

FRITZ V. WERDER

**Darstellung von 6 $\alpha$ -Methyl-16 $\alpha$ -isopropyl-progesteron**

Aus dem Forschungslaboratorium der E. Merck AG., Darmstadt

(Eingegangen am 5. September 1961)

Ausgehend von 16 $\alpha$ -Isopropyl- $\Delta^5$ -pregnenol-(3 $\beta$ )-on-(20) wird die Darstellung von 6 $\alpha$ -Methyl-16 $\alpha$ -isopropyl-progesteron, einem neuen oral wirksamen Gestagen, beschrieben.

Über die Synthese des fast gleichzeitig von R. P. GRABER und M. B. MEYERS<sup>1)</sup> sowie von SEYMOUR BERNSTEIN, E. W. CANTRALL und J. P. DUSZA<sup>2)</sup> beschriebenen 6 $\alpha$ .16 $\alpha$ -Dimethyl-progesterons haben auch D. N. KIRK, V. PETROW und M. D. WILLIAMSON<sup>3)</sup> berichtet. BERNSTEIN und Mitarbb. weisen darauf hin, daß eine Methylgruppe an C-6 die gestagenen und antiinflammatorischen Eigenschaften von Steroidhormonen verstärkt, während eine Methylgruppe an C-16 hauptsächlich eine Steigerung der antiinflammatorischen Wirkung bedingt<sup>4)</sup>. Die Frage, wie sich eine verlängerte Alkylseitenkette an C-16 bei den Hormonen der Pregnan-Reihe auswirkt, ist bislang noch wenig bearbeitet worden. Bei den mit den Gestagenen chemisch nahe verwandten Glucocorticoiden kann nach E. P. OLIVETO und L. WEBER<sup>5)</sup> die antiinflammatorische Wirksamkeit durch eine Verlängerung der Alkylseitenkette an C-16 rückläufig beeinflusst werden, denn das von den genannten Autoren synthetisierte 9 $\alpha$ -Fluor-16 $\alpha$ -äthyl-prednisolon ist deutlich weniger wirksam als die entsprechende 16 $\alpha$ -Methyl-Verbindung (Dexamethason). Als Beitrag zu dieser Problemstellung in der Gestagen-Reihe soll in der vorliegenden Arbeit über die Darstellung des 6 $\alpha$ -Methyl-16 $\alpha$ -isopropyl-progesterons (VII) berichtet werden, das im Clauberg-Test an juvenilen Kaninchen bei oraler Verabreichung das Progesteron um etwa das 70fache an gestagener Wirksamkeit übertrifft. In der gleichen Versuchsanordnung ist kein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen VII und 6 $\alpha$ .16 $\alpha$ -Dimethyl-progesteron festgestellt worden.

Die Synthese von VII wurde auf einem Weg durchgeführt, den D. BURN, B. ELLIS, V. PETROW, J. A. STUART-WEBB und D. M. WILLIAMSON<sup>6)</sup> in der Spirostan-Reihe verfolgt haben. Als Ausgangsmaterial diente das bereits von R. E. MARKER und H. M. CROOKS<sup>7)</sup> beschriebene 16 $\alpha$ -Isopropyl- $\Delta^5$ -pregnenol-(3 $\beta$ )-on-(20) (I), das mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin in das 3-Tosylat (II) übergeführt wurde. Durch Verkothen von II mit Kaliumacetat in Methyl-äthyl-eton wurde das 3.5-Cyclo-16 $\alpha$ -isopropyl-pregnanol-(6)-on-(20) (III) erhalten, das nach Oxydation mit Chromsäure in Pyridin das 3.5-Cyclo-16 $\alpha$ -isopropyl-pregnan-dion-(6.20) (IV) lieferte. Die Umsetzung von IV mit Methylmagnesiumjodid führte zum 3.5-Cyclo-6-hydroxy-6-

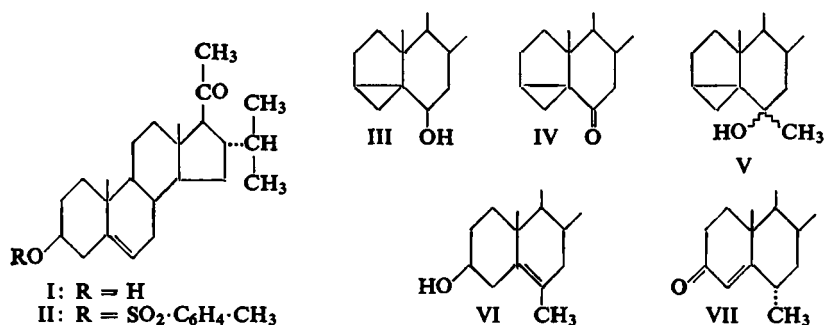
1) Chem. and Ind. 1960, 1478.      2) J. org. Chemistry 26, 269 [1961].

3) J. chem. Soc. [London] 1961, 2821.      4) Literatur siehe l. c.<sup>2)</sup>

5) Chem. and Ind. 1961, 514.      6) J. chem. Soc. [London] 1957, 4092.

7) J. Amer. chem. Soc. 64, 1280 [1942].

methyl-16 $\alpha$ -isopropyl-pregnan-on-(20) (V), aus dem durch eine Behandlung mit Essigsäure/Schwefelsäure und anschließende Verseifung mit Kaliumhydrogencarbonat in verdünntem Methanol das 6-Methyl-16 $\alpha$ -isopropyl- $\Delta^5$ -pregnenol-(3 $\beta$ )-on-(20) (VI) erhalten wurde. Die Dehydrierung von VI nach OPPENAUER ergab nach chromatographischer Reinigung das gewünschte 6 $\alpha$ -Methyl-16 $\alpha$ -isopropyl- $\Delta^4$ -pregnen-dion-(3.20) (VII). Daß die Methylgruppe in VII in 6 $\alpha$ -Stellung steht, ist zwar nicht bewiesen, kann aber mit großer Wahrscheinlichkeit aus den Befunden von D. BURN, B. ELLIS, V. PETROW, J. A. STUART-WEBB und D. M. WILLIAMSON<sup>6)</sup> sowie von S. P. BARTON, B. ELLIS und V. PETROW<sup>8)</sup> gefolgert werden, die bei der Oppenauer-Dehydrierung von mit VI verwandten 5.6-ungesättigten 6-Methyl-steroidalkoholen nur 6 $\alpha$ -Methyl-Verbindungen erhalten haben.



Die biologischen Versuche wurden in den medizinischen Forschungsabteilungen der E. Merck AG. (Leitung Prof. Dr. R. HOTOVY) durchgeführt. Ich danke Herrn Dr. ULRICH JAHN für die Durchführung der Clauberg-Tests.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Werte für die spezif. Drehung wurden in Chloroformlösung ( $c = 2.0$ ) bestimmt. Die Analysen wurden im mikroanalyt. Laboratorium der E. Merck AG. unter Leitung von Dr. M. HOCHENEGGER durchgeführt.

*16 $\alpha$ -Isopropyl- $\Delta^5$ -pregnenol-(3 $\beta$ )-on-(20)-tosylat (II)*: Eine Lösung von 20 g *16 $\alpha$ -Isopropyl- $\Delta^5$ -pregnenol-(3 $\beta$ )-on-(20)* (I) in 100 ccm trockenem Pyridin wurde mit 20 g *p-Toluolsulfchlorid* 48 Stdn. verschlossen bei Raumtemperatur stehengelassen und dann unter Eiskühlung in 1/5-proz. Salzsäure eingerührt. Die isolierte Fällung wurde gut mit Wasser gewaschen und aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 146–147°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –1.5°; Ausb. 16.5 g.

C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>S (512.7) Ber. C 72.61 H 8.65 S 6.26  
Gef. C 72.46, 72.73 H 8.82, 8.80 S 6.24, 6.13

*3.5-Cyclo-6-hydroxy-16 $\alpha$ -isopropyl-pregnan-on-(20)* (III): Die Lösung von 15 g II in 850 ccm Methyl-äthyl-keton wurde mit 22.8 g Kaliumacetat in 200 ccm Wasser 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in 6/ Wasser eingerührt und erschöpfend mit Benzol extrahiert. Die gereinigten Benzolauszüge wurden gründlich mit Wasser

<sup>8)</sup> J. chem. Soc. [London] 1959, 478.

gewaschen, eingeengt und i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde aus Normalbenzin umkristallisiert. Schmp. 119–120°,  $[\alpha]_D$ : +95°. Ausb. 10 g.

$C_{24}H_{38}O_2$  (358.5) Ber. C 80.39 H 10.68  
Gef. C 80.48, 80.70 H 11.04, 10.82

Das mit *Acetanhydrid* in Pyridin bei Raumtemperatur bereitete *Acetylderivat* schmolz bei 144–145°,  $[\alpha]_D$ : +89°.

$C_{26}H_{40}O_3$  (400.6) Ber. C 77.95 H 10.07 Gef. C 77.98 H 10.04

*3.5-Cyclo-16 $\alpha$ -isopropyl-pregnan-dion-(6.20) (IV)*: In 100 ccm trockenes Pyridin wurden unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser 10 g Chromsäure-anhydrid im Verlauf von 1 1/2 Std. in kleinen Portionen eingetragen, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen +10° und +15° gehalten wurde. Anschließend wurde noch 1/2 Stde. gerührt und dann eine Lösung von 10 g *III* in 100 ccm trockenem Pyridin tropfenweise zugefügt. Nach Aufbewahren über Nacht wurde unter Rühren und Eiskühlung 1 l 5-proz. Salzsäure zugesetzt, die entstandene Fällung abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und mehrfach mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolauszüge wurden mit Wasser gewaschen, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Normalbenzin umkristallisiert. Schmp. 106°,  $[\alpha]_D$ : +87°. Ausb. 5 g.

$C_{24}H_{36}O_2$  (356.5) Ber. C 80.85 H 10.18 Gef. C 80.54 H 10.26

*3.5-Cyclo-6-hydroxy-6-methyl-16 $\alpha$ -isopropyl-pregnan-on-(20) (V)*: Einer Suspension von 5 g *Magnesiumspänen* in 60 ccm absol. Äther ließ man im Verlauf einer Stunde eine Mischung von 30 g *Methyljodid* und 150 ccm Äther zutropfen, kochte 1/2 Stde. unter Rückfluß und versetzte den Rückstand nach Abdampfen des Äthers unter Rühren mit einer Lösung von 5 g *IV* in 150 ccm Toluol. Das Gemisch wurde 16 Std. unter Rühren auf dem Dampfbad erhitzt und nach dem Erkalten in eine Mischung von 600 g Eis und 175 g Ammoniumchlorid eingegrührt. Nach Trennung der Schichten wurde der wäßrige Anteil noch dreimal mit je 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Toluolschicht und Ätherextrakte wurden vereinigt, gründlich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde aus Äther umkristallisiert. Schmp. 175–176°,  $[\alpha]_D$ : +86°. Ausb. 3 g.

$C_{25}H_{40}O_2$  (372.6) Ber. C 80.59 H 10.82 Gef. C 80.24 H 10.96

*6-Methyl-16 $\alpha$ -isopropyl- $\Delta^5$ -pregnenol-(3 $\beta$ )-on-(20) (VI)*: Eine Lösung von 3 g *V* in 45 ccm 100-proz. Eisessig wurde mit 0,6 ccm konz. Schwefelsäure 16 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt, alsdann unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise zu 1 l Wasser gegeben, die Fällung abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in 240 ccm Methanol gelöst. Nach Zusatz einer Lösung von 120 ccm 5-proz. wäßriger Kaliumhydrogencarbonatlösung wurde das Ganze 2 Std. unter Rückfluß gekocht und über Nacht gekühlt. Die isolierten Kristalle wurden aus verd. Methanol umkristallisiert. Schmp. 196°,  $[\alpha]_D$ : –3°. Ausb. 2,4 g.

$C_{25}H_{40}O_2$  (372.6) Ber. C 80.59 H 10.82 Gef. C 80.67, 80.57 H 10.84, 10.99

*6 $\alpha$ -Methyl-16 $\alpha$ -isopropyl- $\Delta^4$ -pregnen-dion-(3.20) (VII)*: Aus einer Lösung von 2,4 g *VI* in einem Gemisch von 120 ccm Toluol und 20 ccm Cyclohexanon wurden 20 ccm Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 2,4 g Aluminiumisopropylat versetzt und 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Mischung wurde mit 20 ccm Eisessig versetzt, mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen und dann erschöpfend mit Wasserdampf destilliert. Der nicht flüchtige Anteil wurde in Äther aufgenommen, die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und i. Vak. abgezogen. 2,4 g Rückstand wurden in 24 ccm Normalben-

zin gelöst und durch eine Säule von 96 g Florisil filtriert. Die Säule wurde nacheinander mit je 800 ccm Normalbenzin, Normalbenzin/Benzol (1 : 1), Benzol und Benzol/Chloroform (1 : 1) nachgewaschen. Die Benzolfraktion ergab ein konstitutionell noch nicht geklärtes Produkt vom Schmp. 148–149°,  $[\alpha]_D$ : +40°. Die beim Nachwaschen mit Benzol/Chloroform (1 : 1) erhaltene Durchlauffraktion hinterließ nach dem Eindampfen einen krist. Rückstand, der nach mehrfachem Umkristallisieren aus Petroläther/Äther-Gemisch (2 : 1) farblose Kristalle von *6 $\alpha$ -Methyl-16 $\alpha$ -isopropyl-progesteron* ergab. Schmp. 131°,  $[\alpha]_D$ : +131°, Ausb. 0.8 g.  $\lambda_{\max}$  2405 Å,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 451$  (0.001 % in Äthanol).

$C_{25}H_{38}O_2$  (370.5) Ber. C 81.03 H 10.34 Gef. C 80.85 H 10.50

---