

TOTALSYNTHETISCHE UNTERSUCHUNGEN DER STERCOIDE.

TOTALSYNTHESE DES RAC. PREGNAN- UND ANDROSTANDERIVATES

W. Nagata, T. Terasawa, S. Hirai und K. Takeda

Forschungslaboratorium der Shionogi pharmazeutischen AG.

Amagasaki, Japan

(Received 26 May 1960; in revised form 23 June 1960)

Seit einigen Jahren befassten wir uns mit den Versuchen einen Weg zu finden, der nicht nur zum normalen, sondern auch zum 18-funktionierten Steroid führen könnte. Da der erstere Zweck nun erreicht wurde, berichten wir in Kürze über unsere Ergebnisse im Folgenden.

Durch zweimalige Robinson-Kondensationen mit Diäthylaminopentanon-(3)-jodmethylat, dann mit Methylvinylketon und nachfolgender Wasserabspaltung mit Natriummethylat liess sich 6-Methoxy-2-tetralon I<sup>1, 2</sup> analog wie die Vorschrift<sup>3</sup> zu Methoxyketomethyloktahydrochrysen II auf einer Ausbeute von 46% aufbauen. (II\*; Smp. 140 - 141°C\*\*, IR<sub>Nuj</sub>; 1667 cm<sup>-1</sup> (C=C-C=O), 1610, 1570, 1497, 881, 813 cm<sup>-1</sup> (β-C-C-), UV: λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> 240 mμ, ε = 20390, 286 mμ, ε = 20150.) Reduktion von II mit Lithium und Alkohol in flüssigem Ammoniak und anschliessende saure Verseifung mit Salzsäure nach Wilds und Nelson'scher Art<sup>4</sup> lieferte mit guter Ausbeute (75%) ein Gemisch von dl-D-Homo-18-nor-

<sup>1</sup> W. Salzer, Z. physiol. Chem. 274, 39 (1942); Deutsch. Patent 708,114; 714,848.

<sup>2</sup> R. Robinson und F. Weygand, J. Chem. Soc. 1941, 386.

<sup>3</sup> W. S. Johnson, J. Szusszkovics, E. R. Rogier, H. I. Hadler, H. Wynberg, J. Am. Chem. Soc., 78, 6285 (1956).

<sup>4</sup> A. L. Wilds und N. A. Nelson, J. Amer. Chem. Soc. 75, 5360 (1953).

\* Die Analysewerte sowie die optischen Daten sind nur für die wichtigen Substanzen angegeben.

\*\* Alle Smpn. wurden auf einem Kofler-Block "Monoskop" (Hans Bock Co., Frankfurt am Rhein, Deutschland) bestimmt und korrigiert.

$\Delta^{13(17a)}$ -androsten- $3\beta$ -ol-17-on (III) und dessen  $C_8, C_{14}$ -Isoverbindung (IV) im Verhältnis von 3:1, das sich durch eine  $Al_2O_3$ -Chromatographie und eine fraktionierte Umkristallisation in zwei Komponenten III und IV trennen liess. (III; Smp. 183 - 185°C,  $IR_{Nuj}$ ; 3400, 3310  $cm^{-1}$  (OH), 1669, 1653, 1618  $cm^{-1}$  (C=C-C=O), UV:  $\lambda_{max}^{EtOH}$  241 m $\mu$ ,  $\epsilon = 17600$ , IV; Smp. 200 - 203°C,  $IR_{Nuj}$ ; 3400  $cm^{-1}$  (OH), 1653, 1610  $cm^{-1}$  (C=C-C=O), UV:  $\lambda_{max}^{EtOH}$  242 m $\mu$ ,  $\epsilon = 16420$ ). Die trans-anti-trans-anti-Konfiguration der ersteren (III) wurde aus dem Grunde erwartet, weil bei der Metall-Ammoniak Reduktion ein thermodynamisch stabiles Produkt<sup>5</sup> vorzüglich bildet. Erwartungsgemäss konnte dies, wie unten erwähnt, durch Überführung des letzteren zum rac. Steroidkörper XIIa oder XIIIa bestätigt werden.

Einwirkung von 2 Mol KCN auf III in Gegenwart von 1.75 Mol  $NH_4Cl$  resultierte in glatter Bildung eines Gemisches der zwei epimeren Additionsprodukte, 13 $\beta$  sowie 13 $\alpha$ -Cyanderivat, wobei zugesetztes Ammoniumchlorid zur Hemmung der weiteren Verseifung der Cyangruppe sehr behilflich war, weil das mit dem Verlauf der Additionsreaktion gebildete Ammoniak sofort aus der Reaktionslösung vertrieben und damit deren Basizität in Minimum gehalten werden konnte. Zur Trennung beider Epimere wirkte eine  $Al_2O_3$ -Chromatographie besser nach der Ketalisierung und anschliessender Acetylierung, wonach in einer gesamten Ausbeute von 65% 13 $\beta$ - V und 13 $\alpha$ -Cyanderivat VI, im Verhältnis von 5 zu 3, nämlich vorwiegend das erstere, erhalten wurden. Zum Beweis der sterischen Zuordnung beider Epimere, nämlich V für 13 $\beta$ - bzw, VI für 13 $\alpha$ -Cyanverbindung, wurden folgende zwei Tatsachen festgestellt, viz. relativ stärkerer

<sup>5</sup> D. H. R. Barton und G. H. Robinson, J. Chem. Soc. 1954, 3045; eine Übersicht davon, A. Z. Birch und H. Smith, Quart. Rev. 12, 17 (1958), vgl. noch W. S. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. 75, 1498 (1953).

Widerstand des ersteren gegen alkalische Verseifung zum Säureamid<sup>6</sup> und erfolgreicher Verlauf von V, wie unten erwähnt, zum rac. Steroid. (V; Smp. 233 - 235°C, IR<sub>Nuj</sub>; 2233 cm<sup>-1</sup> (CN), 1730 cm<sup>-1</sup> (AcO), VI; Smp. 224 - 226°C, IR<sub>Nuj</sub>; 2246 cm<sup>-1</sup> (CN), 1725 cm<sup>-1</sup> (AcO).

Reduktion von V mit einem Überschuss an LiAlH<sub>4</sub> in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur verlief äusserst gut, und zwar viel besser als erwartet und lieferte auf guter Ausbeute als einigtes Produkt 13β-Ketoimid, das sich, ohne sich zu isolieren, durch kurzes Kochen mit verd. NaOH in Stickstoffatmosphäre und durch nachfolgende Acetylierung direkt in eine 13β-Aldehyd-Verbindung VII ableiten liess. Durch eine Reihe Operationen, viz. Oxydierung mit CrO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Aceton<sup>7</sup>, Entketalisierung mit verd. Salzsäure, Verseifung mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und anschliessende Methylierung mit Diazomethan verwandelte sich VII in einen Ketocarbonsäureester, dessen Identität mit dem auf einem anderen Wege hergestellten 3β-Hydroxy-Ester VIIIa\*\*\* durch eine Mischprobe sowie direkten Vergleich der IR-Spektren von sowohl dem Ester selbst, als auch von dessen Benzoat VIIIb festgestellt wurde. (VII; Smp. 172 - 179°C, IR<sub>Nuj</sub>; 2742, 2680 cm<sup>-1</sup> (CHO), 1726 cm<sup>-1</sup> (AcO, CHO), 1708 cm<sup>-1</sup> (CHO), UV:  $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}} \lambda_{290-292} \text{ m}\mu \ \epsilon = 35$ , Analyse: Gef. C: 71.00%, H: 8.92%). VII liess sich andererseits einer Huang Minlon-Reduktion unterwerfen. Die nachträgliche Entketalisierung sowie Zurückacetylierung des Reduktionsproduktes ergaben glatt dl-D-Homoandrostan-3β-ol-17-on-3-acetat IX. Zum präparativen Zweck war ein Durchlauf-Verfahren sehr geeignet, d.h., von der 13β-Cyan-Verbindung V ausgehend konnte man ohne Isolierung der Zwischen-

6

s. unsre Mitteilung, W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki, K. Takeda, beige-tragen zur Zeitschrift "The Journal of Organic Chemistry".

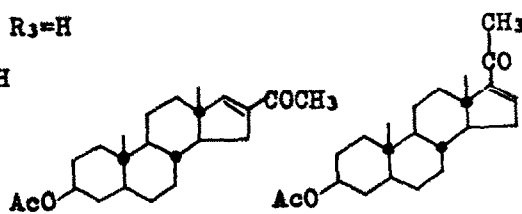
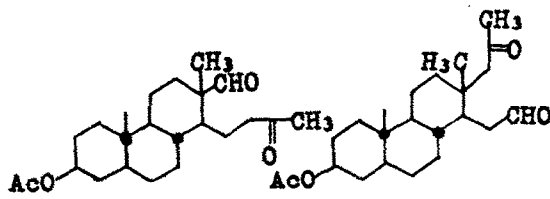
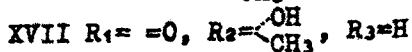
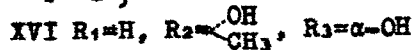
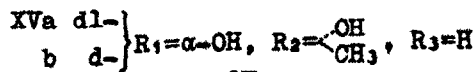
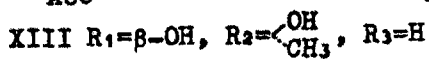
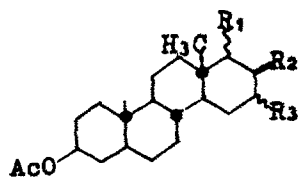
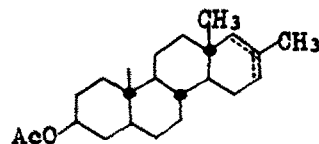
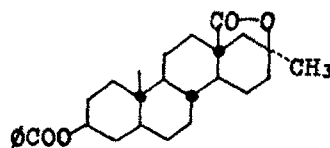
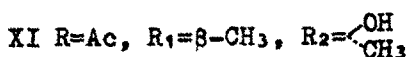
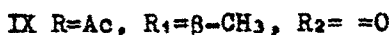
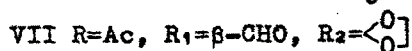
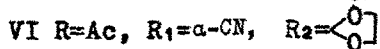
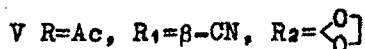
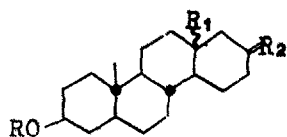
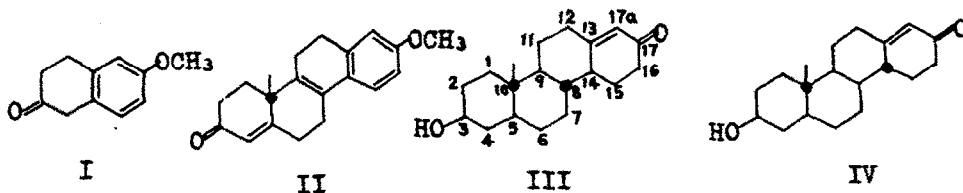
7

A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones und A. J. Lemin, J. Chem.

Soc. 1953, 2548.

\*\*\*

s. unsere bald erscheinenden Mitteilung.



b d-

b d-

produkte das Endprodukt IX in einer Ausbeute von 72% bekommen. (IX; Smp. 154 - 157°/160 - 163°C (Doppeltschmp.), IR<sub>Nuj</sub>; 1739 cm<sup>-1</sup>, (AcO), 1711 cm<sup>-1</sup> (C=O), Analyse: Gef. C: 76.30%, H: 9.77%).

Setzt man IX mit einem Überschuss an CH<sub>3</sub>MgJ in Tetrahydrofuran um, bildet sich dann unter der sterisch selektiven Einführung des Methylrestes an 17-Carbonyl-Funktion von der α-Seite des Steroid-Moleküls ein Methylhydrin, das sich mit dem aus Lakton X\*\*\* abgeleiteten Methylhydrin XI als identisch erwies, was einen weiteren Beweis für den oben erwähnten sterischen Verlauf der Grignard-Reaktion darstellte. Auf diese Weise wurden nicht nur D-Homosteroid, sondern auch 18-oxygenierte D-Homosteroide schon in der Zwischenstufe zum ersteren sehr leicht zugänglich.

Unter trans-diaxialer Wasserabspaltung liess sich XI durch Einwirkung von POCl<sub>3</sub> in Pyridin in ein Gemisch der fast equivalenten Menge von rac. Δ<sup>16</sup>-, sowie Δ<sup>17(17a)</sup>-D-Homoandrostanderivat (XII) verwandeln, aus dem nach OsO<sub>4</sub>-Oxydation und anschliessender Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-chromatographischen Trennung vier isomere cis-Diole, XIII, XIV, XVa und XVI der Reihe nach isoliert wurden. Das vorwiegende Entstehen der α-Epimere zeigte hierbei ebenfalls deutlich einen erfreulichen α-Seite-Angriff des Osmiumtetroxydes. Durch Identität des IR-Spektrums in CHCl<sub>3</sub> stellte es sich heraus, dass eines von diesen vier cis-Diolen, XVa ein Racemat des aus dem schon bekannten natürlichen D-Homannulationsprodukt XVII<sup>8</sup> durch Reduktion<sup>9</sup> mit Aluminiumisopropoxyd abgeleiteten, optisch aktiven cis-Diol XVb darstellt. Daraus geht hervor, dass der Grundkörper der bisher abgeleiteten Verbindungen in sterischen Bezie-

<sup>8</sup> J. Elphimoff-Felkin und A. Skrobak, Bull. Soc. Chim. France, 742 (1959).  
vgl. noch D. K. Fukushima, S. Dobriner, M. S. Heffler, T. H. Kritchevsky,  
<sup>9</sup> F. Herling und G. Roberts, J. Amer. Chem. Soc. 77, 6585 (1955).  
vgl. N. L. Wendler und D. Taub, J. Org. Chem. 23, 953 (1958).

lungen gleich wie der des natürlichen Steroides konstruktuiert wurde.

(XIII; Smp. 240 - 242°C, XIV; Smp. 205 - 206°C, XVa; Smp. 206 - 207°C, XVb; Smp. 186 - 188°C,  $[\alpha]_D^{21} = -0.7^\circ \pm 5^\circ$  (c = 0.582, Chf), XVI; Smp. 227 - 230°C). Zur strukturellen sowie sterischen Zuordnung der drei übrigen wurde eine Überführung von dem einen Paar Diole XIII und XVa, zu einem und demselben Ketoaldehyd XVIII einerseits und von dem anderen Paar Diole, XIV und XVI, gleicherweise zu dem anderen desselben XIX andererseits durch  $HJO_4$ -Oxydation durchgeführt, wosmit die vier Diole strukturell sowie räumlich klar aufeinander bezogen werden konnten. (XVIII; Smp. 118.5 - 120°C,  $IR_{Chf}$ ; 2697  $cm^{-1}$  (CHO), 1722  $cm^{-1}$  (AcO, CHO, C=O), Analyse: Gef. C: 73.27%, H: 9.59%, XIX; Smp. 112 - 115°C,  $IR_{Chf}$ ; 2711  $cm^{-1}$  (CHO), 1725  $cm^{-1}$  (AcO), 1714  $cm^{-1}$ -Schulter (C=O), Analyse: Gef. C: 73.42%, H: 9.62%).

Ringschluss von XVIII und XIX zum fünf-gliedrigen D-Ring gelang glatt erst nach der Vorschrift<sup>10</sup> durch Kochen der Xylol-Lösung in Gegenwart von Triäthylaminacetat in einem evakuierten Gefäß und lieferte die erwünschten Endprodukte, dl-16-Acetyl- $\Delta^{16}$ -androst-3 $\beta$ -ol-acetat (XXa) bzw. dl- $\Delta^{16}$ -5 $\alpha$ -Pregnen-3 $\beta$ -ol-20-on-acetat (XXIa). Das IR-Spektrum von XXa in  $CS_2$  war mit demjenigen des aus XVb nach den gleichen Reaktionsfolgen erhaltenen optisch aktiven 16-Acetyl- $\Delta^{16}$ -androstanolacetates XXb in allen Einzelheiten identisch. Die UV-Spektren der beiden waren ebenfalls miteinander identisch. Die weitere Identifizierung wurde dann bei einer Papierchromatographie beider verseiften, freien Alkohole durchgeführt, wobei beide Substanzen in einem System von Formamid-Aceton (1:2)/Toluol-Cyclohexan (1:3) denselben Rf-Wert 0.85 lieferten.

<sup>10</sup>

W. J. van der Burg, D. A. van Dorp, O. Schindler, C. M. Siegmann, S. A. Spilfogel, Rec. trav. 77, 171 (1958).

Ferner lieferte das andere synthetisierte rac. Steroid **XXIa** ebenfalls vollständig identisches IR- sowie UV-Spektrum mit denjenigen des in der Literatur schon bekannten, optisch aktiven  $\Delta^{16}$ -5 $\alpha$ -Pregnen-3 $\beta$ -ol-20-on-acetates<sup>11</sup> **XXIb** und ferner wurde die Beziehung beider Substanzen auch durch denselben Rf-Wert 0.87 ihrer verseiften freien Alkohole auf einem Papierchromatogramm in dem oben beschriebenen Lösungsmittelsystem völlig gesichert. (**XXa**; Smp. 163 - 165°C, IR (3.5 mg. in 0.2 cm<sup>3</sup> CS<sub>2</sub>); 3050 cm<sup>-1</sup> ( $\text{>C=C<H}$ ), 1735 cm<sup>-1</sup> (AcO), 1670 cm<sup>-1</sup> (C=C-C=O), 1238, 1025 cm<sup>-1</sup> (OAc), 849 cm<sup>-1</sup> ( $\text{>C=C<H}$ ), UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  241.5 m $\mu$   $\epsilon = 11500$ , Analyse: Gef. C: 76.93%, H: 9.53%, **XXb**; Smp. 149 - 151°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -55.0^{\circ} \pm 3^{\circ}$  (C = 0.889 in Chf), IR (3.5 mg in 0.2 cm<sup>3</sup> CS<sub>2</sub>); 3050 cm<sup>-1</sup> ( $\text{>C=C<H}$ ), 1735 cm<sup>-1</sup> (AcO), 1670 cm<sup>-1</sup> (C=C-C=O), 1238, 1024 cm<sup>-1</sup> (OAc), 848 cm<sup>-1</sup> ( $\text{>C=C<H}$ ), UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  241.5 m $\mu$   $\epsilon = 11200$ , Analyse: Gef. C: 77.45%, H: 9.69%, **XXIa**; Smp. 167 - 169°C, IR (3.5 mg in 0.2 cm<sup>3</sup> CS<sub>2</sub>); 3067 cm<sup>-1</sup> ( $\text{>C=C<H}$ ), 1735 cm<sup>-1</sup> (AcO), 1670 cm<sup>-1</sup> (C=C-C=O), 1238, 1026 cm<sup>-1</sup> (AcO), 819 cm<sup>-1</sup> ( $\text{>C=C<H}$ ), UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  240.5 m $\mu$ ,  $\epsilon = 9110$ , Analyse: Gef. C: 77.17%, H: 9.50%, **XXIb**; Smp. 170 - 171°C (In Literatur; Smp. 165 - 167°C),  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +35.0 \pm 3^{\circ}$  (C = 0.879 in Chf), IR (3.5 mg in 0.2 cm<sup>3</sup> CS<sub>2</sub>), 3065 cm<sup>-1</sup> ( $\text{>C=C<H}$ ), 1735 cm<sup>-1</sup> (AcO), 1670 cm<sup>-1</sup> (C=C-C=O), 1239, 1026 cm<sup>-1</sup> (AcO), 819 cm<sup>-1</sup> ( $\text{>C=C<H}$ ), UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  240.5 m $\mu$ ,  $\epsilon = 9230$ , Analyse: Gef. C: 76.87%, H: 9.49%). Ausserdem konnten **XXa** und **XXIa** aus **XII** durch Ozonisierung und nachfolgende Cyclisierung mit Triäthylaminacetat, wenn auch mit etwas schlechterer Ausbeute, gleich erhalten werden.

11

A. F. B. Cameron, R. M. Evans, J. C. Hamlet, J. S. Hunt, P. G. Jones und A. G. Long, *J. Chem. Soc.* 1955, 2807.