

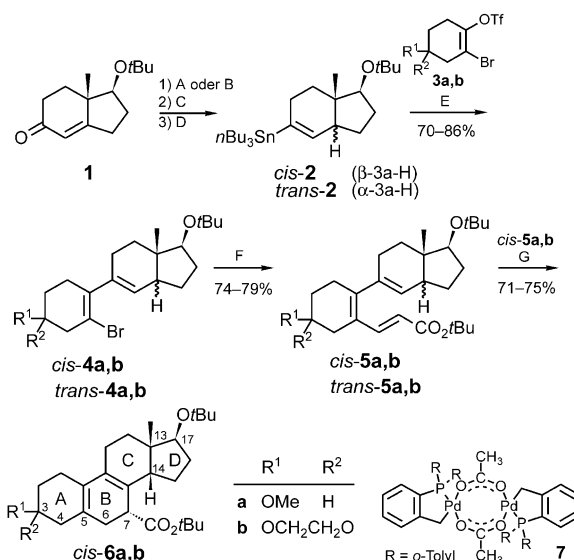
Oligocyclische Diene

Synthese substituierter Steroide und Steroidanaloga durch Stille-Heck-Kupplungssequenzen**

Hans Wolf Sünneemann und Armin de Meijere*

Steroide wurden auf vielfältige Weise synthetisiert^[1] und sind zu einem bevorzugten Übungsfeld für die Entwicklung effizienter Methoden der organischen Synthese geworden. Durch vollständig neue Transformationen oder sequenzielle Kombinationen bereits etablierter Reaktionen kann ein hoher Anstieg struktureller Komplexität mit einem Minimum an Syntheseschritten erreicht werden. Ein Beispiel ist die von Vollhardt et al. vorgestellte Totalsynthese von Oestron unter Anwendung einer Cobalt-vermittelten intramolekularen Cocyclisierung von zwei Alkin- und einer Alkeneinheit mit nachfolgender intramolekularer Diels-Alder-Reaktion.^[2] Die von uns beschriebene selektive Stille-Heck-Kupplungssequenz von 1-Brom-2-trifluormethylsulfonyloxycyclohexenen mit Alkenylstannanen und Alkylacrylaten zu unsymmetrisch 1,6-disubstituierten 1,3,5-Hexatrienen, die durch 6 π -Elektrocyclisierungen zu oligocyclischen Dienen transformiert werden können,^[3] schien uns geeignet, um effizient Steroide und Steroidanaloga im Sinne einer konvergenten Strategie der Form A + CD \rightarrow ACD \rightarrow ABCD aufzubauen.

Die Sequenz (Schema 1) beginnt mit einer Stille-Kupplung^[4] der enantiomerenreinen Hexahydroindenylstannane *cis*-2 und *trans*-2 mit den 4-substituierten 2-Bromcyclohexenyltriflaten **3a,b** zu den tricyclischen Brombutadienen *cis*-4a,b bzw. *trans*-4a,b. Die Hexahydroindenylstannane *cis*-2 und *trans*-2 wurden in hohen Ausbeuten (82–97 %) mit einem Tributylstannylcuprat^[5] aus den entsprechenden *cis*-^[6] bzw. *trans*-konfigurierten^[7] Enoltriflaten hergestellt, die in 55–79 %^[8] Ausbeute nach reduktiver Enolisierung aus dem α,β -ungesättigten bicyclischen Keton **1** erhalten wurden.^[9] Das Bromcyclohexenyltriflat **3a** wurde aus *p*-Methoxyphenol durch Birch-Reduktion,^[10] Bromierung^[11] (74 % Ausbeute), regioselektive Bildung des Lithiumenolats und Abfangen mit *N,N*-Bistrifluormethylsulfonylanilin (69 % Ausbeute) erhalten.^[3] Ausgangsverbindung für die Synthese von **3b** war 1,4-Cyclohexandionmonoethylenacetal, das in den Trimethylsilyl-



Schema 1. A) NH₃, Li (2.3 Äquiv.), PhNH₂ (0.75 Äquiv.), THF, –33 °C, 2 h; B) CuBr·SMe₂ (1 Äquiv.), tBuLi (1.1 Äquiv.), DIBALH (1.5 Äquiv.), HMPA (8 Äquiv.), TMSCl (2 Äquiv.), THF, –100 \rightarrow –40 °C, 6 h; MeLi (1.5 Äquiv.), THF, 0 °C, 45 min; C) PhN(Tf)₂ (1.1–2.4 Äquiv.), THF, –78 \rightarrow –25 °C, 22–24 h; D) LDA (2.6 Äquiv.), Bu₃SnH (2.2 Äquiv.), CuCN (1.1 Äquiv.), THF, –30 °C, 2.5 h; AgOAc (3 Äquiv.), EtOAc, 25 °C, 1 h; E) [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (10 Mol-%), Ph₃As (8 Mol-%), CuI (5 Mol-%), LiCl (3 Äquiv.), NMP, 65 °C, 5 h; F) **7** (8 Mol-%), *n*Bu₄NOAc (2 Äquiv.), *tert*-Butylacrylat (5 Äquiv.), DMF, MeCN, H₂O (5:5:1), 105 °C, 4 h; G) Decalin, 215 °C, 45 min. DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid, HMPA = Hexamethylphosphoramid, TMS = Trimethylsilyl, Tf = Trifluormethylsulfonyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid, NMP = *N*-Methylpyrrolidon.

enoether überführt wurde.^[12] Da dessen Bromierungsprodukt 2-Brom-1,4-cyclohexandionmonoethylenacetal nicht stabil ist, musste es direkt in Bromcyclohexenoltriflat **3b** (53 % Ausbeute über zwei Stufen aus dem Trimethylsilylenolether) überführt werden.^[13] Als beste Bedingungen erwiesen sich die von Farina et al.^[14] für Stille-Kupplungen entwickelten mit Triphenylarsan^[15] als Ligand und Kupfer(I)-Cokatalysator; dabei wurden Ausbeuten von 70–86 % erreicht (Tabelle 1). Aus dem racemischen 4-Methoxy-Derivat **3a** wurden die Produkte *cis*-4a und *trans*-4a als 1:1-Mischungen von Diastereomeren erhalten. Die tricyclischen Bromdiene *cis*-4a,b

Tabelle 1: Chemoselektive Stille- und Heck-Kupplungsreaktionen von 4-substituierten 2-Bromcyclohexenyltriflaten zu tricyclischen 1,3,5-Hexatrienen (siehe Schema 1).

Startmaterial	Alken	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]	d.r. ^[b]
3a	<i>cis</i> -2	<i>cis</i> -4a	80	1:1
3b	<i>cis</i> -2	<i>cis</i> -4b	83	–
3a	<i>trans</i> -2	<i>trans</i> -4a	70	1:1
3b	<i>trans</i> -2	<i>trans</i> -4b	86	–
<i>cis</i> -4a	CO_2tBu	<i>cis</i> -5a	74	1:1
<i>cis</i> -4a	CO_2tBu	<i>cis</i> -5b	76	–
<i>trans</i> -4b	CO_2tBu	<i>trans</i> -5a	79	1:1
<i>trans</i> -4b	CO_2tBu	<i>trans</i> -5b	78	–

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie ermittelt.

[*] Dipl.-Chem. H. W. Sünneemann, Prof. Dr. A. de Meijere
Institut für Organische Chemie der
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-399475
E-mail: Armin.deMeijere@chemie.uni-goettingen.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie sowie den Firmen BASF AG und Chemetall GmbH (Chemikalien) unterstützt. Die Autoren danken Herrn Dr. E. Ottow, Schering AG, Berlin, für eine großzügige Spende des Hajos-Wiechert-Ketons **1** und Herrn Dr. Burkhard Knieriem, Göttingen, für die sorgfältige Durchsicht des endgültigen Manuskripts.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

und *trans*-**4a,b** wurden unmittelbar nachfolgenden Heck-Reaktionen mit *tert*-Butylacrylat^[16] unterzogen, um die unsymmetrisch substituierten tricyclischen 1,3,5-Hexatriene *cis*-**5a,b** bzw. *trans*-**5a,b** zu erhalten.

Als bester Katalysator für diesen Schritt erwies sich der Palladacyclus **7**^[17] in Gegenwart von Tetrabutylammoniumacetat als Base; um hohe Ausbeuten (74–79 %, Tabelle 1) zu erzielen, war eine Lösungsmittelmischung aus DMF, MeCN und Wasser^[18] erforderlich. Die Methoxy-substituierten Hexatriene *trans*-**5a** und *cis*-**5a** wurden als 1:1-Mischungen von Diastereomeren isoliert.

Die tricyclischen 1,3,4,5,6-pentasubstituierten Hexatriene *cis*-**5a,b** und *trans*-**5a,b** sind die Ausgangsverbindungen für einen weiteren Ringschluss durch thermische 6 π -Elektrocyclisierung.^[19,20] Als beste Bedingung dafür erwies sich Erhitzen in Decalin auf 215–220 °C.^[21] Nach 30 min bei 215 °C war das Hexatrien *cis*-**5b** vollständig umgewandelt in eine Mischung aus dem erwarteten 6 π -Elektrocyclisierungsprodukt und dem aus nachfolgender 1,5-Wasserstoffverschiebung entstehenden, offenbar thermodynamisch stabileren Isomer *cis*-**6b**. Nach längerem Erhitzen war *cis*-**6b** das einzige Produkt. 45 min Erhitzen der Hexatriene *cis*-**5a,b** in Decalin auf 215–220 °C ergab die reinen Steroidanaloga *cis*-**6a,b** in Ausbeuten von 75 bzw. 71 % (Tabelle 2). Der Syntheseweg macht somit 7-substituierte 19-*nor*-Steroide mit nichtnatürlicher *cis*-CD-Ringverknüpfung zugänglich.

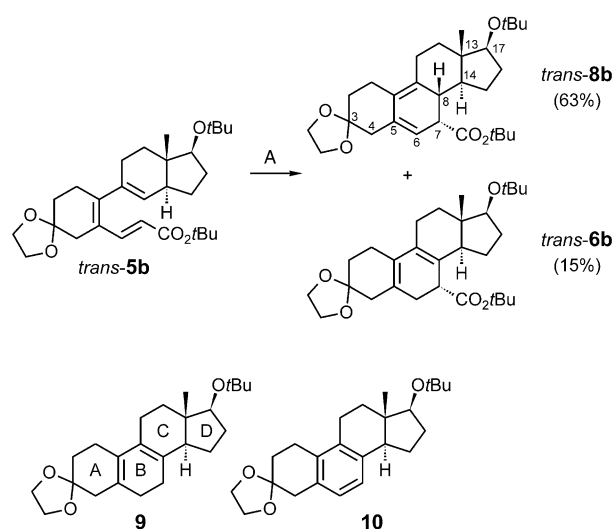
Tabelle 2: Thermische 6 π -Elektrocyclisierungen von tricyclischen 1,3,4,5,6-pentasubstituierten 1,3,5-Hexatrienen.

Startmaterial	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]	d.r. ^[b]	$[\alpha]_D^{20}$ ^[c]
<i>cis</i> - 5a	<i>cis</i> - 6a	75	1:1	+54.5 (10.0)
<i>cis</i> - 5b	<i>cis</i> - 6b	71	–	+49.7 (6.00)
<i>trans</i> - 5b	<i>trans</i> - 8b	63 ^[d]	–	+27.0 (10.0)

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Das Diastereomerenverhältnis wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. [c] In Klammern die Konzentrationen c [mg mL⁻¹] in C₆H₆. [d] Zusätzlich 15 % *trans*-**6b** mit einer optischen Drehung $[\alpha]_D^{20}$ von +24.4 (12.4 mg mL⁻¹, C₆H₆).

30 min Erhitzen des Isomers *trans*-**5b** mit der *trans*-CD-Ringverknüpfung auf 220 °C führte zu einer trennbaren Mischung aus dem primären 6 π -Elektrocyclisierungsprodukt *trans*-**8b** und dem durch 1,5-Wasserstoffverschiebung entstehenden Folgeprodukt *trans*-**6b** im Verhältnis 4:1. Bei einer Gesamtausbeute von 78 % wird daher das Hauptprodukt *trans*-**8b** in einer präparativ befriedigenden Ausbeute von 63 % erhalten. Bei 45 min Erhitzen von reinem *trans*-**6b** in Decalin auf 215 °C war *trans*-**8b** erneut das Hauptprodukt, was die Reversibilität der 1,5-Wasserstoffverschiebung belegt. Somit ist eine vollständige Transformation von *trans*-**6b** in *trans*-**8b** prinzipiell möglich. Wegen der *trans*-Relation der beiden Wasserstoffatome an C-8 und C-14 und der *trans*-CD-Ringverknüpfung weist dieses Produkt nähere Verwandtschaft zu natürlichen Steroiden auf als das *cis*-**6a,b** (Schema 2).

Unterschiedliche Temperaturen (190–260 °C) und längeres Erhitzen (bis zu 90 min) von *trans*-**5b** führten nicht wie bei den Hexatrienen *cis*-**5a,b** zu einer signifikanten Änderung



Schema 2. A) Decalin, 215 °C, 30 min.

des Verhältnisses der beiden Regioisomere *trans*-**8b** und *trans*-**6b**. Allerdings entstanden bei 260 °C zusätzlich zu *trans*-**8b** und *trans*-**6b** die Produkte **9** und **10** (10–15 %) durch De-*tert*-butoxycarbonylierung ohne bzw. mit anschließender Aromatisierung des B-Rings (Schema 2).

Die Tetracyclen *cis*-**6b**, *trans*-**6b** und *trans*-**8b** wurden sämtlich als einheitliche Diastereomere isoliert, was einen hohen Grad an auswärts gerichteter Disrotationsselektivität der 6 π -Elektrocyclisierungen^[22] belegt.^[23] Die Produkte *cis*-**6b**, *trans*-**6b** und *trans*-**8b** sollten enantiomerenrein sein, da die eingesetzten Hexahydroindenylstannane *cis*-**2** und *trans*-**2** ebenfalls enantiomerenrein waren und jegliche Racemisierung entlang des Reaktionswegs unwahrscheinlich ist.

Eingegangen am 18. Juni 2003 [Z52162]

Stichwörter: Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Pericyclische Reaktionen · Steroide · Totalsynthesen

- [1] a) S. N. Ananchenko, I. V. Torgov, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1553–1558; b) N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish, G. Saucy, J.-M. Cassal, W. Meier, A. Fürst, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 681–685; c) Y. Zhang, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3454–3456; d) H. Nemoto, N. Matsushashi, M. Imaizumi, M. Nagai, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5625–5631; e) C. D. Dzierba, K. S. Zandi, T. Möllers, K. J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4711–4712; f) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 47–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [2] a) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253–5261; b) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 215–217.
- [3] P. von Zezschwitz, F. Petry, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4035–4046.
- [4] Übersichten zur Stille-Reaktion siehe: a) T. N. Mitchell in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 167–202; b) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652; c) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803–815; d) M. Kosugi, K. Fugami in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Orga-*

- nic Synthesis* (Hrsg.: E.-i. Negishi, A. de Meijere), Wiley, New York, **2002**, S. 263–284.
- [5] S. R. Gilbertson, C. A. Challener, M. E. Bos, W. D. Wulff, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4795–4798.
- [6] J. E. McMurry, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 979–982.
- [7] U. Groth, T. Köhler, T. Taapken, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7583–7592.
- [8] Für die *trans*-konfigurierten Enoltriflate wurden die Ausbeuten über zwei Stufen bestimmt, da das Diisobutylaluminiumenolat als Trimethylsilylenolether abgefangen und dieser mit Methylthium zum reaktiveren Lithiumenolat gespalten wurde.
- [9] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1612–1614; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615–1621; c) R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, P. A. Wehrli, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 675–681.
- [10] J. A. Marshall, G. A. Flynn, *Synth. Commun.* **1979**, 9, 123–127.
- [11] K. A. Parker, H.-J. Kim, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 752–755.
- [12] W. J. Kerr, M. McLaughlin, A. J. Morrison, P. L. Pauson, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2945–2948.
- [13] P. L. Stotter, K. A. Hill, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2576–2578.
- [14] V. Farina, B. Krishnan, D. R. Marshall, G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5434–5444.
- [15] Neue Experimente ergaben, dass das Triphenylarsan in der Stille-Kupplung von **3b** mit *trans*-**2** keine signifikante Rolle spielt. Selbst ohne Ph₃As wurde das Produkt *trans*-**4b** in der ähnlich hohen Ausbeute von 84 % erhalten.
- [16] *tert*-Butylacrylat ergab bessere Ausbeuten als Methylacrylat, mit dem sehr frühe Fällung von Palladiumschwarz beobachtet wurde. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass das weniger elektronendefiziente *tert*-Butylacrylat den Palladium(0)-Katalysator besser stabilisiert. a) M. Buback, T. Perkovic, S. Redlich, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2375–2382; b) T. Perkovic, Dissertation, Universität Göttingen, **1999**.
- [17] Der Palladacyclus wurde aus Pd(OAc)₂ und (*o*-Tol)₃P hergestellt: a) W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1989–1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1844–1848; b) W. A. Herrmann, C. Brossmer, C.-P. Reisinger, T. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1357–1364.
- [18] Vgl. a) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177–2180; b) S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, C. Dupuis, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2003–2006; c) F. Y. Zhao, M. Shirai, M. Arai, *J. Mol. Catal. A* **2000**, 154, 39–44; d) L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2385–2386; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2259–2261.
- [19] Vgl. a) T. L. Gilchrist, R. J. Summersell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2595–2601; b) A. Lansky, Dissertation, Universität Göttingen, **1992**.
- [20] K. Voigt, P. von Zezschwitz, K. Rosauer, A. Lansky, A. Adams, O. Reiser, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1521–1534.
- [21] Erhitzen der Hexatriene auf weniger hohe Temperaturen (150–160°C) erforderte signifikant längere Reaktionszeiten. So konnten selbst nach 12 h noch Spuren der Edukte gefunden werden. Des Weiteren wurden unerwünschte Nebenprodukte gebildet.
- [22] a) B. M. Trost, P. G. McDougal, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 458–468. Diese Rotationsselektivität wurde auch als Torquoselektivität bezeichnet. Vgl. b) E. A. Kallel, Y. Wang, D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6759–6763; c) J. D. Evanseck, B. E. Thomas IV, D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7134–7141.
- [23] Die Strukturen wurden durch ¹H-¹H-NOESY-NMR-Experimente bestätigt. Darin wurden für das Steroidanalogon *cis*-**6b** Wechselwirkungen zwischen den Protonen der Methylgruppe an C-13 und dem Proton an C-14 sowie zwischen dem Proton an C-14 und dem Proton an C-7 gefunden. Für das Steroid *trans*-**8b** wurden Wechselwirkungen zwischen den Protonen der Methylgruppe an C-13 und dem Proton an C-8 beobachtet. Weiterhin gab es Wechselwirkungen zwischen dem Proton an C-7 und dem Proton an C-8 sowie zwischen dem Proton an C-14 und dem Proton an C-15.