

JOM 23470

CO₂ als Synthesebaustein: Seitenkettenaufbau von Steroid-17 β -pentensäuren via oxidative Kopplung von CO₂ mit einem Steroiddien an Nickel(0)-Verbindungen

Gabriele Bräunlich und Dirk Walther

Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Anorganische und Analytische Chemie, O-6900 Jena (Deutschland)

Hermann Eibisch und Bruno Schönecker

Friedrich-Schiller-Universität, Institut für Organische und Makromolekulare Chemie, O-6900 Jena (Deutschland)

(Eingegangen den 27. November 1992)

Abstract

The 2-substituted steroidal butadienes **2**, obtained from the aldehydes **1** by Wittig reaction, react smoothly with (bipy)Ni(COD) and CO₂ to give the nickelalactones **3** in high yields. Protonation and esterification of **3a** gives the 4-substituted methyl 3-pentenoate **4a**. Ultrasound-activated cross coupling of **3a** with cyclohexyliodide gives the 4-substituted 5-cyclohexyl-3-pentenoic acid **5a**. These results demonstrate the synthetic potential of the metalla-ring closure reaction between CO₂ and dienes at nickel(0): the regioselectivity is high and strongly depends on the steric hindrance of the 2-substituent, and reactive functional groups (OH, COOR) are tolerated.

Zusammenfassung

Die 2-substituierten Steroidbutadiene **2**, erhalten aus dem Aldehyd **1** durch Wittig-Reaktion, reagieren schnell und in hohen Ausbeuten mit (bipy)Ni(COD) und CO₂ unter Bildung der Nickelalactone **3**. Protonierung und Veresterung von **3a** liefert den 4-substituierten 3-Pentensäuremethylester **4a**. Ultraschall-aktivierte Kreuzkopplung von **3a** mit Cyclohexyliodid ergibt die 4-substituierte Cyclohexyl-3-pentensäure **5a**. Diese Ergebnisse demonstrieren das synthetische Potential der Metallaringschlußreaktion zwischen CO₂ und Dienen: Die Regioselektivität ist hoch und hängt stark vom sterischen Anspruch des 2-Substituenten ab, reaktive funktionelle Gruppen (OH, COOR) werden toleriert.

1. Einleitung

Metallacyclische Carboxylate des Nickels ("Nickelalactone") mit einer Nickel- η^3 -Allylbindung sind durch oxidative Kopplung von CO₂ und Butadienen am elektronenreichen Nickel(0)-Komplexrumpf zugänglich [1,2].

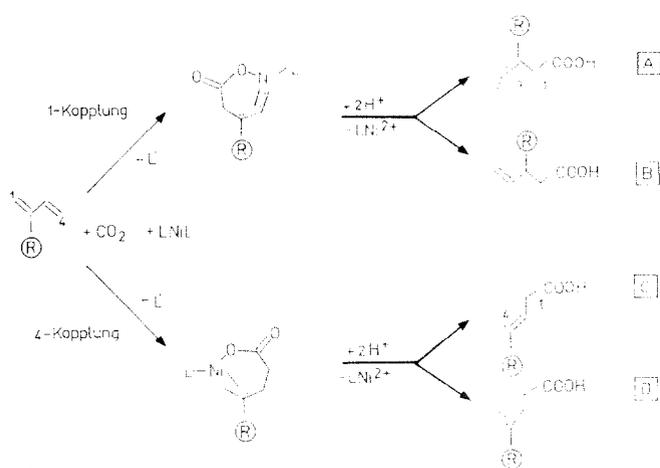
Während für symmetrische Butadiene (Schema 1, R = H) bei endständiger CO₂-Kopplung 1- und 4-Stellung gleichberechtigt sind, ergeben sich für Isopren als Substrat (R = CH₃, Schema 1) mindestens 2 Kop-

plungsmöglichkeiten. Die Kopplung läuft jedoch weitgehend regioselektiv am C-Atom 1 ab, so daß nach Protonolyse als Hauptprodukt 3-substituierte Pentensäuren erhalten werden [1,2] (Schema 1, Typ A und B).

Eine allgemeinere Anwendung dieser Reaktion für die organische Synthese setzt die Beantwortung der Frage voraus, ob sich die Umsetzung auch auf sterisch anspruchsvollere Diensubstituenten ausdehnen läßt, bis zu welchem Grad die Regioselektivität steuerbar ist und ob bzw. welche reaktiven funktionellen Gruppen toleriert werden.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über totalsynthetisch zugängliche herzkaktive Steroide der 19-Nor-Reihe [3,4] waren wir an der Synthese 17 β -konfi-

Correspondence to: Prof. Dr. D. Walther or Dr. B. Schönecker.



Schema 1.

guriert neuer ungesättigter Carbonsäureester interessiert. Es bot sich daher an, den Aufbau der Seitenkette über das Steroid **2** zu versuchen und dabei das präparative Potential dieser metallorganischen Kopplungsreaktion zu überprüfen.

2. Ergebnisse und Diskussion

Verbindung **2** wurde durch Wittig-Reaktion aus dem ungesättigten Aldehyd **1** [3] als licht- und luftempfindliche Substanz erhalten und daher für die Umsetzungen jeweils direkt synthetisiert. **2** enthält in 2-Stellung des 1,3-Diensystems einen großvolumigen chiralen Steroidrest.

Die Metallaringschlußreaktion von **2a** und **2b** mit CO_2 erfolgte wie bei der Umsetzung einfacher Butadiene bei Raumtemperatur in THF oder DMF durch Reaktion der Komponenten mit $(\text{bipy})\text{Ni}(\text{COD})$ oder einem Gemisch aus $\text{Ni}(\text{COD})_2$ und bipy. Kohlendioxid wird bei Normaldruck in die Lösung eingeleitet. Überraschenderweise erfolgt die Umsetzung viel schneller als bei Verwendung einfacher ungesättigter Substrate und führt z.B. in Ausbeuten von 95% zum braunroten Nickelalacton **3a**. Wegen der Schwerlöslichkeit der Verbindung eine Umkristallisation nicht vorgenommen werden.

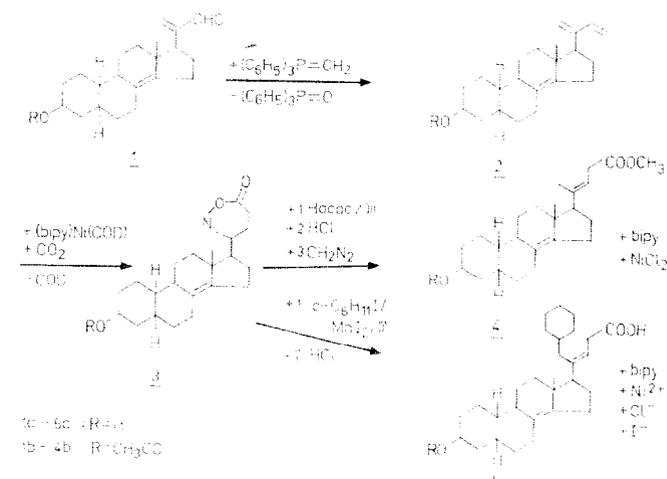
Die Analogien in den physikalischen und chemischen Eigenschaften (Farbe, Schwerlöslichkeit, Diamagnetismus und Reaktionen, sowie analytische Daten der Protolyseprodukte) mit denen des Kopplungsprodukts von 2,3-Dimethylbutadien und CO_2 am Komplexrumpf $(\text{tmeda})\text{Ni}^0$ [5] weisen darauf hin, daß die in diesem Komplex durch Röntgenstrukturanalyse bewiesene η^3 -Allyl-carboxylatstruktur auch in Verbindung **3** vorliegt (Schema 2).

Verbindung **3** ist außergewöhnlich unreaktiv, im festen Zustand erfolgt keine Zersetzung an der Luft, die Spaltung der $\text{Ni}-\eta^3$ -allylbindung mit verdünnter oder mäßig konzentrierter Salz- oder Schwefelsäure findet nur sehr langsam über ein Zeitraum von mehreren Tagen statt und führt nach den Ergebnissen der Dünnschichtchromatographie zu mindestens sechs verschiedenen organischen Produkten.

Erst die Verwendung von Acetylaceton als Protonenquelle und die Aktivierung der Protolysereaktion durch Ultraschall ermöglicht eine saubere Reaktion, die nach ca. 8 Stunden beendet ist und in ca. 65%iger Ausbeute Steroidcarbonsäuren liefert. Daneben werden 10% des Ausgangsteroids zurückgewonnen, offenbar findet also zu einem gewissen Teil die reduktive Entkopplung zu CO_2 und **2** statt. Nach Veresterung mit Diazomethan und Säulenchromatographie wird in ca. 40%iger Ausbeute das weiße kristalline Produkt **4** isoliert (Schema 2).

Das Massenspektrum bestätigt die erwartete Summenformel; das H-NMR-Spektrum (CDCl_3) zeigte jedoch, daß im Unterschied zur Reaktion von Isopren mit CO_2 am elektronenreiche Nickel(0)-Komplexrumpf die Struktur C (Schema 1) vorliegt: Ein Signal für eine an eine Doppelbindung gebundene CH_3 -Gruppe bei $\delta = 1.65$ ppm als breites Singulett ($^1J = 1,3$ Hz), ein Signal einer CH_2 -Gruppe (3.08 ppm, Dublett $^3J = 6,9$ Hz) und das Vinylprotonensignal bei 5,36 ppm als verbreitertes Triplett mit $^3J = 6,9$ Hz) belegen diese Struktur.

Mit diesen Ergebnissen ist gezeigt worden, daß sich die Metallaringschlußreaktion von CO_2 mit Dienen auch auf Substrate ausdehnen läßt, die in 2-Stellung einen großvolumigen Substituenten tragen. Die Regioselektivität ändert sich jedoch im Vergleich zu Um-



Schema 2.

setzungen mit Substraten, die – wie Isopren – einen sterisch wenig anspruchsvollen Rest in 2-Stellung besitzen, so, daß die 4- substituierte Pent-3-en-säure erhalten wird.

Nachdem wir unlängst gezeigt hatten, daß sich fünf- und sechsgliedrige Nickelalactone mit organischen primären oder sekundären Iodiden durch Aktivierung mit einem zweiten Metallkomplex (z.B. MnI₂) und durch Ultraschallaktivierung glatt alkylieren lassen [6,7]), so daß auf diese Weise langkettige Carbonsäuren präparativ zugänglich sind, sollte versucht werden, auch den Nickelkomplex **3a** in dieser Art Kreuzkopplungsreaktion einzusetzen.

Die Reaktion wurden mit Methyl-, Ethyl- und Cyclohexyliodid in DMF unter Zusatz eines geringen Überschusses and Mangan(II)iodid unter sonochemischen Bedingungen durchgeführt und führten im Falle des Methyl- und Ethyliodids zu mindestens 3 Produkten, die in einer schnellen Reaktion gebildet werden.

Während in diesen Fällen die Selektivität ungenügend ist, verläuft die Umsetzung mit Cyclohexyliodid in befriedigender Selektivität und führt nach Aufarbeitung durch präparative Schichtchromatographie zur (*E*)-5-Cyclohexyl-pent-3-ensäure (**5**) mit dem Steroidsubstituenten in 4-Stellung (Schema 2).

Damit ist gezeigt, daß sich Verbindungen mit großvolumigen Resten in der 2-Position des Butadiens als Ausgangsstoffe für die oxidative Kopplung mit CO₂ an elektronenreichen Nickel(0)-Komplexen eignen.

Auf dem angegebenen Wege ist es leicht möglich, neuartige Seitenkettenstrukturen an Steroiden aufzubauen, die für die Modifizierung biologischer Aktivitäten von Interesse sind. Acetat- und Hydroxylgruppen, sowie die Anwesenheit isolierter Doppelbindungen im Steroidringsystem stören die Umsetzungen nicht.

3. Experimenteller Teil

Die Umsetzungen erfolgten unter Ausschluß von Luft und Wasser in gereinigten und getrockneten Lösungsmitteln bis zur Zersetzung der metallorganischen Substanzen durch Säuren. Zur Säulenchromatographie wurden Kieselgel 60 (0,063–0,2 mm), zur Dünnschichtchromatographie Alufolien mit Kieselgel 60 F 254 der Fa Merck verwendet.

H-NMR-Spektren: 100 MHz KRH 100 (Zentralwerkstätten der Akademie der Wissenschaften der DDR), 300 MHz Bruker WM 300. Die Zuordnungen und Kopplungskonstanten wurden durch Spinentkopplung ermittelt. IR-Spektren: Specord M80 (Carl Zeiss Jena), Drehwerte: Polamat A (Carl Zeiss Jena): $c = 1$, in CHCl₃. MS: Doppelfokussierendes Massenspektrom-

eter AMD 402 (AMD Inetecra). Ultraschallgerät: UC 006 DM1 (37–42 kHz, 130 W).

Alle neuen organischen Verbindungen wurden zur Bestimmung der analytischen Daten durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (Kieselgel, Fa. Merck).

3.1. 2-[3 β -Hydroxy-19-nor-5 β -androst-8(14)-en-17 β -yl]-butadien (**2**)

Zu einem gerührten Gemisch von Triphenylmethylphosphoniumbromid (6,02 g, 16,8 mmol) und Kalium-tert.-butylat (1,89 g, 16,8 mmol) in 40 ml THF wird nach 30 min eine Lösung von 2-[3 β -Hydroxy-19-nor-5 β -androst-8(14)-en-17 β -yl]-acrylaldehyd (1, 2,65 g, 8,42 mmol) in 60 ml THF schnell zugetropft. Die Mischung wird 48 h gerührt (DC-Kontrolle), mit 30 ml Aceton versetzt und noch weitere 30 min gerührt. Nach Zugabe von 0,96 ml Eisessig wird das Lösungsmittel weitgehend i.V. abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen. Die Lösung wird zunächst mit kaltem Wasser, dann mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Benzol gelöst und an 180 g Kieselgel mit Benzol chromatographisch gereinigt. Ausbeute 2,07 g (79%), weiße Kristalle, Schmp. 156–157°C. $[\alpha]_D^{+3}$. IR (CHCl₃): $\nu = 1590$ (C=C), 3610 (OH). H-NMR (CDCl₃, δ -Werte): 0,74 (s, 3H, 18-H); 4,16 (m, 1H, 3 α -H); 4,97 u. 5,23 (2 \times s, 2 \times H, C=CH₂); 4,97 (ABX, d, $^3J = 11$ Hz, 1H CH=CH₂); 5,32 (ABX, d, $^3J = 16$ Hz, 1H, CH=CH₂); 6,37 (ABX, q, $^3J_1 = 11$ Hz, $^3J_2 = 16$ Hz, CH=CH₂). C₂₂H₃₂O Ber. 312,245. Gef. 312,245 (MS).

3.2. (2,2'-Bipyridin)-{4-[3 β -hydroxy-19-nor-5 β -androst-8(14)-en-17 β -yl]-3,4,5- η^3 -butenyl-carboxylato}-nickel(II) (**3a**)

In eine Lösung, bestehend aus bipyNi(COD) (1,22 g, 3,78 mmol) und Steroidbutadien **2** (1,07 g, 3,44 mmol) in 100 ml THF wird bei –30°C trockenes CO₂ bis zur Sättigung eingeleitet. Dabei bildet sich sofort ein braunroter Niederschlag. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und filtriert nach 24stündigem Stehen, wäscht mit THF und Ether und trocknet i.V. Ausbeute 1,87 g (95%) braunrotes Pulver. Verbindung **3b** wurde analog hergestellt. Gef. Ni 9,30 C₃₅H₄₂N₂NiO₄ (Molgew. 613,4) ber.: Ni, 9,57%.

3.3. 4-[3 β -Hydroxy-19-nor-5 β -androst-8(14)-en-17 β -yl]-(*E*)-pent-3-ensäuremethylester (**4a**)

Zu einer Suspension des guten gepulverten Nickelalactons **3a** (0,89 g, 1,55 mmol) in Ether (300 ml) wird Acetylaceton (1,27 ml, 12,4 mmol) gegeben. Die Mischung wird 6 Stunden im Ultraschallbad behandelt.

Nach weiteren 2 Stunden Schütteln wird vom Rückstand filtriert und mit THF gewaschen. Die organischen Lösungsmittel werden i.v. entfernt. Der verbleibende Rückstand wird ohne weitere Anwendung von Schutzgas in 100 ml Ether und 10 ml 10%iger Salzsäure geschüttelt. Nach 2stündiger Reaktion wird die Etherphase abgetrennt und mit wenig Wasser gewaschen. Danach wird mit verdünnter NaHCO₃-Lösung das Natriumsalz der Steroidcarbonsäure ausgefällt und durch Filtration isoliert.

Schütteln mit verdünnter Salzsäure und Ether überführt die Steroidcarbonsäure in die Etherphase, die abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet wird. Nach Abdestillieren des Ethers wird der Rückstand in Methanol/Wasser (10:1) gelöst und mit etherischer Diazomethanlösung im Überschuß verestert.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird **4a** in 65%iger Ausbeute als Rohprodukt erhalten und mittels Säulenchromatographie an 15 g Kieselgel mit Benzol gereinigt. Ausbeute 0,25 g (43%). Weiße Kristalle, Schmp. 114–115°C. $[\alpha]_D^{25} + 50^\circ$. IR (CHCl₃): $\nu = 1732$ (C=O); 3608 (OH) cm⁻¹. H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0,71$ ppm (s, 3H, 18-H); 1,65 (breites s, ⁴J = 1,3 Hz, 3H, CH₃-C=CH₂); 3,08 (d, ³J = 6,9 Hz, 2H, >C=CH-CH₂-CO-); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 4,14 (m, 1H, 3 α -H); 5,36 (breites t, ³J = 6,9 Hz, 1H >C=CH-CH₂-). C₂₄H₃₆O₃ Ber. 372,266 Gef. 372,269 (MS).

3.4. 4-[3 β -Hydroxy-19-nor-5 β -androst-8(14)-en-17 β -yl]-5-cyclohexyl-(E)-pent-3-ensäure (**5a**)

Eine Suspension aus Nickelalacton **3a** (1,10 g, 1,92 mmol), wasserfreiem Mangan(II)iodid (0,74 g, 2 mmol) und trockenem DMF (50 ml) wird unter Schutzgas mit Cyclohexyliodid (0,30 ml, 2,20 mmol) bei Raumtemperatur 10 h im Ultraschallbad behandelt. Nach Filtrieren und Waschen des Rückstandes mit DMF werden die vereinigten Lösungen i.v. eingengt, dann wird der Rückstand in einem Gemisch von Ether und 10%iger

wäßriger Salzsäure geschüttelt. Nach Abtrennen der Säurephase wird die Etherlösung vorsichtig mit kaltem Wasser neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Nach Entfernen des Ethers wird der Rückstand (0,49 g) durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aceton/Essigester (5:3:2) gereinigt. Die Hauptfraktion ergibt nach Elution mit Aceton 0,43 g (43%) **5** als weiße Kristalle. Schmp. 192–194°C. $[\alpha]_D^{25} + 75^\circ$. IR (CHCl₃): $\bar{\nu} = 1710$ (C=O); 3456, 3620 (OH) cm⁻¹. H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 0,69$ (s, 3H, 18-H); 3,00 (ABX, m, ²J_{AB} = 17 Hz, J_{AX} = J_{BX} = 7 Hz, $\nu_A = 2,97$, $\nu_B = 3,03$, 2H, >C=CH-CH₂-CO-); 3,92 (m, 1H, 3 α -H); 4,24 (m, 1H, OH); 5,51 (ABX, t, ³J = 7 Hz, 1H, >C=CH-CH₂-CO-). C₂₉H₄₄O₃, 0,5H₂O (449,6) Ber. C 77,46, H 10,08 Gef. C 77,94 H 9,78%.}}}

Dank

Diese Arbeit wurde von der Stiftung Volkswagenwerk großzügig unterstützt. Für finanzielle Beihilfen danken wir dem Fonds der Chemischen Industrie.

Literatur

- 1 D. Walther und E. Dinjus, *Z. Chem.*, 22 (1982) 228; D. Walther, E. Dinjus und J. Sieler, *Z. Chem.*, 23 (1983) 237; D. Walther, *Coord. Chem. Rev.*, 79 (1987) 135.
- 2 H. Hoberg, D. Schäfer und B.W. Oster, *J. Organomet. Chem.*, 266 (1984) 313.
- 3 B. Schönecker, H. Eibisch, G. Schubert, M. Wunderwald und K. Ponsold, *Pharmazie*, 41 (1986) 320.
- 4 G. Schubert, B. Schönecker, M. Wunderwald und K. Ponsold, *Pharmazie*, 41 (1986) 469.
- 5 D. Walther, E. Dinjus, J. Sieler, N.N. Tanh, W. Schade und I. Leban, *Z. Naturforsch.*, 58b (1983) 835.
- 6 B. Schönecker, D. Walther, R. Fischer, B. Nestler, G. Brännlich, H. Eibisch und P. Droschev, *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 1257.
- 7 R. Fischer, D. Walther, G. Brännlich, B. Undeutsch, W. Ludwig und H. Bandmann, *J. Organomet. Chem.*, 427 (1992) 395.