

INTRAMOLEKULARE CYCLOADDITIONEN MIT ISOBENZOFURANEN-II¹

SYNTHESE DES rac. 18-HYDROXYÖSTRON-3-METHYLETHERS

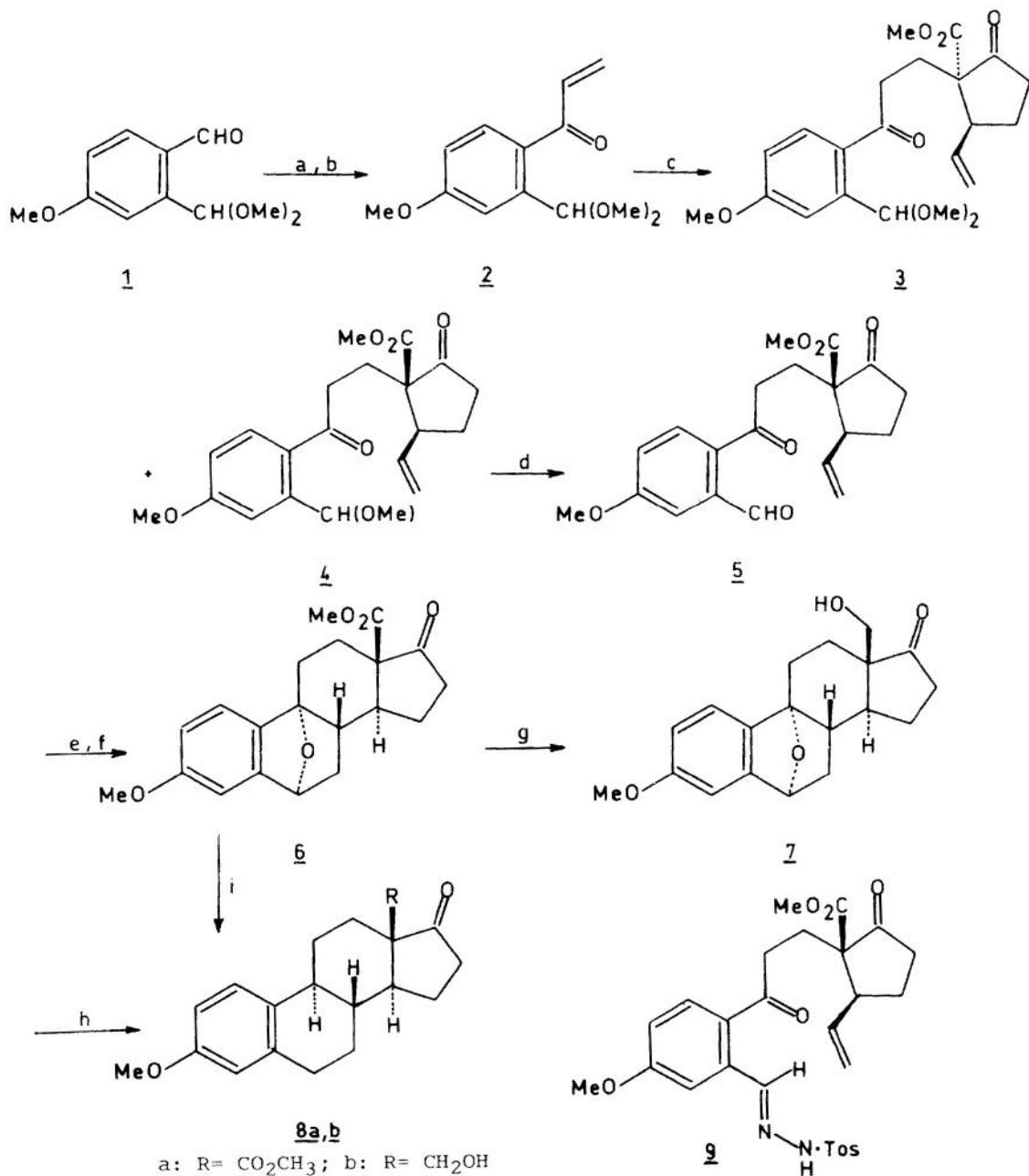
B.-Michael König und Willy Friedrichsen*

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

Olshausenstraße 40-60, D-2300 Kiel, FRG

Abstract- The synthesis of rac. 18-hydroxyestrone methyl ether (**8b**) using an isobenzofuran generated in situ is described.

Dem "o-Chinodimethan-Weg"² kommt - insbesondere in den neueren Varianten³⁻⁵ - eine große Bedeutung für die Darstellung polycyclischer Systeme zu⁶. Wie Rodrigo fand⁷, lassen sich auch Isobenzofurane (Benzo[c]furane)⁸ für intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen⁹ als reaktive Diene verwenden. In dieser Arbeit wird erstmals über die Synthese des Steroidgerüsts auf dem "Isobenzofuran-Weg" berichtet. - Ausgehend von dem bereits beschriebenen¹ Aldehyd **1** wurde mit Vinylmagnesiumbromid ein Allylalkohol gewonnen (IR(Film): 3438 cm⁻¹)¹⁰, daraus durch Dehydrierung mit Mangandioxid des Keton **2** dargestellt (Sdp. 85°C(Ofentemp.)/5·10⁻³ Torr; IR(Film): 1667 cm⁻¹; UV(CH₃CN):λ(lg ε) = 283 nm (3.78), 222 (4.09); ¹H-NMR(CDCl₃):δ = 3.43 (s, 6H, CH(OCH₃)₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 5.80 (s, 1H, CH(OCH₃)₂) und diese Verbindung mit dem bekannten trans-5-Ethenyl-cyclopentan-2-on-carbonsäuremethylester¹¹ umgesetzt. Dabei wurden die diastereomeren Michael-Addukte **3** (IR(Film): 1745cm⁻¹, 1729, 1687; ¹H-NMR(CDCl₃):δ = 3.71 (s, 3H, COOCH₃) und **4** (IR(Film): 1746 cm⁻¹, 1728, 1688; ¹H-NMR(CDCl₃): δ = 3.66 (s, 3H, COOCH₃) in 6.2 bzw. 86.9proz. Ausbeute erhalten. Die eindeutige Zuordnung gelingt dadurch, daß sowohl in den ¹H- als auch in den ¹³C-NMR-Spektren die Signale der zur Vinylgruppe cis-ständigen Protonen (bzw. C-Atome) bei höherem Feld erscheinen als die der analogen trans-ständigen. Die Hydrolyse von **3** zu **5** (farbl. Nadelchen vom Schmp. 85°C; IR(KBr): 1751 cm⁻¹, 1735 (sh), 1704, 1682; ¹H-NMR(CDCl₃): δ = 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 10.24 (s, 1H, CHO)) gelingt in hoher Ausbeute mit Oxalsäure/Wasser/Kieselgel¹² in Dichlormethan. Aus **5** ist mit Lithium-tris-tert.-butyloxyhydridoaluminat der primäre Alkohol (**6**); IR(Film): 3640 cm⁻¹, 1750, 1728, 1670) zugänglich, aus dem unter sauren Bedingungen nach der Wasserabspaltung und der intramolekularen Cycloaddition von den vier denkbaren Diastereomeren lediglich die Epoxyverbindung **6** (farbl. Prismen vom Schmp. 132-133°C; IR(KBr): 1749 cm⁻¹, 1726; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):δ = 1.63 (ddd, J = 11.7 Hz, J = 7.5 Hz, J = 0.5 Hz, 1H, 7β-H), 1.67 (ddd, J = 13.5 Hz, J = 13.5 Hz, J = 5.1 Hz, 1H, 12α-H), 1.80 (ddd, J = 11.7 Hz, J = 5.1 Hz, J =



a: CH₂=CH-MgBr/THF, 80%; b: MnO₂/Et₂O/Hexan, 86%; c: Essigester/Et₃N, 6.2% **3**, 86.9% **4**; d: Kieselgel/Oxalsäure/H₂O/CH₂Cl₂, 90%; e: LiAlH(tert. BuO)₃/THF/-75°C, 100%; f: Toluol/Eisessig/Rückfluß, 84%; g: Ph₃CLi/Et₂O/LiAlH₄, 71%; h: CH₃OH/HClO₄/Pd/C/H₂, 63%; i: CH₃OH/HClO₄/Pd/C/H₂, 85%

2.9 Hz, 1H, 7 α -H), 1.83-2.01 (m, 3H, 15 α -H, 15 β -H, 14 α -H, 2.07 (dddd, J= 11.5 Hz, J= 7.5 Hz, J= 2.9 Hz, J= 0.5 Hz, 1H, 8 β -H), 2.26 (ddd, J= 19.3 Hz, J= 9.4 Hz, J= 8.6 Hz, 1H, 16 α -H), 2.30 (dddd, J= 15.5 Hz, J= 5.1 Hz, J= 1.7 Hz, J= 0.5 Hz, 1H, 11 α -H), 2.46 (ddd, J= 13.5 Hz, J= 5.8 Hz, J= 1.7 Hz, 1H, 12 β -H), 2.60 (ddd, 19.3 Hz, J= 8.5 Hz, J= 1.5 Hz, 1H, 16 β -H), 2.71 (dddd, J= 15.5 Hz, J= 13.5 Hz, J= 5.8 Hz, J= 0.5 Hz, 1H, 11 β -H), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 3.79 (s, 3H, CH₃O-Ar), 5.29 (dd, J= 5.1 Hz, J= 0.5 Hz, 1H, 6-H), 6.68 (dd, J= 8.0 Hz, J= 2.3 Hz, 1H, 2-H), 6.81 (dd, J= 2.3 Hz, J= 0.4 Hz, 1H, 4-H), 7.04 (ddd, J= 8.0 Hz, J= 0.5 Hz, J= 0.4 Hz, 1H, 1-H) entsteht; die angegebenen Kopplungskonstanten wurden dem eindimensionalen 300MHz-Spektrum und ω_1 -Projektionen des 2D-J-aufgelösten Spektrums entnommen. Aus diesen Werten geht auch die angegebene Stereochemie hervor: Da $J_{6-H,7\beta-H} = 11.7$ Hz und $J_{7\beta-H,8-H} = 7.5$ Hz beträgt, ist die trans-Verknüpfung der Ringe B und C gesichert; der Wert $J_{8\beta-H,14-H} = 11.5$ Hz steht nur mit einer trans-diaxialen Stellung dieser beiden Protonen in Einklang. Die reduktive Eliminierung der Oxidobrücke in 6 unter Bildung der bekannten¹³ Verbindung 8a (farbl. Blättchen vom Schmp. 154-155°C; IR(KBr): 1748 cm⁻¹, 1721)¹⁴ gelingt in einem Schritt in einer Gesamtausbeute von 85%; daneben entstehen 5% des B-C-cis-Isomeren. Die 18-Hydroxymethylverbindung 8b ist auf folgendem Wege zugänglich. Zunächst wird nach einem bekannten, aber offenbar wenig angewendeten Verfahren¹⁵ der Ketoester 6 in den Ketoalkohol 7 (farbl. Blättchen vom Schmp. 162-163°C; (IR(KBr): 3438 cm⁻¹, 1724; ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 3.0 Hz, 1H, OH), 3.69 (dd, J₁ = 12.0 Hz, J₂ = 3.0 Hz, 1H, CH₂OH), 3.91 (dd, J₁ = 12.0 Hz, J₂ = 3.0 Hz, 1H, CH₂OH)) überführt; daraus ist dann wieder in einem Schritt das Endprodukt 8b (farbl. Kriställchen vom Schmp. 183-185°C), welches auf anderen Wegen sowohl in racemischer¹⁶ als auch in enantiomerenreiner Form dargestellt worden ist, erhältlich. Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß das Cycloaddukt 6 in Analogie zu einem bereits praktizierten Verfahren^{1,18} auch aus 5 über das Tosylhydrazon 9 (farbl. Nadelchen vom Schmp. 129-130°C; IR(KBr): 3180 cm⁻¹, 1746, 1723; UV(CH₃CN): λ (lg ϵ) = 283nm (4.31), 255 (4.43)) zugänglich ist (Triethylamin, Kupfer(II)-hexafluoroacetylacetonat¹⁹). Während im vorliegenden Falle der letztere Weg (5->9->6) nicht mit der zunächst geschilderten Synthese konkurrieren kann, stellt dieses Verfahren jedoch zur Darstellung von 6-funktionalisierten 11-Oxasteroiden eine attraktive Variante dar¹⁸.

Danksagung- Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie für die Bereitstellung von Personal- und Sachmitteln.

Literatur und Anmerkungen

1. W.Friedrichsen, B.-M.König, K.Hildebrandt und T.Debaerdemaeker, Heterocycles 24, 297 (1986).

2. 2a. W.Oppolzer, *Heterocycles* 14, 1615 (1980). - 2b. T. Kametani, *Pure Appl. Chem.* 51, 747 (1979).
3. H.Baier, G.Dürner und G.Quinkert, *Helv.Chim.Acta* 68, 1054 (1985).
4. Y.Ito, M.Nakatsuka und T.Saegusa, *J.Am.Chem.Soc.* 104, 7609 (1982).
5. K.P.C.Vollhardt, *Pure Appl.Chem.* 57, 1819 (1985).
6. D.Taub in *The Total Synthesis of Natural Products (J.ApSimon)*, Vol.6, S. 1. Wiley, N.Y. 1984.
7. 7a. B.A.Keay und R.Rodrigo, *J.Am.Chem.Soc.* 104, 4725 (1982). 7b. A.Halver-son und P.M.Keehn, *J.Am.Chem.Soc.* 104, 6125 (1982). 7c. Y.Yamaguchi, H.Yamada, K.Hayakawa und K.Kanematsu, *J.Org.Chem.* 52, 2040 (1987).
8. 8a. U.E.Wiersum, *Aldrichimica Acta* 14, 53 (1981). - 8b. W.Friedrichsen, *Adv. Heterocycl. Chem.* 26, 135 (1980).
9. 9a. A.G.Fallis, *Canad.J.Chem.* 62, 183 (1984). - 9b. E.Ciganek, *Org.React.* 32, 1 (1984).
10. Für die in dieser Arbeit neu dargestellten Verbindungen werden i.a. nur ausgewählte spektroskopische Daten mitgeteilt; auch alle nicht explicit aufgeführten Verbindungen wurden - bis auf die reaktiven Isobenzofurano-isoliert und eindeutig charakterisiert (IR, NMR, UV, HR-Massenspektren (ggf. von Fragmenten) und/oder Elementaranalysen).
11. Nach J.Tsuji, Y.Kobayashi, H.Kataoka und T.Takahashi, *Tetrahedron Lett.* 21, 1475 (1980) (Ausb. 45%).
12. F.Huet, A.Lechevallier, M.Pellet und J.M.Conia, *Synthesis* 1978, 63.
13. Wir danken Herrn Prof. J.Tsuji, Tokyo Institute of Technology, für die Überlassung von Vergleichsspektren.
14. Auf geringfügige Unterschiede in den spektroskopischen Daten zwischen den beschriebenen und den von uns erhaltenen Produkten werden wir in einem anderen Zusammenhang eingehen.
15. 15a. H.L.Dryden in *Organic Reactions in Steroid Chemistry (J.Fried und J.A.Edwards)*, Vol. 1, S. 1. Van Nostrand, N.Y. 1972. - 15b. D.H.R.Barton, R.H.Hesse, C.Wilshire und M.M.Pechet, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1* 1977, 1075.
16. J.Tsuji, H.Okumoto, Y.Kobayashi und T.Takahashi, *Tetrahedron Lett.* 22, 1357 (1981).
17. P.J.Magriotis und F.Johnson, *J.Org.Chem.* 49, 1460 (1984).
18. K.Hildebrandt und W.Friedrichsen, unveröffentlicht.
19. A.Saba, *Synthesis* 1984, 268.

(Received in Germany 7 July 1987)