

228. Zum Aufbau von Spirolactonen von 17 α -Hydroxy-21-carboxy-pregnan-Verbindungen

Über Steroide, 190. Mitt.¹⁾

von K. Heusler

(10. VIII. 62)

In den Spirolactonen mit Antialdosteronwirkung weist die Seitenkette am Kohlenstoffatom 17 die «unnatürliche» 17 α -Orientierung auf. Kürzlich ist nun auch ein in 17-Stellung isomeres Spirolacton²⁾ der Formel IX beschrieben worden. Dies veranlasst uns, unsere eigenen Versuche kurz mitzuteilen, bei denen dieselbe Verbindung IX auf anderem Wege hergestellt wurde.

Zum Aufbau der 3-Kohlenstoff-Seitenkette verwendeten wir die Substitution eines 21-Bromids bzw. 21-Tosylats mit Cyanid. Sie erfolgte mit Natriumcyanid und Kupfer(I)-cyanid in Dimethylsulfoxid³⁾ schon bei Raumtemperatur in kurzer Zeit und in guter Ausbeute. So lieferte z. B. das $\Delta^{17(20)}$ -21-Bromid Ia⁴⁾ das β,γ -ungesättigte Nitril Ib⁵⁾, während aus dem durch Persäureoxydation von Ia hergestellten 17 α ,20-Oxido-21-bromid II bei der Behandlung mit Natriumcyanid und Kupfer(I)-cyanid direkt das 17 α -Hydroxy- Δ^{20} -21-cyanid III entstand. Ebenso leicht erfolgte der Austausch⁶⁾ des 21-Sulfonsäureesters im 21-Tosylat⁷⁾ des 3-Monoketals von REICHSTEIN's Substanz S (IVb)⁸⁾. Das β -Ketonitril V ist in neutraler Lösung praktisch nicht tenolisiert⁹⁾. Es liess sich mit Natriumborhydrid zum 20-ol VIa reduzieren. Das 17 α ,20-Diol VIa konnte unter alkalischen Bedingungen nicht ohne teilweise Verseifung der Nitrilgruppe dehydratisiert werden. Hingegen gelang die Umwandlung in das 17 α -Hydroxy- Δ^{20} -21-cyanid VII leicht über das Mesylat VIb, wobei zur Abspaltung der Sulfonestergruppe Natriumcyanid als Base verwendet wurde. Dasselbe ungesättigte Nitril VII entstand auch bei der Ketalisierung von III.

¹⁾ 189. Mitteilung: K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* 18 (1962), im Druck.

²⁾ H. J. HESS, *J. org. Chemistry* 27, 1096 (1962).

³⁾ Vgl. R. A. SMILEY & C. ARNOLD, *J. org. Chemistry* 25, 257 (1960); L. FRIEDMAN & H. SHECHTER, *ibid.* 25, 877 (1960).

⁴⁾ L. RUZICKA & P. MÜLLER, *Helv.* 22, 416 (1939).

⁵⁾ Das Nitril Ib lässt sich durch Epoxidierung und anschliessende basische Behandlung in schlechter Ausbeute in das ungesättigte 17 α -Hydroxy-nitril III überführen. Dass es sich bei Ib um das β,γ -ungesättigte Nitril und nicht um ein α,β -ungesättigtes Derivat handelt, kann leicht aus den spektralen Daten abgeleitet werden: schwache Nitrilbande bei 4,46 μ und niedrige UV.-Extinktion bei 240 m μ ($\epsilon = 17400$) (vgl. dazu die Daten von III: starke Nitrilbande bei 4,49 μ , $\epsilon_{294\text{m}\mu} = 22100$).

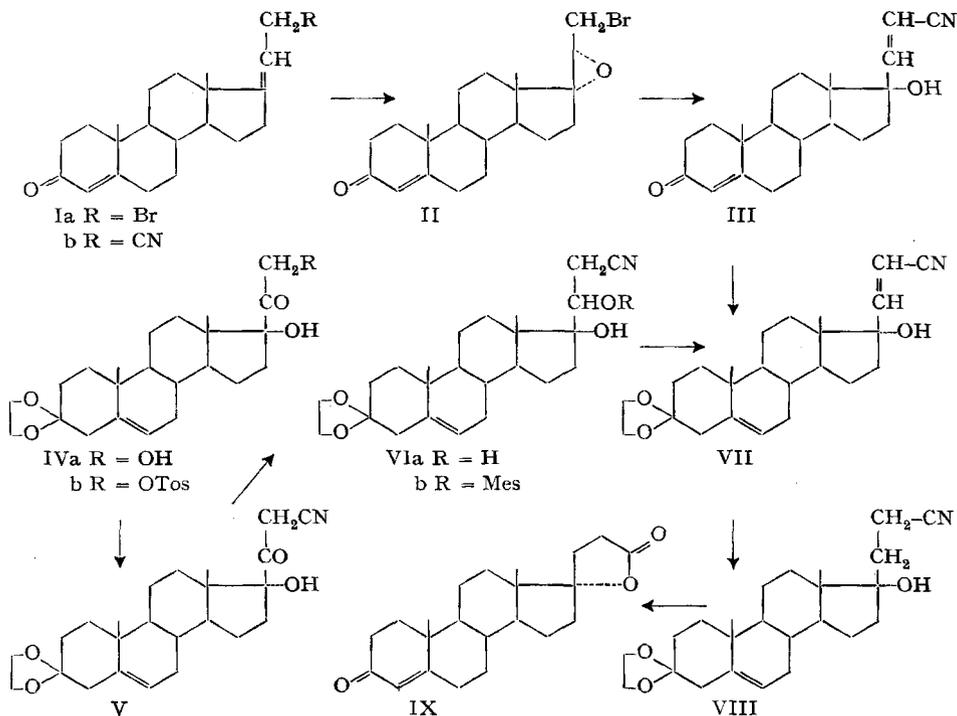
⁶⁾ Vgl. analoge Austauschreaktionen bei 11-substituierten Corticoiden: J. FRIED, U.S. Patent Nr. 2837 544 vom 3.6.1958.

⁷⁾ Vgl. P. BORREVANG, *Acta chim. scand.* 9, 587 (1955).

⁸⁾ J. VON EUW, R. NEHER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 38, 1423 (1955); O. MANCERA, G. ROSENKRANZ & F. SONDHEIMER, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 5669 (1955).

⁹⁾ Erst bei Zusatz von Alkali tritt ein starkes UV.-Maximum bei 262 m μ ($\epsilon = 14500$) auf.

Das α,β -ungesättigte Nitril VII liess sich mit Palladium zum gesättigten Nitril VIII hydrieren und dieses lieferte bei der Behandlung mit Säure unter gleichzeitiger Verseifung des Nitrils und Ketspaltung das Spirolacton IX, das in den physikalischen Daten mit dem von HESS²⁾ beschriebenen Lacton übereinstimmte.



Experimenteller Teil¹⁰⁾

3-Oxo-21-cyano- $\Delta^{4,17(20)}$ -pregnadien (Ib): 5,2 g Natriumcyanid und 2,4 g Kupfer(I)-cyanid wurden unter Erwärmen in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Zur abgekühlten Lösung gab man 5,0 g 3-Oxo-21-brom- $\Delta^{4,17(20)}$ -pregnadien (Ia)⁴⁾ und rührte während 2 Std. bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluss. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 300 ml Wasser gegossen und das Rohprodukt mit Methylchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (5,2 g) löste man in Benzol, filtrierte durch 50 g Aluminiumoxid (Akt. II) und wusch mit 500 ml Benzol nach. Der Eindampfrückstand (4,06 g) lieferte nach Kristallisation aus Methylchlorid-Äther 3,47 g der reinen 21-Cyanoverbindung Ib. Eine nochmals umkristallisierte Probe schmolz bei 135–137°; UV.-Maximum bei 240 $m\mu$ ($\epsilon = 17400$); $[\alpha]_D^{28} = +124^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,015$); IR.-Banden u. a. bei 4,46; 5,98; 6,18; 7,29; 8,16; 10,55 und 11,56 μ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ON}$ (323,46) Ber. C 81,69 H 9,04 N 4,33% Gef. C 81,46 H 9,16 N 4,32%

3-Oxo-17 α ,20-oxido-21-brom- Δ^4 -pregnen (II): 10,20 g 3-Oxo-21-brom- $\Delta^{4,17(20)}$ -pregnadien (Ia) wurden in einem Gemisch von 50 ml Äther und 150 ml 0,22M ätherischer Monoperphthalsäure-Lösung zuerst 96 Std. bei 0°, dann noch 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde

¹⁰⁾ Die Smp. sind unter dem Mikroskop bestimmt und korrigiert. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double beam-Instrument, Mod. 221, aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Methylchlorid. Für die Bestimmung der UV.-Spektren wurden Feinsprit-Lösungen verwendet. Die optischen Drehungen wurden in Chloroform unter Verwendung eines 1 dm-Rohrs bestimmt.

die Lösung mit Wasser, verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit verd. Ferrosulfat-Lösung gewaschen; die Waschflüssigkeiten wurden mit Äther nachextrahiert, die ätherischen Lösungen getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Äther-Pentan 5,15 g eines bei 92–100° schmelzenden Gemisches der in 20-Stellung epimeren Epoxide II. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äther, Smp. 105–107°; UV.-Maximum bei 241 m μ ($\epsilon = 17200$); $[\alpha]_D^{25} = +72,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,008$); IR.-Banden u. a. bei 5,97; 6,16; 8,16; 10,63 und 11,55 μ .

C₂₁H₂₉O₂Br (393,36) Ber. C 64,12 H 7,43 Br 20,32% Gef. C 64,09 H 7,29 Br 20,15%

3-Oxo-17 α -hydroxy-21-cyano- $\Delta^{4,20}$ -pregnadien III: Zu einer mit 2,6 g Natriumcyanid, 1,2 g Kupfer(I)-cyanid und 50 ml Dimethylsulfoxid hergestellten Lösung gab man 4,65 g des Epoxidbromids II und rührte 2 Std. bei Raumtemperatur. Die dickflüssige rote Mischung wurde in 750 ml Wasser gegossen und das Rohprodukt mit Methylchlorid extrahiert. Aus den mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakten erhielt man nach dem Eindampfen 3,97 g Rohprodukt, das in Benzol gelöst und durch 50 g Aluminiumoxid filtriert wurde. Man wusch mit 1000 ml Benzol nach und dampfte zur Trockne ein. Kristallisation aus Äther ergab 1,81 g ungesättigtes Nitril III. Nach nochmaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Äther, Smp. 220–223°; UV.-Maximum bei 234 m μ ($\epsilon = 22100$); $[\alpha]_D^{25} = +133^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,175$); IR.-Banden u. a. bei 2,75; 4,49; 5,98; 6,16; 8,15; 10,28 und 11,55 μ .

C₂₂H₂₉O₂N (339,46) Ber. C 77,84 H 8,61 N 4,13% Gef. C 77,90 H 8,51 N 4,06%

3,3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy-21-cyano- $\Delta^{5,20}$ -pregnadien (VII).-a) aus III: Eine Lösung von 1,004 g ungesättigtem Hydroxynitril III und 15 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 25 ml Benzol und 3 ml Äthylenglykol wurde unter Rühren und Verwendung eines Wasserabscheiders 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen gab man Benzol und verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu und wusch die Benzollösungen mit Wasser. Aus den getrockneten organischen Lösungen erhielt man 1,18 g kristallisierten Rückstand. Durch Umlösen aus Methylchlorid-Äther wurden 751 mg des reinen Ketals VII gewonnen. Eine Probe wurde nochmals aus Methylchlorid-Äther umgelöst: Smp. 217–220°; im UV.-Spektrum Endabsorption bei 220 m μ ($\epsilon = 14000$); $[\alpha]_D^{24} = -22^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,2325$); IR.-Banden u. a. bei 2,76 und 2,87; 4,50; 6,12; 7,25; 7,34; 8,35; 9,03; 9,11; 9,99; 10,28; 10,46; 10,57; 11,58 und 12,19 μ .

C₂₄H₃₃O₃N (383,51) Ber. C 75,16 H 8,67 N 3,65% Gef. C 75,10 H 8,85 N 3,71%

b) aus VIa: Eine Lösung von 198 mg des 17,20-Diols VIa (vgl. unten) in 2 ml Pyridin wurde nach Zugabe von 0,4 ml Methansulfonsäurechlorid 2 Tage bei 0–5° stehengelassen. Dann goss man unter Rühren in 20 ml eiskalte verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, rührte 1 Std. bei Raumtemperatur und extrahierte schliesslich mit Methylchlorid. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene rohe *Mesyilat VIb* (264 mg) wurde mit einer Lösung von 100 mg Natriumcyanid in 4 ml Dimethylsulfoxid 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann goss man in Wasser und arbeitete mit Methylchlorid auf. Das Rohprodukt (169 mg) wurde an 5 g Aluminiumoxid (Akt. II) gereinigt. Mit Benzol und Benzol-Essigester-19:1-Gemisch wurde das ungesättigte Nitril VII (ca. 50 mg) eluiert; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther, Smp. 223–225°; nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum war diese Substanz mit der oben beschriebenen Verbindung identisch.

C₂₄H₃₃O₃N (383,51) Ber. C 75,16 H 8,67 N 3,65% Gef. C 75,20 H 8,72 N 3,57%

3,3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy-20-oxo-21-tosyloxy- Δ^5 -pregnen (IVb): 3,24 g 21-Hydroxyketal (IVa⁸) wurden in 32 ml Pyridin gelöst. Zu der auf –15° gekühlten Lösung gab man eine Lösung von 1,70 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 17 ml Methylchlorid, rührte 1 Std. bei –15° und liess dann über Nacht bei 0° stehen. Darauf entfernte man das Methylchlorid bei 0–5° im Wasserstrahlvakuum, goss das Gemisch in eine eiskalte Lösung von 2,5 g Natriumhydrogencarbonat in 50 ml Wasser, rührte 30 Min., verdünnte mit 250 ml Wasser und extrahierte mit Methylchlorid. Die mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakte lieferten beim Eindampfen 4,24 g Rohprodukt. Dieses wurde in Benzol gelöst und durch 30 g wasserfreies Silicagel filtriert. Mit Benzol und Benzol-Essigester-9:1-Gemisch wurden 2,37 g rohes Tosylat eluiert, welche nach Umlösen aus Äther 1,74 g reines IVb vom Smp. 149–151° (Zers.) lieferten; $[\alpha]_D^{29} = +1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,055$); UV.-Maxima bei 227 m μ ($\epsilon = 12100$), 263 m μ ($\epsilon = 600$) und 274 m μ ($\epsilon = 500$); IR.-Banden u. a. bei 2,75 und 2,86 μ ; 5,75; 6,24; 7,31; 8,40; 8,50; 9,03; 9,12; 9,77 und 9,91 μ .

C₃₀H₄₀O₇S (544,68) Ber. C 66,15 H 7,40 O 20,56% Gef. C 66,03 H 7,59 O 20,38%

3,3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy-20-oxo-21-cyano- Δ^5 -pregnen (V): Zu 20 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gab man 1,04 g Natriumcyanid und 480 mg Kupfer(I)-cyanid, rührte das Gemisch 30 Min., setzte 1,0 g 21-Tosylat IV b zu und rührte 2 Std. bei Raumtemperatur weiter. Dann goss man die Mischung in 200 ml Wasser, extrahierte mit Methylenchlorid, wusch die Extrakte mehrmals mit Wasser, trocknete sie und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein: 810 mg kristallisierter Rückstand. Aus Methanol umgelöst ergab dieser das Nitril V in Kristallen, welche sich bei 201–203° umwandeln und schliesslich bei 292–302° schmolzen (braun ab ca. 240°); $[\alpha]_D^{25} = +26,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,913$); keine UV.-Absorption in neutraler Lösung, in 0,01N alkoholischer Natronlauge Maximum bei 262 m μ ($\epsilon = 14500$); IR.-Banden u. a. bei 2,79 und 2,91 μ ; 4,44; 5,76; 8,84; 9,02 und 9,12 μ .

$C_{24}H_{33}O_4N$ (399,51) Ber. C 72,15 H 8,33 N 3,51% Gef. C 71,94 H 8,18 N 3,39%

3,3-Äthylendioxy-17 α ,20 ξ -dihydroxy-21-cyano- Δ^5 -pregnen (VIa): 404 mg 20-Oxonitril V wurden in 44 ml Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 100 mg Natriumborhydrid in 10 ml Alkohol versetzt. Man liess 1 Std. bei Raumtemperatur stehen, gab dann 0,4 ml Eisessig zu, verdünnte mit Wasser, extrahierte mit Methylenchlorid und wusch die Extrakte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser. Aus den organischen Lösungen erhielt man 420 mg Rohprodukt, aus dem durch Kristallisation aus Methanol 333 mg Diol VI a isoliert werden konnten; nach nochmaliger Kristallisation Smp. 174–178°; $[\alpha]_D^{25} = -27,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,846$); IR.-Banden u. a. bei 2,77; 4,42; 9,02 und 9,10 μ .

$C_{24}H_{35}O_4N$ (401,53) Ber. C 71,79 H 8,79 N 3,49% Gef. C 71,38 H 8,86 N 3,31%

3,3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy-21-cyano- Δ^6 -pregnen (VII): 528 mg Ketal VII wurden nach Zugabe von 100 mg 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in 50 ml Essigester bis zur Aufnahme von einem Moläquivalent Wasserstoff hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung lieferte beim Eindampfen 546 mg kristallisierten Rückstand. Aus Methylenchlorid-Äther kristallisiert, schmolz das reine Ketal VIII bei 204–206°. $[\alpha]_D^{25} = -49,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,011$); IR.-Banden u. a. bei 2,75; 4,45; 9,12 und 9,28 μ .

$C_{24}H_{35}O_3N$ (385,53) Ber. C 74,76 H 9,15 N 3,63% Gef. C 74,48 H 9,20 N 3,68%

Lacton des 3-Oxo-17 α -hydroxy-21-carboxy- Δ^4 -pregnens (IX): 100 mg des Ketalnitrils VIII wurden in 2 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1 ml konz. Salzsäure 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann dampfte man im Wasserstrahlvakuum ein. Den Rückstand nahm man in Methylenchlorid auf und wusch mit Wasser. Aus den Methylenchlorid-Lösungen erhielt man beim Eindampfen 44 mg rohe Hydroxysäure, die sich nicht spontan lactonisierte (evtl. D-Homösaure). Die wässerigen Lösungen wurden dann mehrmals mit Methylenchlorid-Methanol (3:1) extrahiert. Diese Extrakte lieferten beim Eindampfen 53 mg rohes Lacton IX. Es wurde durch Lösen in Benzol mit Filtrieren von schwer löslichen Verunreinigungen getrennt. Durch Kristallisation des Rückstandes der Benzollösung aus Methylenchlorid-Äther erhielt man das reine Lacton IX vom Smp. 186–188°; IR.-Banden u. a. bei 5,64; 5,96; 6,16; 8,30; 8,60; 8,91; 9,74; 10,40; 10,63; 10,91 und 11,55 μ .

$C_{22}H_{30}O_3$ (342,46) Ber. C 77,15 H 8,83% Gef. C 76,82 H 8,91%

SUMMARY

A synthesis of the spiro lactone of 3-Oxo-17 α -hydroxy-21-carboxy- Δ^4 -pregnene is described. The 21-carboxyl group was introduced *via* the corresponding nitrile.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung