas*)

Allgemeines. Die Smp. wurden mit einem Apparat nach *Tottoli* mit einem Satz von verkürzten Thermometern bestimmt. - Die Spektren wurden wie folgt aufgenommen: UV.-Spektren in Feinsprit, IR.-Spektren in CH_2Cl_2 , NMR.-Spektren in CDCl_3 (100 MHz); δ in ppm bezogen auf Tetramethylsilan (*s* = Singulett, *d* = Dublett, *m* = Multipllett, *J* = Kopplungskonstante in Hz).

3 β -Tetrahydropyranloxy-20-trimethylsilyloxy-pregnan-5,17(20)-dien (2). Zu 10 g *3 β -Tetrahydropyranloxy-pregnan-5,16-dien-20-on (1)* und 4,94 g Trimethylsilan in 100 ml Benzol wurden unter Rühren 45 mg Trisphenylphosphinrhodiumchlorid gegeben. Nach 3 Std. und nach 72 Std. wurden weitere 45 mg bzw. 30 mg Katalysator zugesetzt. Die Gesamtreaktionsdauer betrug 75 Std. Dann wurde durch 300 g Kieselgel filtriert unter Nachwaschen mit 3,6 l Toluol/Petroläther 1:1. Anschliessend wurde der Silylenoläther **2** mit Toluol eluiert. Nach Umlösen aus Methylenechlorid/Methanol resultierten 7,28 g **2** mit Smp. 151,5–153,5°. - IR.: 1675, 860, 840 cm^{-1} . - NMR.: 0,94 (*s*, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 1,02 (*s*, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 1,82 (*s*, $\text{H}_3\text{C}(21)$); 3,95 (*m*, H-C(3)); 5,36 (*m*, H-C(6)).

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}$ (472,79) Ber. C 73,67 H 10,23% Gef. C 73,64 H 10,18%

17-Hydroxymethyl-3 β -tetrahydropyranloxy-pregn-5-en-20-on (6). Zu einer Mischung von 28,4 g Silylenoläther **2** und 500 ml Dimethoxyäthan gaben wir unter Rühren und Eiskühlung im N_2 -Strom 100 ml einer ca. 1,7M Lösung von Methylolithium in Äther. 30 Min. später wurde auf -76° abgekühlt und während 40 Min. ein Strom von Formaldehyd über die Lösung geleitet. Der gasförmige Formaldehyd wurde durch Erhitzen von Paraformaldehyd auf 150° unter Überleiten von N_2 erhalten. Nach Zugabe einer Mischung von 15 ml Eisessig und 85 ml Toluol wurde die Kühlung entfernt und mit Toluol und Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Toluol nachextrahiert, worauf die organischen Phasen mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und i.V. eingedampft wurden. Bei der Chromatographie des Rückstandes an 840 g Kieselgel wurde mit Toluol zunächst Ausgangsmaterial **2** eluiert. Nach Umlösen aus Methylenechlorid/Methanol wurden 10,12 g Silylenoläther **2** zurückgewonnen. Aus den mit Toluol/Essigester 19:1 eluierten Fraktionen wurden nach Umlösen aus Methylenechlorid/Äther/Pentan 1,34 g des tert. Alkohols **3** mit Smp. 149 – 155° erhalten. - IR.: 3580 cm^{-1} . - NMR.: 0,94 (*s*, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 1,02 (*s*, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 1,20 und 1,32 (*s*, 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(20)$); 3,95 (*m*, H-C(3)); 5,36 (*m*, H-C(6)).

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$ (416,65) Ber. C 77,83 H 10,65% Gef. C 78,07 H 10,66%

Mit Toluol/Essigester 9:1 wurde die 17-Hydroxymethylverbindung **6** eluiert, von der wir nach Umlösen aus Methylenechlorid/Äther 6,86 g mit Smp. $187,5$ – $191,5^\circ$ und 1,9 g mit Smp. 185 – $191,5^\circ$ erhielten. Die analysierte Probe schmolz bei 189 – 194° . - IR.: 3580, 1695 cm^{-1} . - NMR.: 0,68 (*s*, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 1,00 (*s*, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,20 (*s*, $\text{H}_3\text{C}(21)$); 3,9 (*m*, H-C(3)); 3,59 und 4,19 (*d*, $J=10$, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(17)-\text{CH}_2$); 5,35 (*m*, H-C(6)).

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (430,63) Ber. C 75,31 H 9,93% Gef. C 74,99 H 9,62%

3 β -Hydroxy-17-hydroxymethyl-pregn-5-en-20-on-diacetat (5). 2,55 g des Tetrahydropyranyläthers **6** und 60 ml 80proz. Essigsäure wurden bei einer Badtemperatur von 50° gerührt, bis alles gelöst war. Nach 10 Min. wurde abgekühlt und i.V. eingedampft. Zur Entfernung verbliebener Essigsäure wurde in Toluol gelöst und erneut i.V. eingedampft. Darauf wurde der Rückstand mit einer Mischung von 25 ml Pyridin und 25 ml Acetanhydrid 17 Std. bei RT. stehengelassen. Anschliessend wurde i.V. eingedampft, in Toluol gelöst und erneut i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Toluollösung durch 12,5 g Kieselgel filtriert, unter Nachwaschen mit 250 ml Toluol/Essigester 9:1. Aus dem Rückstand des i.V. eingedampften Eluates wurden durch Umlösen aus Methylenechlorid/Äther 1,78 g des Diacetates **5** mit Smp.

⁵⁾ *P. Wieland, J. Kalvoda, G. Anner, Ch. Krähenbühl & L. Schenkel*, in Vorbereitung.

167,5–169,5° erhalten. – IR.: 1725, 1735 (nicht aufgelöst), 1700, 1225 cm^{-1} . – NMR.: 0,62 (s, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 0,95 (s, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 4,16 und 4,45 (2 $d/J=10$, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(17)-\text{CH}_2$); ca. 4,6 (m, $\text{H}-\text{C}(3)$); 5,35 (m, $\text{H}-\text{C}(6)$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (430,59) Ber. C 72,53 H 8,90% Gef. C 72,65 H 8,84%

3 β -Hydroxy-22-spirox-5-en-20-on (7). Eine Mischung von 500 mg des Diacetates 5, 1,1 g Kupfer(II)-bromid und 30 ml Tetrahydrofuran wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 0,55 g Kupfer(II)bromid und weiterem Istdg. Kochen wurde abgekühlt, auf Eis und Wasser gegossen und mit Methylenechlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit verd. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Das so erhaltene rohe Bromid wurde in 50 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 1,65 g Natriumhydrogencarbonat in 20,5 ml Wasser versetzt. Nach 21stdg. Kochen wurde abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Methylenechlorid extrahiert. Anschliessend wurden die organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde an 24 g Kieselgel chromatographiert, wobei aus den mit Toluol/Essigester 49:1 eluierten Fraktionen 190 mg der Spiroverbindung 7 gewonnen wurden. Nach Umlösen aus Methylenechlorid/Äther/Pentan wurden 72 mg mit Smp. 182–184° erhalten. – IR.: 3580, 1740, 1695 cm^{-1} . – NMR.: 0,82 (s, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 1,05 (s, $\text{H}_3\text{C}(19)$); ca. 3,6 (m, $\text{H}-\text{C}(3)$); 3,85 und 4,09 (2 $d/J=17$, $\text{H}_2\text{C}(17)-\text{CH}_2$); 3,67 und 4,51 (2 $d/J=10$, $\text{H}_2\text{C}(21)$)⁶); 5,4 (m, $\text{H}-\text{C}(6)$). – MS.: 344 (M^+).

Da die Umkristallisation verlustreich ist, wurde für die Oxydation von 7 zu 8 nicht umkristallisiertes 7 eingesetzt.

22-Spirox-4-en-3,20-dion (8). Aus einer Lösung von 2,49 g der Spiroverbindung 7 in 550 ml Toluol und 100 ml Cyclohexanon wurden unter Rühren im N_2 -Strom 50 ml abdestilliert. Darauf wurde mit einer Lösung von 3,42 g Aluminiumisopropylat in 60 ml Toluol versetzt und eine weitere Std. gekocht. Nach Abkühlen wurde 3mal mit *Seignettesalz*-Lösung gewaschen, mit Toluol nachextrahiert, getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Xylol gelöst und die Lösung erneut i.V. eingedampft. Bei der Chromatographie an 125 g Kieselgel wurden aus den mit Toluol/Essigester 49:1 und 19:1 eluierten Fraktionen nach Umlösen aus Methylenechlorid/Äther 1,12 g der Δ^4 -3-Oxo-Verbindung 8 mit Smp. 197–204° erhalten. Das analysierte Präparat schmolz bei 200–205,5°. – IR.: 1740, 1660, 1610 cm^{-1} . – UV.: 240 nm ($\epsilon=16400$). – NMR.: 0,80 (s, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 1,17 (s, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 3,78 und 4,02 (2 $d/J=17$, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(17)-\text{CH}_2$); 3,61 und 4,42 (2 $d/J=10$, $\text{H}_2\text{C}(21)$)⁶); 5,73 (s, $\text{H}-\text{C}(4)$). – MS.: 342 (M^+).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (342,48) Ber. C 77,16 H 8,83% Gef. C 76,94 H 8,94%

22-Spiroxa-4,6-dien-3,20-dion (9). Eine Mischung von 500 mg 8, 500 mg Chloranil und 50 ml *t*-Butylalkohol wurde 3 Std. im N_2 -Strom unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen, Abnutschen und Nachwaschen mit Toluol wurde das Filtrat i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde an 15 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert, wobei das Dienon 9 mit Toluol/Essigester 9:1 eluiert wurde. Nach Umlösen aus Methylenechlorid/Äther wurden 280 mg mit Smp. 229–232° erhalten. – IR.: 1740, 1655, 1615, 1580 cm^{-1} . – UV.: 282 nm ($\epsilon=26040$). – NMR.: 0,84 (s, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 1,10 (s, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 3,78 und 4,02 (2 $d/J=17$, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(17)-\text{CH}_2$); 3,63 und 4,41 (2 $d/J=10$, $\text{H}_2\text{C}(21)$)⁶); 5,67 (s, $\text{H}-\text{C}(4)$); 6,09 (s, $\text{H}-\text{C}(6)$ und $\text{H}-\text{C}(7)$). – MS.: 340 (M^+).

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Kalvoda & J. Grob, *Helv.* 61, 1996 (1978).
- [2] O. Dideberg, H. Campstejn & L. Dupont, *Acta crystallogr.* B29, 103 (1973).
- [3] W. G. Cole & D. H. Williams, *J. chem. Soc. (B)* 1970, 748.
- [4] Ch. R. Engel & D. Mukherjee, *Steroids* 29, 827 (1977); D. Mukherjee & Ch. R. Engel, *Canad. J. Chemistry* 56, 410 (1978).
- [5] I. Ojima, M. Nihonyanagi, T. Kogure, M. Kumagai, S. Horiuchi, K. Nakatsugawa & Y. Nagai, *J. organometal. Chemistry* 94, 449 (1975).
- [6] G. Stork & J. d'Angelo, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 7114 (1974).
- [7] J. D. Cocker, H. B. Henbest, G. H. Phillipps, G. P. Slater & D. A. Thomas, *J. chem. Soc.* 1965, 6.
- [8] E. R. Glazier, *J. org. Chemistry* 27, 4397 (1962).

⁶) Die Zuordnung dieser zwei Signalaare ist nicht bewiesen.