

BEITRÄGE ZUR CYCLOPROPAN-RINGÖFFNUNG IN 5 β ,19-CYCLOSTEROIDEN

G. LANGBEIN,* H.-J. SIEMANN, I. GRÜNER und CH. MÜLLER

VEB Jenapharm, Bereich Forschung und Entwicklung, Otto-Schott-Str. 13, DDR-6900 Jena, Deutsche Demokratische Republik

(Received in Germany 26 September 1984, in revised form 28 May 1985)

Zusammenfassung—Die Öffnung des Cyclopropanringes in 3-Ketosteroiden mittels halbkonzentrierter Salzsäure ist auch in Gegenwart der säureempfindlichen 14 β -Hydroxygruppe möglich, wenn das Keton 4 eingesetzt wird. Ohne die aktivierende Wirkung der 3-Ketogruppe kann der Cyclopropanring geöffnet werden, wenn Quecksilber(II)-acetat als Elektrophil Verwendung findet.

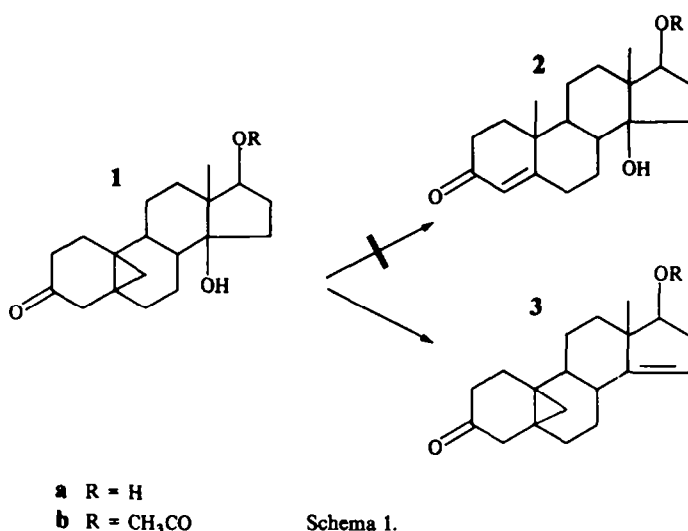
Abstract—Fission of the cyclopropane ring in 3-ketosteroids under the influence of half concentrated hydrochloric acid may also be achieved in the presence of the acid-sensitive 14 β -hydroxyl group if the 17-ketone 4 is taken as starting material. On the other hand, the cyclopropane ring may be opened without the activating effect of the 3-keto group if mercury(II) acetate is used as electrophile.

Die Einführung des C-Atoms 19 in ein 19-Norsteroid ist ein entscheidender Schritt bei der Synthese herzwirksamer Verbindungen, wenn man von Zwischenprodukten der Totalsynthese des Estradiols ausgeht. Einer der effektivsten Wege dahin verläuft über 5 β ,19-Cyclosteroiden¹ und beinhaltet als letzten Schritt die Öffnung des Cyclopropanringes zwischen den C-Atomen 5 und 19 mittels Chlorwasserstoff in Chloroform bzw. mittels konzentrierter Salzsäure in Eisessig bei 70°.²

Die Anwendung dieser Ringöffnungsbedingungen auf 1a und b führte nicht zu 2, sondern als erste Reaktionsprodukte traten nach Ausweis der Polarität im Dünnschichtchromatogramm (DC) und der IR-Spektren 14-Anhydroderivate 3a und b auf, die keine 14-ständige Hydroxygruppe mehr enthalten. Damit war dieser Weg für uns wertlos geworden, da die für herzkaktive Verbindungen bedeutungsvolle 14 β -Hydroxygruppe verloren gegangen war.

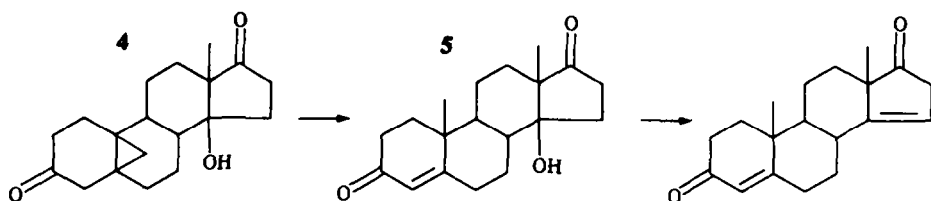
Eisessig wird der Cyclopropanring schneller geöffnet, als die 14 β -Hydroxygruppe eliminiert wird und so lässt sich die gesuchte 10 β -Methylverbindung 5 mit einer Ausbeute von etwa 55% erhalten (konzentrierte Salzsäure + Eisessig = 1 + 1; 5 Tage; 0°).

Dieses Ergebnis ermutigte dazu, Versuche zu unternehmen, um eine noch grössere Differenzierung zwischen den Geschwindigkeiten der Ringöffnungs- und der Eliminierungsreaktion zu erzielen. Das Ziel der grösseren Differenzierung und damit der Ausbeutesteigerung wurde nicht erreicht. Wohl aber wurde gefunden, dass man die Geschwindigkeit beider Reaktionen bis zum etwa einhundertfachen steigern kann, wenn man von Essigsäure mit 1 mol/l HCl, die als konzentrierte Salzsäure dem Eisessig zugesetzt wird, zu 2 mol/l HBr-Gas in Eisessig übergeht. Zwischen diesen Extremen kann man durch Wahl des Wassergehaltes und der Halogenwasserstoffkonzentration in Eisessig jede beliebige Geschwindigkeit einstellen. Die Tabelle



Es war überraschend, dass sich beim Übergang zum 17-Keton 4 die Reihenfolge der Reaktionen umkehrt. Unter dem Einfluss konzentrierter Salzsäure in

zeigt eine Auswahl von Reaktionsbedingungen bei 25 \pm 1° mit den zugehörigen Zeiten für die Abnahme von 4 auf die Hälfte der Ausgangskonzentration. Diese



Schema 2.

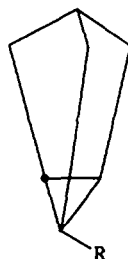
Tabelle 1. Säurekatalysierte Umsetzung von 4. Abhängigkeit der Halbwertszeit für die Abnahme von 4 von der Art der Halogenwasserstoffsäure (HX) und von ihrer Konzentration in Essigsäure

HX-Art	HX-Konzentration (mol/l)	Halbwertszeit (h)
HCl 37%ig	1	30
HCl 37%ig	2	17
HBr 47%ig	1	23
HBr 47%ig	2	14
HCl-Gas	1	16
HCl-Gas	2	4
HBr-Gas	1	1.5
HBr-Gas	2	0.35

Befunde können nützlich sein, wenn man Moleküle umzusetzen hat, die nur eine der beiden Reaktionen zulassen.

Bei der Zielsetzung, herzwirksame Verbindungen zu synthetisieren, ist nicht nur die Einführung der unsubstituierten Methylgruppe von Bedeutung, sondern ebenso grosses Interesse besitzt die substituierte 19-Methylgruppe, da z. B. die natürlich vorkommenden und in der Therapie Anwendung findenden hochwirksamen Glykoside des Strophanthidins eine 19-Aldehydfunktion tragen. Ausserdem besitzen sie eine 5 β -Hydroxygruppe. Es wurden deshalb Versuche unternommen, um den Cyclopropanring mit anderen Elektrophilen zur Reaktion zu bringen. Wegen der

ähnlichen Reaktivität von Kohlenstoffdoppelbindungen und der Bindungen des Cyclopropanringes wurde versucht, die Acetoxymercurierung zur Cyclopropanringöffnung bzw. -substitution nutzbar zu machen. Letztere war zu erwarten, da bei der Einwirkung von Quecksilber(II)-acetat in Eisessig auf Tricyclen 6 (R = H) zu 80% das Substitutionsprodukt 7 (R = HgOAc) erhalten worden war.³



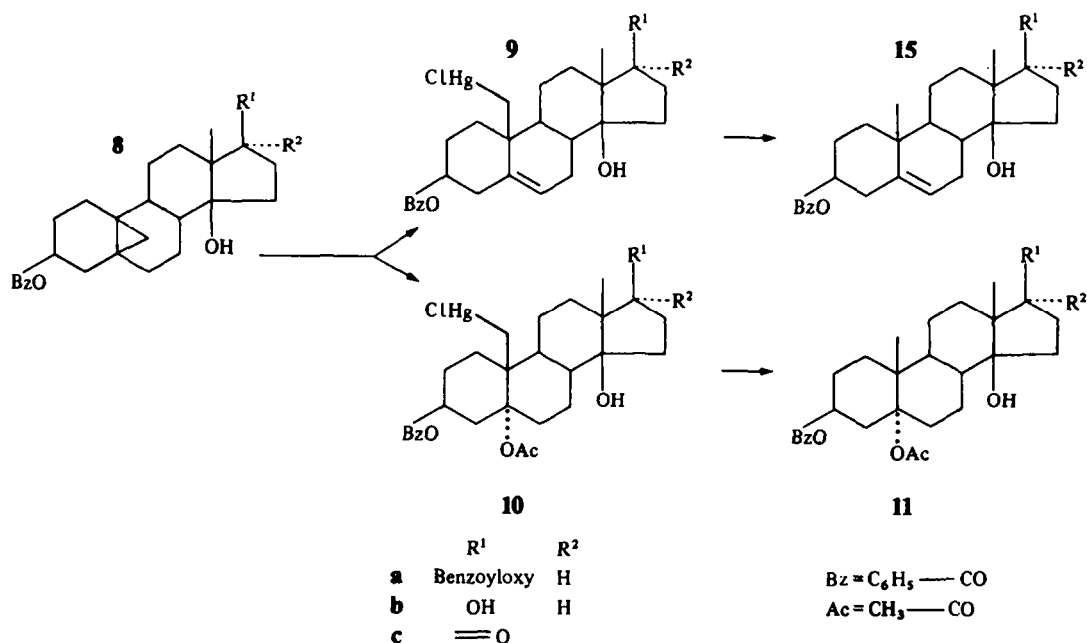
6 R = H

7 R = HgOAc

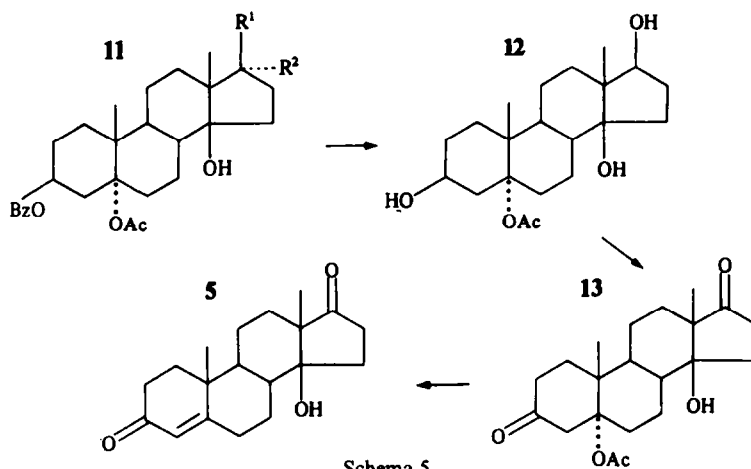
Schema 3.

Wir fanden dagegen bei der Einwirkung von Quecksilber(II)-acetat in Eisessig (3 Tage, Zimmertemp.) auf die Verbindungen 8a-c und Nachbehandlung mit Natriumchlorid eine Ringöffnung unter Bildung von etwa 25% 9a-c und etwa 55% 10a-c.

Der Beweis für die Spaltung der Bindung zwischen C-5 und C-19 unter Aufrechterhaltung des normalen Steroidgerüsts wurde durch die Reaktionsfolge



Schema 4.



Schema 5.

Demercurierung von **10** mittels Natriumborhydrid zu **11**, Verseifung von **11a** oder **b** mittels KOH in Methanol zu **12**, dessen Jones-Oxidation zu **13** und Überführung unter Essigsäure-Eliminierung in **5**, das mit authentischem **5** aus der vorstehenden Ringöffnung identisch ist, erbracht. Die analytischen Daten wie Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektren sprechen für die aufgeführten Strukturen.

Als primärer Schritt der Ringöffnung ist anzunehmen, dass das Hg²⁺-Kation an den diffusen sp⁵ hybridisierten Orbitalen der 19-Methylenbrücke angreift, die gemäss des Bent-Bond-Modells der Bindungen im Cyclopropan zu diskutieren sind. Als sekundärer Schritt wird dann das am C-5 auftretende Elektronendefizit dadurch ausgeglichen, dass zum überwiegenden Teil ein Acetation am C-5 gebunden wird oder in geringerem Umfang ein Proton vom C-6 auf ein Acetation unter Bildung einer Doppelbindung übertragen wird. Soll eine Funktion am Atom C-19 erhalten bleiben, so sind andere Demercurierungsmittel als Natriumborhydrid erforderlich.

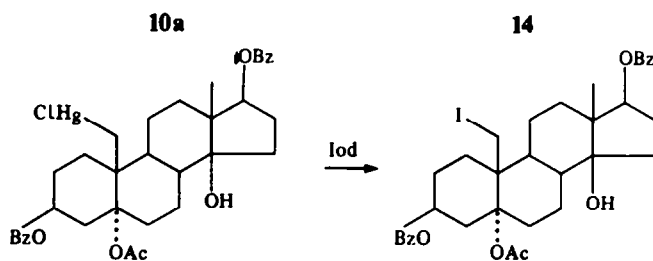
Zur Zeit kann mitgeteilt werden, dass der an sich bekannte Austausch der Chloromercurigruppe gegen Iod erstaunlich glatt durchgeführt werden kann. Bei der Einwirkung von Iod auf **10a** erhält man in praktisch quantitativer Ausbeute das Iodderivat **14**. Hier sind die beiden Wasserstoffkerne der 19-CH₂I-Gruppe nicht äquivalent, da sie im Protonenresonanzspektrum als AB-System bei $\delta = 3.38$ und 3.71 ppm mit $J = 11$ Hz in CDCl₃ erscheinen. Der Abstand von 0.33 ppm ist ziemlich gross für diese diastereotropen geminalen Protonen⁴ am Atom C-19, wenn man mit dem Abstand von etwa 0.1 ppm für die diastereotropen geminalen Protonen am Atom C-21 vergleicht, der in Steroiden mit der Seitenkette —CO—CH₂OAc am Atom C-17

gefunden wird. Man darf deshalb annehmen, dass neben dem "intrinsic term" auch der "conformational term" zum Abstand der Signale der C-19-Protonen beiträgt, was gleichbedeutend mit der Bevorzugung eines Konformeren ist.⁴ Auf eine Behinderung der Reaktivität dieser Gruppe weist auch ihr chemisches Verhalten hin, da es bisher nicht gelungen ist, das Iodatom unter den üblichen Hydrolyse- oder Umesterungsbedingungen gegen eine Sauerstoffatom auszutauschen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Mercurierung zu 19 - Chloromercuri - 14 β - androst - 5 - en - 3 β ,14,17 β - triol - 3,17 - dibenzoat (9a) und 19 - Chloromercuri - 5 α ,14 β - androstan - 3 β ,5,14,17 β - tetraol - 5 - acetat - 3,17 - dibenzoat (10a). 4.00 g (7.77 mmol) 5 β ,19 - Cyclo - 14 β - androstan - 3 β ,14,17 β - triol - 3,17 - dibenzoat (**8a**) werden in 170 ml Eisessig gelöst. Man gibt bei Zimmertemp. 14.60 g Quecksilber(II)-acetat (45.81 mmol) zu und rührt einige h, wobei sich der grösste Teil löst. Unter gelegentlichem Umrühren lässt man 3 d bei Zimmertemp. stehen und trennt dann den vorhandenen Niederschlag durch Absaugen ab. Das Filtrat wird mit 200 ml Chloroform + 100 ml gesättigter NaCl-Lösung versetzt und unter Kühlung mit etwa 320 ml 5 molarer NaOH neutralisiert. Nach dem üblichen Trennen, Nachextrahieren und Waschen wird die organische Phase getrocknet und *i. Vak.* zur Trockne gebracht. Die erhaltenen 6.70 g Rohprodukt werden über 270 g Kieselgel mittels Chloroform, das 2% Essigester enthält, chromatographiert. Man erhält zunächst 1.40 g rohes **9a** (Ausb. 24%), das in CDCl₃ im NMR-Spektrum Signale bei δ 1.13 (s, 18-H₃), 4.11 (m, HB 26 Hz, 3-H), 5.13 (m, HB 11 Hz, 17-H), 5.51 (m, HB 12 Hz, 6-H), 7.47 und 8.02 (m, 3- und 17-OBz) ppm zeigt.

Danach eluiert man 4.00 g rohes **10a** (Ausb. 64%). Das Produkt aus den völlig einheitlichen Fraktionen zeigt Fp.



Schema 6.

251–254°, $[\alpha]_D^{25} = 10^\circ$ in Chloroform und im NMR-Spektrum in CDCl_3 Signale bei δ 1.10 (s, 18-H₃), 2.09 (s, 5-OAc), 5.03 (m, HB 20 Hz, 3-H), 5.13 (m, HB 11 Hz, 17-H), 7.48 und 8.00 (m, 3- und 17-OBz) ppm.

Demercurierung zu 5 α ,14 β -Androstan-3 β ,5,14,17 β -tetraol-5-acetat-3,17-dibenzoat (11a). 1.20 g 10a (1.48 mmol) werden in 27 ml Chloroform und 9 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 35 ml halbkonz. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Bei Zimmertemp. werden 120 mg NaBH_4 (3.17 mmol) zugesetzt und es wird weitere 30 min gerührt. Zur Aufarbeitung und Abtrennung des Quecksilbers wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und *i. Vak.* zur Trockne gebracht. Man erhält 700 mg praktisch reines 11a (Ausb. 82%), das nach dem Auskochen mit Aceton Fp. 231–236°, $[\alpha]_D^{25} = 29^\circ$ in Chloroform und NMR-Signale in CDCl_3 bei δ 1.05 und 1.07 (s, 18-H₃ und 19-H₃), 2.09 (s, 5-OAc), 2.26 (s, 14-OH), 5.04 (m, HB 27 Hz, 3-H), 5.11 (m, HB 12 Hz, 17-H), 7.47 und 8.00 (m, 3- und 17-OBz) ppm zeigt. (Gefunden: C, 72.08; H, 7.41. $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_7$, verlangt: C, 73.15; H, 7.37%.)

Iodierung zu 19-Iod-5 α ,14 β -androstan-3 β ,5,14,17 β -tetraol-5-acetat-3,17-dibenzoat (14). 500 mg 10a (0.62 mmol) werden in 10 ml Chloroform gelöst, mit 300 mg Iod (1.18 mmol) in 60 ml Chloroform versetzt und 1.5 h bei 25° stehengelassen. Zur Aufarbeitung wird mit etwa 5 ml 10%iger KI-Lösung versetzt und mit Thiosulfatlösung das überschüssige Iod entfärbt. Danach wird getrennt, die wässrige Phase nachextrahiert, die organische Phase zweimal mit 20%iger KBr-Lösung, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und *i. Vak.* zur Trockne gebracht. Man erhält quantitativ sofort reines amorphes 14 mit dem Drehwert $[\alpha]_D^{25} = 15^\circ$ in Chloroform. Die Verbindung zeigt in CDCl_3 im NMR-Spektrum ein doppeltes Dublett mit den Signalschwerpunkten $\delta = 3.71$ und 3.38 ppm für die einzelnen Dubletts sowie den Kopplungskonstanten $J = 11$ Hz für die substituierte 19-Methylgruppe. Weitere Signale findet man bei δ 1.12 (s, 18-H₃), 2.13 (s, 5-OAc), 2.33 (s, 14-OH), 5.05 (m, HB 27 Hz, 3-H), 5.14 (m, HB 10 Hz, 17-H), 7.48 und 8.01 (m, 3- und 17-OBz) ppm.

Mercurierung zu 5-Acetoxy-3 β -benzoyloxy-19-chloromercuri-14-hydroxy-5 α ,14 β -androstan-17-on (10c). 800 mg 3 β -Benzoyloxy-14-hydroxy-5 β ,19-cyclo-14 β -androstan-17-on (8c) (1.96 mmol) werden unter mäßigem Erwärmen in 50 ml Eisessig gelöst, bei Zimmertemp. mit 6.00 g Quecksilber(II)-acetat (18.83 mmol) versetzt und 11 Tage unter gelegentlichem Umschütteln stehengelassen. Die unter Mercurierung von 8a zu 9a und 10a beschriebene Aufarbeitung ergibt 1.34 g kristallinen Rückstand, der über 50 g Kieselgel mittels Chloroform und ab 10% steigenden Mengen von Essigester chromatographiert wird. Man findet nur ein Hauptprodukt in einer Menge von 0.62 g (Ausb. 45%). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man reines 10c vom Fp. 225–229° und $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$ in Chloroform. In seinem NMR-Spektrum findet man in $\text{DMSO}-d_6$ die erwarteten Signale.

Mercurierung und Demercurierung zu 14 β -Androst-5-en-3 β ,14,17 β -triol-3-benzoat (15b) und 5 α ,14 β -Androstan-3 β ,5,14,17 β -tetraol-5-acetat-3-benzoat (11b). 6.30 g 5 β ,19-Cyclo-14 β -androstan-3 β ,14,17 β -triol-3-benzoat (8b) (15.35 mmol) werden entsprechend zur Mercurierung von 8a zu 9a und 10a umgesetzt und aufgearbeitet bis die gewaschene organische Phase vorliegt. Diese wird auf ein Volumen von 180 ml gebracht und mit 60 ml Tetrahydrofuran und 100 ml halbkonz. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Bei Zimmertemp. werden 1.10 g NaBH_4 (29.10 mmol) unter Rühren eingetragen und nach weiteren 30 min wird entsprechend wie bei der

Demercurierung von 10a zu 11a aufgearbeitet, wobei man nach dem Einengen der organischen Phase 6.40 g kristallinen Rückstand erhält, der über 240 g Kieselgel mit Chloroform und steigenden Mengen Essigester chromatographiert wird. Als erstes Hauptprodukt erhält man 1.60 g 15b (Ausb. 25%), das nach dem Umkristallisieren aus Essigester Fp. 193–201° und $[\alpha]_D^{25} = 32^\circ$ in Chloroform zeigt. In CDCl_3 werden NMR-Signale gefunden bei δ 1.04 und 1.09 (s, 18-H₃ und 19-H₃), 2.46 (d, $J = 7$ Hz, 4-H₃), 2.61 (s, 14-OH), 2.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 17-OH), 3.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 17-H), 4.84 (m, HB 21 Hz, 3-H), 5.47 (m, HB 10 Hz, 6-H), 7.46 und 8.04 (m, BzO am C-3) ppm. (Gefunden: C, 76.92; H, 8.39. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4$, verlangt: C, 76.06; H, 8.34%.)

Als zweites Hauptprodukt erhält man 3.80 g 11b (Ausb. 53%), das nach Umkristallisation aus Ethanol Fp. 236–240° und $[\alpha]_D^{25} = 16^\circ$ in Chloroform zeigt. NMR in CDCl_3 δ 1.03 und 1.06 (s, 18-H₃ und 19-H₃), 2.08 (s, 5-OAc), 2.78 (s, 14-OH), 2.84 (d, 17-OH), 3.71 (q, $J = 7.5$ und 5 Hz, 17-H), 5.04 (m, HB 24 Hz, 3-H), 7.46 und 8.00 (m, 3-OBz) ppm. (Gefunden: C, 71.47; H, 8.33. $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_6$, verlangt: C, 71.46; H, 8.13%.)

Verseifung von 11a oder 11b zu 5 α ,14 β -Androstan-3 β ,5,14,17 β -tetraol-5-acetat (12).

(1) 345 mg 11a (0.60 mmol) werden in 100 ml 2 molarer methanolischer Kalilauge suspendiert und 30 min unter Rückfluss gekocht, wobei eine klare Lösung resultiert. Danach wird abgekühlt, mit Eisessig neutralisiert, zum Teil eingengt, mit Wasser und Chloroform versetzt und getrennt. Man trocknet, engt ein und erhält einen Rückstand, der in wenig Essigester aufgenommen wird und auskristallisiert. Nach Absaugen und Waschen erhält man 12 vom Fp. 172–177° und $[\alpha]_D^{25} = 7^\circ$ in Chloroform. NMR in CDCl_3 δ 0.99 (s, 19-H₃), 1.08 (s, 18-H₃), 2.03 (s, 5-OAc), 3.07 (s, 3-, 14- und 17-OH), 3.72 (m, 3-H und 17-H) ppm. (Gefunden: C, 69.20; H, 9.47. $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5$, verlangt: C, 68.82; H, 9.35%.)

(2) Werden 300 mg 11b (0.64 mmol) analog behandelt, so erhält man ebenfalls 12.

Oxidation zu 5-Acetoxy-14-hydroxy-5 α ,14 β -androstan-3,17-dion (13). 160 mg 12 (0.44 mmol) werden in 50 ml Aceton gelöst und innerhalb von etwa 5 min unter Rühren mit 4 ml Chromschwefelsäure versetzt (0.55 g CrO_3 in etwa 5 ml Wasser lösen, 0.5 ml konz. Schwefelsäure zusetzen und mit Wasser auf 10 ml auffüllen). Nach weiteren 10 min bei Zimmertemp. wird mit NaHCO_3 neutralisiert, der Niederschlag abfiltriert und der Rückstand *i. Vak.* weitgehend eingengt. Den Rückstand nimmt man in etwa 5 ml Chloroform auf, wäscht in üblicher Weise salzfrei und engt *i. Vak.* zur Trockne ein. Der zunächst ölige Rückstand wird durch Behandlung mit Aceton oder Essigester in einen festen, weissen Schaum überführt, der praktisch reines 13 darstellt und im Protonenresonanzspektrum in CDCl_3 Signale bei $\delta = 1.07$ (s, 18-H₃), 1.19 (s, 19-H₃) und 1.99 (s, 5-OAc) ppm zeigt.

Wird vorstehende Verbindung kurzzeitig mit konz. Salzsäure in Eisessig behandelt, so wandelt sie sich unter Essigsäureeliminierung in das bekannte 14-Hydroxy-14 β -androst-4-en-3,17-dion (5) um. NMR in CDCl_3 δ 1.09 (s, 18-H₃), 1.19 (s, 19-H₃), 5.78 (s, 4-H) ppm.

LITERATUR

- ¹ A. J. Birch, J. M. Brown und G. S. R. Subba Rao, *J. Chem. Soc.* 3309 (1964).
- ² H. D. Berndt und R. Wiechert, *Angew. Chem.* **81**, 396 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 376 (1969).
- ³ U. R. Nayak, *Tetrahedron Lett.* 465 (1978).
- ⁴ W. B. Jennings, *Chem. Rev.* **75**, 307 (1975).