

Diss. ETH Nr. 12375

**Beiträge zur Synthese
von
steroidalen Michaelakzeptoren
und
Syntheseversuche eines
A,19-Bisnor-B-homo-androstan-Gerüstes
ausgehend von Testosteronacetat**

Abhandlung

zur Erlangung
des Titels eines Doktors der Naturwissenschaften
der

**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE ZÜRICH**

vorgelegt von

Harald Wippo

dipl. Chem. ETH
geboren am 11. Dezember 1967
von Wettingen (Kt. Aargau)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. C. Ganter, Referent
Prof. Dr. H.-J. Borschberg, Korreferent

Zürich 1997

Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Entwicklung einer Partialsynthese eines Hybridmoleküls **a**, welches in sich Teile eines Steroidgerüsts, als auch eines Pseudoguaianolidgerüsts enthalten sollte. Die Steroide für sich und die Pseudoguaianolide als Vertreter der Sesquiterpenlactone sind für ihre breite physiologische Aktivität bekannt. Als Startverbindung der Synthese wurde Testosteronacetat (**73**) gewählt, welches im ersten Teil der Arbeit in einer achsstufigen Synthese in (1 β -Brom-5 β -methyl-2-androsten-4-on-17 β -ol)acetat (**70**) umgewandelt wurde. Als Zwischenstufen wurden (3 α -Brom-5 β -methyl-androstan-4-on-17 β -ol)acetat (**79**) und (5 β -Methyl-2-androsten-4-on-17 β -ol)acetat (**80**) u.a. durch Röntgenstrukturanalysen charakterisiert. Epimerisierung an C(1), die Voraussetzung für die geplante Umlagerung zum 5 β -Methyl-7 α -methylen-A,19-*bisnor*-B-*homo*-androstenon-Gerüst war, gelang nicht, sondern führte zum isomeren (1-Brom-5 β -methyl-1-androsten-4-on-17 β -ol)acetat (**81**). Bromierung von (5 β -Methyl-2-androsten-4-on-17 β -ol)acetat (**80**) unter Verwendung eines Überschusses an NBS führte nicht zum erhofften (1,1-Dibrom-5 β -methyl-2-androsten-4-on-17 β -ol)acetat (**82**), sondern zum isomeren (1 β ,3-Dibrom-5 β -methyl-2-androsten-4-on-17 β -ol)acetat (**84**), welches für die geplante Umlagerung nicht brauchbar war.

Um einen Substituenten an C(1) in die α -Position zu bringen, wurde die Synthese von (1 β ,4 β -Endoperoxy-5 β -methyl-2-androsten-17 β -ol)acetat (**91**) versucht. Der Weg führte über (5 β -Methyl-1,3-androstadien-17 β -ol)acetat (**90**), welches schon von *Dauben et al.* hergestellt wurde. Die Singuletsauerstoff-Addition ans Dien **90** war vermutlich aus sterischen Gründen nicht erfolgreich.

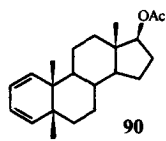
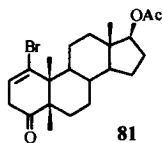
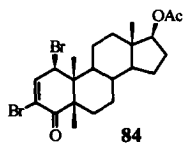
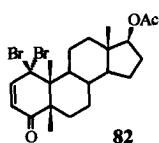
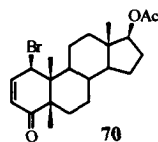
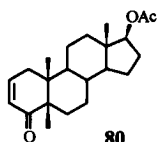
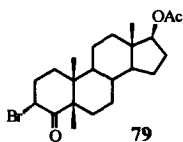
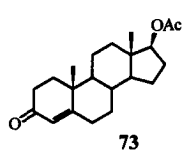
Weiter wurde in einer siebenstufigen Synthese 6 α ,7 α -Epoxy-1 α -(1-ethoxyethoxy)-17 β -(2-methoxy-ethoxymethoxy)-4,6-androstadien-3-on (**108**) hergestellt, welches als Ausgangsverbindung für die spätere Umlagerung zum 5 β -Methyl-7 α -methylen-A,19-*bisnor*-B-*homo*-androstenon-Gerüst dienen sollte und für die Anellierung eines α -Methylen- γ -butyrolactonringes durch Öffnung der Epoxidfunktion vorbereitet gewesen wäre. Der Versuch der Acetalisierung der Ketofunktion führte zum Eliminationsprodukt 6 α ,7 α -Epoxy-17 β -(2-methoxy-ethoxymethoxy)-1,4-androstadien-3-on (**110**).

In einem weiteren Versuch wurde in einer sechsstufigen Synthese 4 α -(*tert.*-Butyl-dimethylsiloxy)-17 β -(2-methoxy-ethoxymethoxy)-5 β -methyl-2-androsten-1 α -ol (**118**) hergestellt, welches mittels Mesylchlorid zum 5 β -Methyl-7 α -methylen-A,19-*bisnor*-B-*homo*-androstan-Gerüst umgelagert werden sollte. Die Reaktion war nicht erfolgreich, sondern führte zu 4 α -(*tert.*-Butyl-dimethylsiloxy)-17 β -(2-methoxy-ethoxymethoxy)-5 β -methyl-2-androsten-1 β -ol (**121**).

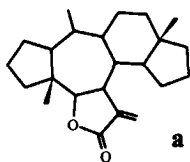
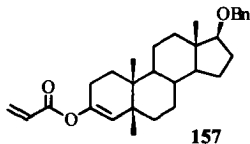
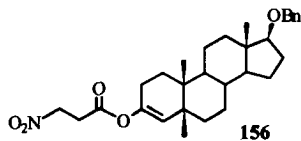
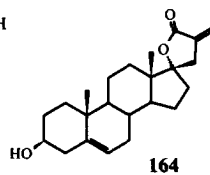
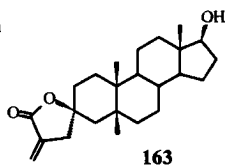
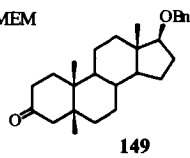
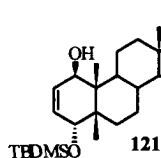
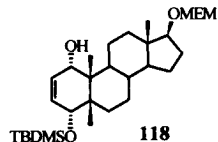
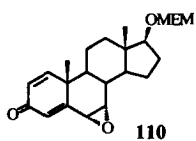
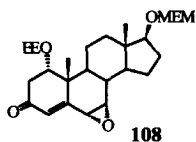
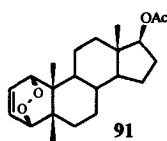
In einem zweiten Teil der Arbeit wurden Syntheseversuche zur Anellierung eines α -Methylen- γ -butyrolactonringes an den B-Ring des Steroid-Gerüsts unternommen. Einerseits sollte durch eine [2+2]-Cycloaddition von 2-Brom-2-methylketen und andererseits durch die [2+2]-Cycloaddition von 2-(Trimethylsilylmethyl)keten die entsprechenden Verbindungen für die anschließende *Baeyer-Villiger*-Oxidation, welche zum gewünschten Lactonring führt, vorbereitet werden. Die Ketten-Addition war in beiden Fällen nicht erfolgreich.

In einem dritten Teil war die Anellierung eines Cyclopentenonrings an den A-Ring als potentieller Michael-Akzeptor geplant. Die sterisch anspruchsvolle C-Acylierung der Lithiumenolate von 17 β -Benzyloxy-5 β -methyl-androstan-3-on (**149**) konnte nicht realisiert werden. Als Produkte wurden die beiden O-Acylierungsprodukte (17 β -Benzyloxy-5 β -methyl-3-androsten-3-ol) 3-nitropropionat (**156**) und das entsprechende Eliminationsprodukt (17 β -Benzyloxy-5 β -methyl-3-androsten-3-ol) acrylat (**157**) isoliert.

Als Ergänzung wurden noch die beiden Spirolactone (3*S*)-Spiro[(17 β -hydroxy-5 β -methyl-androstan)-3,5'-(3'-methylentetrahydrofuran-2'-on)] (163) und (3*S*,17*R*)-Spiro[(3-hydroxy-5-androsten)-5'-17-(3'-methylentetrahydrofuran-2'-on)] (164) synthetisiert und durch Röntgenstrukturanalysen charakterisiert.



Dauben et al.



Summary

The goal of this work was to develop a partial synthesis for a hybrid molecule including steroid nucleus as well as pseudoguaianolide nucleus moieties. Steroids individually and pseudoguaianolides as representatives of sesquiterpene lactones are known for their broad-spectrum of physiological activity. Testosterone acetate (73) was chosen as the starting compound in the synthesis, and in the first portion of this work was converted to 1 β -bromo-5 β -methyl-2-androsten-4-one-17 β -ol acetate (70) in an eight-step synthesis. The intermediates 3 α -bromo-5 β -methylandrostan-4-one-17 β -ol acetate (79) and 5 β -methyl-2-androsten-4-one-17 β -ol acetate (80) were additionally characterized by x-ray diffraction. Epimerization at C(1), which was the prerequisite for the planned rearrangement to the 5 β -methyl-7 α -methylene-A,19-bisnor-B-homo-androstenone nucleus, was unsuccessful and instead led to the isomer 1-bromo-5 β -methyl-1-androsten-4-one-17 β -ol acetate (81). Bromination of 5 β -methyl-2-androsten-4-one-17 β -ol acetate (80) when using an excess of *N*-bromosuccinimide did not lead to the expected 1,1-dibromo-5 β -methyl-2-androsten-4-one-17 β -ol acetate (82) but rather to the isomer (1 β ,3-dibromo-5 β -methyl-2-androsten-4-one-17 β -ol acetate (84), which was not useful for the planned rearrangement.

Synthesis of 1 β ,4 β -endoperoxy-5 β -methyl-2-androsten-17 β -ol acetate (91) was attempted in order to place a substituent at C(1) in the α -position. The reaction route proceeded via 5 β -methyl-1,3-androstadien-17 β -ol acetate (90), previously synthesized by *Dauben et al.* Addition of singlet oxygen to diene 90 was probably unsuccessful for steric reasons.

In addition, 6 α ,7 α -epoxy-1 α -(1-ethoxyethoxy)-17 β -(2-methoxyethoxymethoxy)-4,6-androstadien-3-one (108) was synthesized in a seven-step synthesis; this compound was supposed to serve as the precursor for a later rearrangement to the 5 β -methyl-7 α -methylene-A,19-bisnor-B-homo-androstenone nucleus and would have been prepared for annelation of an α -methylene- γ -butyrolactone ring by opening the epoxide functional group. The attempted acetalation of the keto functional group led to the elimination product 6 α ,7 α -epoxy-17 β -(2-methoxyethoxymethoxy)-1,4-androstadien-3-one (110).

In another experiment, 4 α -(*tert*-butyldimethylsiloxy)-17 β -(2-methoxyethoxy-methoxy)-5 β -methyl-2-androsten-1 α -ol (118) was produced in a six-step synthesis; this compound, when treated with mesyl chloride, was supposed to rearrange to the 5 β -methyl-7 α -methylene-A,19-bisnor-B-homo-androstane nucleus. The reaction was not successful, but rather led to 4 α -(*tert*-butyldimethylsiloxy)-17 β -(2-methoxyethoxymethoxy)-5 β -methyl-2-androsten-1 β -ol (121).

In a second portion of this work, a synthesis was attempted for annelation of an α -methylene- γ -butyrolactone ring to B-ring of the steroid nucleus. The corresponding compounds for subsequent *Baeyer-Villiger* oxidation, which leads to the desired lactone ring, were supposed to be prepared on the one hand by [2+2]-cycloaddition of 2-bromo-2-methylketene and on the other hand by [2+2]-cycloaddition of 2-(trimethylsilylmethyl)ketene. In both cases, the ketene addition was unsuccessful.

In a third portion of this work, annelation of a cyclopentenone ring to the A-ring as a potential Michael acceptor was planned. The sterically demanding C-acylation of the lithium enolate of 17 β -Benzyloxy-5 β -methylandrostan-3-one (149) could not be accomplished. Both the O-acylation products 17 β -benzyloxy-5 β -methyl-3-androsten-3-ol 3-nitropropionate (156) and the corresponding elimination product 17 β -benzyloxy-5 β -methyl-3-androsten-3-ol acrylate (157) were isolated as reaction products.

In addition, the two spiro lactones (3*S*)-spiro[(17 β -hydroxy-5 β -methylandrostan-3-yl)-3',5'-3'-methylene tetrahydrofuran-2'-one] (163) and (3*S*,17*R*)-spiro[(3-hydroxy-5-androstene)-5'-17-

(3'-methylene tetrahydrofuran-2'-one)] (164) were synthesized and characterized by x-ray diffraction.

