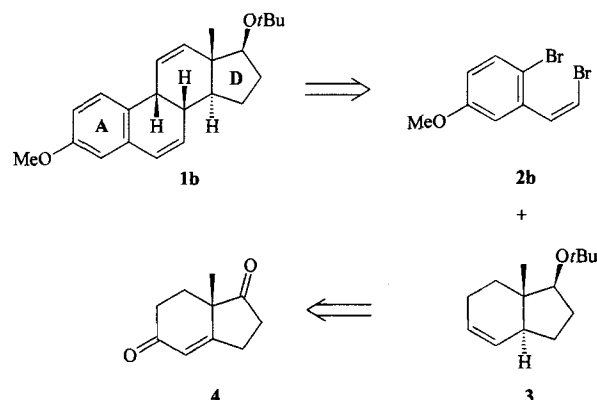


Stereoselektive Synthese von Steroiden durch Heck-Reaktion **

Lutz F. Tietze*, Thomas Nöbel und Maurus Spescha

Professor Michael Hanack zum 65. Geburtstag gewidmet

Steroide sind aufgrund ihrer biologischen Aktivität und pharmakologischen Anwendung ein attraktives Synthesziel. Trotz der Vielzahl bekannter Synthesemethoden^[1] besteht nach wie vor Bedarf an neuen Verfahren, sofern sie kurz und allgemein anwendbar sind und einen Zugang zu Verbindungen mit neuartiger Struktur wie **1b** eröffnen (Schema 1). Hier beschreiben wir eine neue Strategie, die auf dem Aufbau des Ringes B des Steroidgerüsts durch doppelte Heck-Reaktion^[2] zwischen dem (*Z*)-(2-Bromethenyl)brombenzol **2b** und dem Hexahydro-1*H*-indenderivat^[3] **3** beruht; dieses kann in wenigen Stufen aus

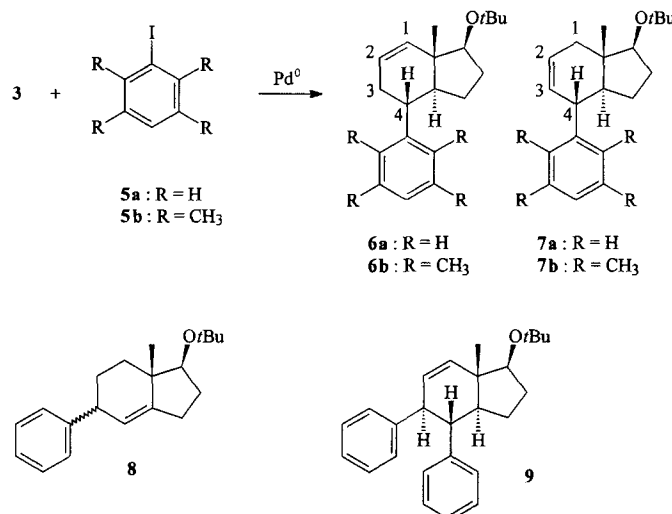


Schema 1. Retrosynthese von **1b**.

dem Hajos-Wiechert-Keton^[4] **4** synthetisiert werden. Hierbei wird die üblicherweise schwierig zugängliche *trans*-Anellierung in **3** durch eine stereoselektive, intramolekulare, Pd-katalysierte Umlagerung eines Allylformiats erreicht^[3].

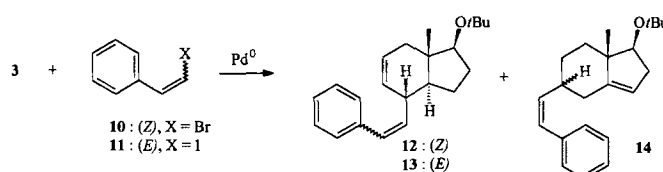
Erste von uns durchgeführte Untersuchungen zur Heck-Reaktion^[5] von **3** mit Iodobenzol **5a** zeigten, daß die Bindungsbildung mit hoher Regio- und Stereoselektivität an C-4 in **3** in *anti*-Stellung zur angulären Methylgruppe erfolgt (Schema 2). So ergab die Umsetzung in Gegenwart katalytischer Mengen Pd⁰ die 4-Phenyl-Derivate **6a** und **7a** mit 39% bzw. 27% sowie das Regioisomer **8** mit 16% Ausbeute^[6], bei etwas höheren Temperaturen und in Gegenwart von Ag₂CO₃ wurde zusätzlich das Diphenyl-Derivat **9** erhalten (**6a**: 37%; **7a**: 26%, **8**: 8%; **9**: 4%)^[7]. Stereoisomere von **6** und **7** konnten nicht nachgewiesen werden. Mit dem sterisch anspruchsvolleren 3-Iodotetramethylbenzol **5b** in der Heck-Reaktion mit **3** wurden ausschließlich mit 90% Ausbeute die an C-4 arylierten Produkte **6b** und **7b** im Verhältnis 1:1 gebildet^[8]. Es wird angenommen, daß die Primärprodukte **7a** und **7b** zu **6a** bzw. **6b** isomerisieren; der Zusatz von Silbersalzen^[9] führte nicht zu einer Unterdrückung der Isomerisierung^[10].

Für den Aufbau des Steroidgerüsts war es erforderlich, zwei zusätzliche C-Atome einzufügen, es wurden daher Heck-Reak-



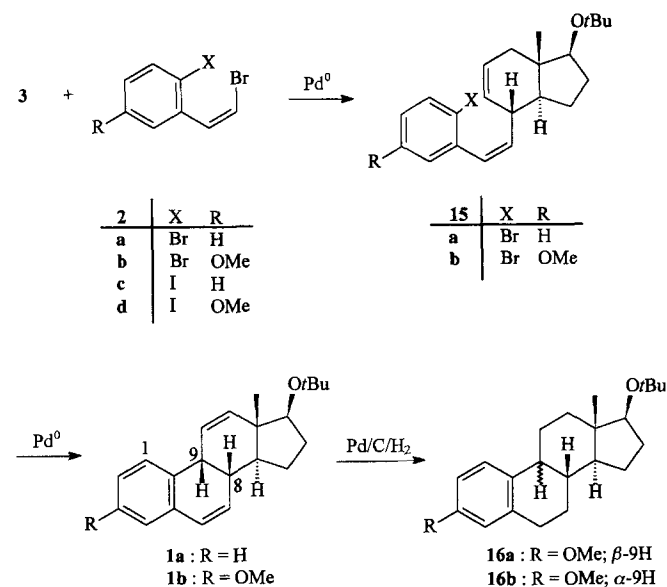
Schema 2. Heck-Reaktion zwischen **3** und **5**.

tionen von **3** mit (*Z*)-(2-Bromethenyl)benzol^[11] **10** und (*E*)-(2-Iodethenyl)benzol^[12] **11** durchgeführt, die eine ähnlich hohe Regio- und Stereoselektivität wie die Umsetzungen mit **5** zeigten (Schema 3). Bei ca. 50% Umsatz erhielt man aus **3** und



Schema 3. Heck-Reaktion zwischen **3** und **10** sowie **11**.

10^[13] 78% **12** und 8% **14**, aus **3** und **11**^[14] ausschließlich **13** mit 91% Ausbeute. Für die Synthese der Östron-Derivate **1a** und **1b** wurden die (*Z*)-(2-Bromethenyl)brombenzole **2a** und **2b** sowie die (*Z*)-(2-Bromethenyl)iodbenzole **2c** und **2d** eingesetzt (Schema 4).



Schema 4. Doppelte Heck-Reaktion zwischen **3** und **2**.

[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. T. Nöbel, Dr. M. Spescha
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
Telefax: Int. + 551/39-9476

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 416) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Der Schering AG danken wir für die Bereitstellung eines Hydrindenon-Derivates.

Es wurde davon ausgegangen, daß die Halogenethenyl-Gruppe in **2** reaktiver ist als das Halogenaren und daher selektiv an C-4 in **3** kuppelt. Es zeigte sich jedoch, daß der Reaktivitätsunterschied bei **2c** und **2d** nicht ausreichend ist; außerdem erfolgte in Gegenwart von Ag_3PO_4 [15] ein I/Br-Austausch am Aren. Hochselektiv verliefen dagegen die Umsetzungen von **3** mit **2a** und **2b**, die nahezu ausschließlich **15a** bzw. **15b** mit 66% bzw. 50% Ausbeute ergaben [16, 17]. Hierbei konnten jeweils 30% an **3** zurückgewonnen werden; nachfolgende Cyclisierung von **15a** und **15b** unter Heck-Bedingungen führte zu den Östron-Derivaten **1a** bzw. **1b** [18] in 85% bzw. 99% Ausbeute [19, 20]. Die besten Ergebnisse wurden mit dem von Herrmann und Beller et al. [21] kürzlich beschriebenen Palladacyclus als Katalysator erzielt.

Die Reaktion läßt sich auch ohne Isolierung von **15a** und **15b** in Art einer Domino-Reaktion [22] durchführen [23]. Hydrierung von **1b** in Gegenwart von Pd/C führte zu den Östradiol-Derivaten **16a** und **16b** in 63% bzw. 13% Ausbeute [24].

Die relative Konfiguration der stereogenen Zentren C-8 und C-9 in **1a** und **1b** wurde durch ein ^1H - ^1H -NOESY-Experiment bestimmt. Bei den Östron-Derivaten **1a** und **1b** handelt es sich um bisher unbekannte Verbindungen, die als Ausgangssubstanzen für zahlreiche neuartige Steroide, z.B. durch Hydroxylierung, Epoxidierung, Halogenierung oder En-Reaktion, dienen könnten. Außerdem läßt sich durch Variation des Hexahydro-1*H*-Indens **3** und des Bromethenylbrombenzols **2** eine Vielzahl weiterer Verbindungen aufbauen. Die neuartige Pd-katalysierte Anellierung von **3** ermöglicht einen generellen und effizienten Zugang zu Steroiden.

Experimentelles

1b: Eine Lösung von **15b** (182 mg, 0.43 mmol), $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ (327 mg, 1.09 mmol) und *trans*-Di(μ -acetato)-bis[o-(di-*o*-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II) [21] (8.1 mg, 2.0 Mol-%) in DMF/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1/0.2, 5 mL) wurde 4.5 h auf 115°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit H_2O (30 mL) versetzt und mit Et_2O (2 × 50 mL) extrahiert. Waschen der vereinigten etherischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung ($\text{PE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=3/1$) lieferte 145 mg (99%) **1b**.

Eingegangen am 7. Mai 1996 [Z 9103]

Stichworte: Domino-Reaktionen · Heck-Reaktionen · Östrogene · Steroide · Synthesemethoden

- [1] F. J. Zeelen, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 607.
- [2] Übersichtsartikel, siehe: E. Negishi, C. Coperet, S. Ma, S. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365; W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2; A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379; R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1985**.
- [3] a) T. Mandai, T. Matsumoto, M. Kawada, J. Tsuji, *Tetrahedron* **1994**, *49*, 5483; b) L. F. Tietze, P. S. V. Subba Rao, *Synlett* **1993**, 291.
- [4] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615; U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.
- [5] a) R. C. Larock, W. H. Gong, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2047; b) R. C. Larock, B. E. Baker, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 905; c) T. Jeffery, *ibid.* **1985**, *26*, 2667.
- [6] 3 Mol-% Pd(OAc)₂, 2.0 Äquiv. KOAc, 1.0 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NCl}$, 2.0 Äquiv. **5a**, DMF, 80°C, 80 h.
- [7] 10 Mol-% Pd(OAc)₂, 22 Mol-% PPh₃, 2.5 Äquiv. Ag_3CO_3 , 2.0 Äquiv. **5a**, DMF, 110°C, 60 h.
- [8] 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 3.0 Äquiv. KOAc, 1.0 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NCl}$, 2.0 Äquiv. **5b**, DMF, 90°C, 43 h.
- [9] 5 Mol-% Pd(OAc)₂, 2.0 Äquiv. Ag_3PO_4 , 2.0 Äquiv. **5b**, DMF, 90°C, 64 h; **6b/7b** 2/1.
- [10] L. F. Tietze, R. Schimpf, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2235; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1138; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1089.
- [11] S. J. Cristol, W. P. Norris, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2645.
- [12] G. Zweifel, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2753.
- [13] 10 Mol-% Pd(OAc)₂, 22 Mol-% PPh₃, 2.5 Äquiv. Ag_3PO_4 , 2.4 Äquiv. **10**, DMF, 110°C, 60 h.
- [14] 10 Mol-% Pd(OAc)₂, 2.5 Äquiv. Ag_3PO_4 , 1.7 Äquiv. **11**, DMF, 80°C, 60 h.

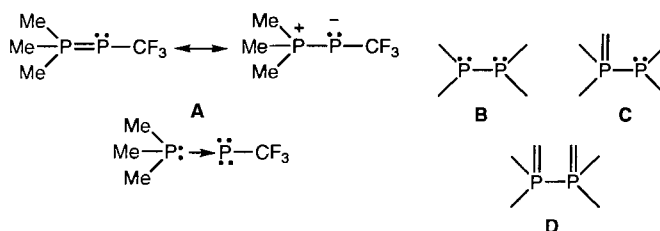
- [15] 10 Mol-% Pd(PPh₃)₄, 2.0 Äquiv. Ag_3PO_4 , 1.5 Äquiv. **2d**, DMF, 120°C, 63 h.
- [16] 10 Mol-% Pd(OAc)₂, 22 Mol-% PPh₃, 2.5 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$, 2.0 Äquiv. **2a**, DMF/ CH_3CN 1/1, 60°C, 60 h.
- [17] 10 Mol-% Pd(OAc)₂, 21 Mol-% PPh₃, 2.5 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$, 0.5 Äquiv. **2b**, DMF/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 1/1/0.2, 60°C, 60 h.
- [18] **1b**: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.86 (s, 3H, 13- CH_3), 1.10 (s, 9H, 17-*Or*Bu), 1.35-1.50 (m, 3H, 15- H_a , 15- H_b , 16- H_a), 1.65-1.75 (m, 1H, 14-H), 1.81-1.92 (m, 1H, 16- H_b), 2.64 (ddd, J = 11.7, 6.7, 6.4 Hz, 1H, 8-H), 3.46 (dd, J = 6.5, 6.4 Hz, 1H, 17-H), 3.67 (dd, J = 6.4, 4.5 Hz, 1H, 9-H), 3.77 (s, 3H, 3- OCH_3), 5.90 (dd, J = 9.8, 6.7 Hz, 1H, 7-H), 6.03 (d, J = 9.9 Hz, 1H, 12-H), 6.11 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1H, 11-H), 6.32 (d, J = 9.8 Hz, 1H, 6-H), 6.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 4-H), 6.68 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H, 2-H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 1-H).
- [19] 12 Mol-% Pd(OAc)₂, 24 Mol-% PPh₃, 1.3 Äquiv. Ag_3PO_4 , DMF, 60 h, 115°C.
- [20] 2.0 Mol-% *trans*-Di(μ -acetato)-bis[o-(di-*o*-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II), 2.5 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$, DMF/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 1/1/0.2, 4.5 h, 115°C.
- [21] W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priemeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844.
- [22] a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *115*; b) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131.
- [23] 2.5 Mol-% *trans*-Di(μ -acetato)-bis[o-(di-*o*-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II), 2.5 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$, DMF/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 1/1/0.2, 168 h, 60°C, **3/2b** 1/1; 35% Ausbeute, nicht optimiert; 30% **3** konnten zurückgewonnen werden.
- [24] 10 Mol-% Pd/C, MeOH/Ethylacetat 1/1, 3 bar H_2 , 18 h, Raumtemperatur.

Von $1\sigma^4, 2\sigma^2$ - zu $1\sigma^4, 2\sigma^n$ -Diphospheten ($n = 3-6$): die überraschende Beständigkeit der P-P-Bindung**

Muriel Sanchez, Régis Réau, Françoise Dahan, Manfred Regitz und Guy Bertrand*

Professor Mika Tišler zum 70. Geburtstag gewidmet

Über das Phosphanyliden- σ^4 -phosphoran **A** berichteten Burg und Mahler 1961^[1]; es war das erste Beispiel für ein neutrales Molekül mit zweifach koordiniertem Phosphor; wichtiger war aber noch, daß diese Verbindung den Weg zu einer Vielfalt neuer Verbindungstypen mit P-P-Bindung eröffnet hat (**B-D**)^[2], deren Bindungsverhältnisse weit über die seinerzeit akzeptierten klassischen Vorstellungen hinausgingen. So kann Verbindung **A**



[*] Dr. G. Bertrand, M. Sanchez, Dr. R. Réau, Dr. F. Dahan
Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS
205, route de Narbonne, F-31077 Toulouse (Frankreich)
Telefax: Int. + 61 55 30 03
Prof. Dr. M. Regitz
Fachbereich Chemie der Universität Kaiserslautern

[**] Diese Arbeit wurde vom Centre National de Recherche Scientifique, vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Graduiertenkolleg „Phosphor als Bindeglied verschiedener chemischer Disziplinen“) gefördert. – Anmerkung der Redaktion: Weicht die Bindigkeit von Ringatomen von ihrer Standard-Bindungszahl ab, so wird nach den IUPAC-Regeln die tatsächliche Bindungszahl in arabischen Ziffern als Exponent am griechischen Buchstaben Lambda, der unmittelbar dem entsprechenden Lokanten folgt, ausgedrückt. Abweichend von dieser Empfehlung wird hier zur Verdeutlichung der strukturellen Zusammenhänge zwischen den Verbindungen **1-6** der griechische Buchstabe Sigma entsprechend verwendet. Der Exponent gibt hier jedoch die Zahl der von Ring-Phosphoratomen ausgehenden σ -Bindungen an.