

ULRICH KERB und RUDOLF WIECHERT

Reaktionen an 16 α -Chlormethyl-steroiden

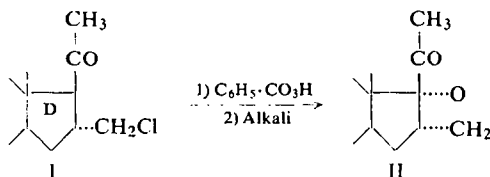
Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin-West

(Eingegangen am 4. Juni 1962)

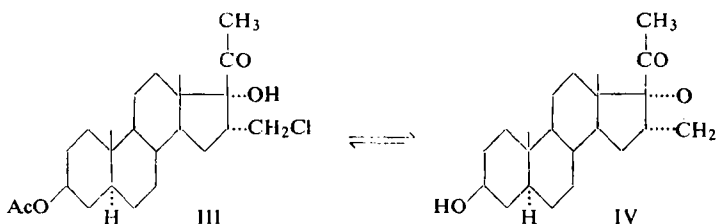
Verbindungen der Pregnan-Reihe vom Typ III erleiden durch Alkali Ringschluß zu Oxetan-Derivaten vom Typ IV.

Über die Synthese von 16 α -Halogenmethyl-pregnanen wurde von uns kürzlich berichtet^{1,2)}.

Bei der Einführung der 17 α -Hydroxylgruppe in der 16 α -Chlormethyl-20-ketopregnan-Reihe (I) nach dem Verfahren von GALLAGHER³⁾ beobachteten wir die Entstehung von cyclischen Äthern (II).



Oxetan-Derivate vom Typ II lassen sich präparativ gut darstellen, wenn man von den entsprechenden 17 α -Hydroxyverbindungen ausgeht. Aus dem 3 β -Acetoxy-16 α -chlormethyl-5 α -pregnanol-(17 α -on-(20)) (III)⁴⁾ wurde durch Erhitzen mit Kaliumhydroxyd⁵⁾ in Methanol das Oxetan (IV) erhalten und rückläufig aus IV mit Chlorwasserstoff in Methylenechlorid und Reacetylierung wiederum III.



Zu den entsprechenden Progesteron- bzw. Cortexolon-Derivaten gelangten wir auf folgendem Wege (Formelschema).

¹⁾ E. KASPAR und R. WIECHERT, Chem. Ber. **91**, 2664 [1958].

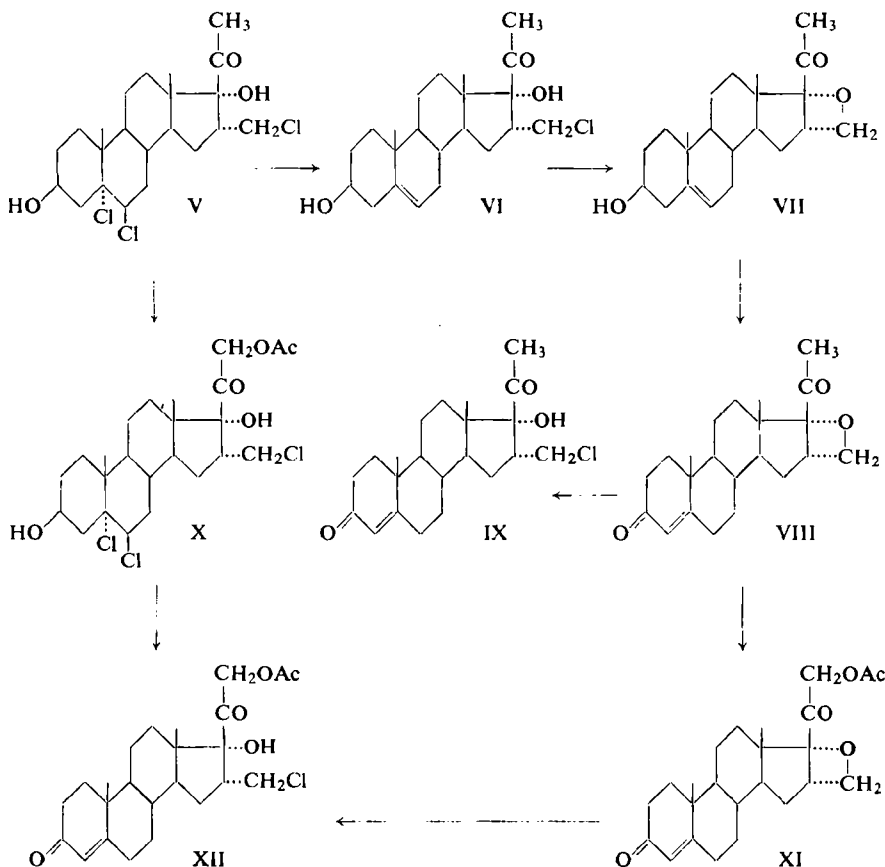
²⁾ U. KERB, E. KASPAR und R. WIECHERT, Naturwissenschaften **49**, 232 [1962].

³⁾ a) B. A. KOEHLIN, D. L. GARMAISE, TH. H. KRITCHEVSKY und T. F. GALLAGHER, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3262 [1949]; b) TH. H. KRITCHEVSKY und T. F. GALLAGHER, J. biol. Chemistry **179**, 507 [1949].

⁴⁾ SCHERING AG (Erf. U. KERB, E. KASPAR und R. WIECHERT), Dtsch. Bundes-Pat. 1 117 119, C. A. **56**, 8808 [1962].

⁵⁾ Mit Kollidin bzw. Pyridin (1–3 Stdn., Rückfluß) erfolgt kein Oxetanringschluß.

16 α -Chlormethyl-5 α .6 β -dichlor-pregnandi-ol-(3 β .17 α)-on-(20) (V)⁶⁾ wurde mit Chrom(II)-chlorid selektiv zu VI⁷⁾ reduziert. Ringschluß mit Alkali lieferte VII, OPPENAUER-Oxydation VIII. Danach erfolgte die Einführung der 21-Acetoxy-Gruppe zu XI nach der Methode von RINGOLD⁸⁾.



Aus den Oxetanen VIII und XI wurden mit Chlorwasserstoff die 17 α -Hydroxy-16 α -chlormethyl-Verbindungen IX und XII erhalten. XII konnte auch durch Bromierung von V, Acetylyse der 21-Brom-Verbindung zu X, Oxydation der 3 β -Hydroxylgruppe, 5,6-Entchlorierung und Isomerisierung der Δ^5 -Doppelbindung synthetisiert werden.

6) V ist erhältlich aus 3 β -Acetoxy-16.17 α -metylen- Δ^5 -pregnen-on-(20) (A. WETTSTEIN, *Helv. chim. Acta* **27**, 1803 [1944]; A. SANDOVAL, G. ROSENKRANZ und C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2383 [1951] bzw. R. WIECHERT und E. KASPAR, *Chem. Ber.* **93**, 1710 [1960]) durch Chlorierung der Δ^5 -Doppelbindung, Öffnung des Cyclopropanringes mit Chlorwasserstoff²⁾ und Einführung der 17 α -Hydroxylgruppe⁴⁾.

7) Die 16 α -Chlormethylgruppe wird von Cr^{II}Cl₂ im Gegensatz zu Zink nicht angegriffen.

8) a) H. J. RINGOLD und G. STORK, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 250 [1958]; b) O. HALPERN und C. DJERASSI, ebenda **81**, 439 [1959].

Der Oxetanringschluß tritt bei Verbindungen mit empfindlicher Dihydroxyaceton-Gruppierung nicht ein. Wir erhielten bei diesen Versuchen durch Seitenketten-Umlagerung Gemische von Hydroxycarbonsäuren und 17-Ketosteroiden, wie sie N. L. WENDLER und R. P. GRABER⁹⁾ bei alkalischer Behandlung der Dihydroxyaceton-Gruppierung beobachtet haben.

Wir danken Herrn Dr. NEUDERT und Herrn Dr. CLEVE für die UV- und IR-Spektren sowie Herrn HUBER für die im Analyt. Kontroll-Laboratorium durchgeführten Analysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden in Methanol, die spezif. Drehungen in Chloroform gemessen.

Oxetano-[3'.2':16a.17a]-5a-pregnanol-(3β)-on-(20) (IV): Die Lösung von 500 mg *3β-Acetoxy-16a-chlormethyl-5a-pregnanol-(17a)-on-(20)*⁴⁾ (III) in 50 ccm Methanol wurde mit 5 ccm 1 n KOH 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. auf die Hälfte eingengt, mit Wasser verdünnt und mit Methylenechlorid extrahiert. Die Methylenechloridlösung wird neutral gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Schmp. 195.5—196.5° (aus Isopropyläther), Ausb. 80% d. Th.

$C_{22}H_{34}O_3$ (346.5) Ber. O 13.85 Gef. O 14.10

Acetylderivat: Schmp. 181—182° (aus Methanol), $[\alpha]_D^{25}$: +47.8°.

$C_{24}H_{36}O_4$ (388.5) Ber. O 16.47 Gef. O 16.32

3β-Acetoxy-16a-chlormethyl-5a-pregnanol-(17a)-on-(20) (III): Man sättigt die Lösung von 250 mg *IV* in 10 ccm Methylenechlorid bei 0° mit *Chlorwasserstoff* und läßt 6 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann verdünnt man mit Methylenechlorid, wäscht mit Wasser neutral, trocknet und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand (Schmp. 191—192°) wird in 4 ccm Pyridin gelöst und mit 1 ccm *Acetanhydrid* 24 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisation aus Isopropyläther erhält man 105 mg *III*, Schmp. 181 bis 182° (Misch-Schmp. mit authent. Material ohne Depression, IR-Spektrum und Drehung sind identisch).

16a-Chlormethyl-Δ⁵-pregnandiol-(3β.17a)-on-(20) (VI): Zu 15 g *16a-Chlormethyl-5a.6β-dichlor-pregnandiol-(3β.17a)-on-(20)*⁶⁾ (V), Schmp. 190° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: -60°_{10} in 350 ccm Aceton wird unter Stickstoff eine Chrom(II)-chlorid-Lösung (aus 75 g CrCl₃, 300 ccm Wasser, 50 ccm konz. Salzsäure und 30 g Zinkstaub) innerhalb von 30 Min. zugetropft und 1 Stde. nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus Isopropyläther umkristallisiert. Ausb. 90% d. Th., Schmp. 174 bis 175°.

$C_{22}H_{33}ClO_3$ (380.9) Ber. Cl 9.31 O 12.60 Gef. Cl 9.70 O 12.75

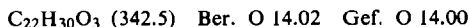
Oxetano-[3'.2':16a.17a]-Δ⁵-pregnenol-(3β)-on-(20) (VII): Aus *VI* analog der Darstellung von *IV*. Schmp. 216—217° (aus Methanol), $[\alpha]_D^{25}$: -6.8° , Ausb. 86% d. Th.

$C_{22}H_{32}O_3$ (344.5) Ber. O 13.93 Gef. O 14.10

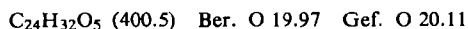
Oxetano-[3'.2':16a.17a]-progesteron (VIII): 15.61 g *VII* werden in 650 ccm Toluol und 140 ccm Cyclohexanon gelöst und zur Trocknung einige ccm abdestilliert. Dazu werden 6.8 g Aluminiumisopropylat in 60 ccm Toluol getropft und 45 Min. unter leichtem Ab-

⁹⁾ Chem. and Ind. 1956, 549.

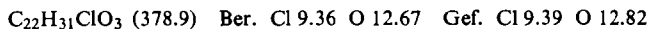
destillieren zum Sieden erhitzt. Nach Wasserdampfdestillation wird wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 90% d. Th., Schmp. 201.5–203° (aus Isopropyläther); $[\alpha]_D^{25}$: +153°; UV ϵ_{240} = 16720.



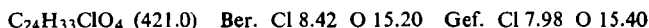
21-Acetoxy-oxetano-[3'.2':16 α .17 α]- Δ^4 -pregnendion-(3.20) (XI): 5.9 g VIII in 66 ccm peroxydhaltigem Tetrahydrofuran werden mit 9 g Calciumoxyd bei 15° gerührt und tropfenweise innerhalb von 30 Min. mit einer Lösung von 9 g Jod in 40 ccm Methanol versetzt. Nach 45 Min. wird das Reaktionsgemisch in ca. 1 l Eiswasser, das 4 g Natriumthiosulfat und 30 ccm Eisessig enthält, eingerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Die so erhaltene rohe Jodverbindung wird in 240 ccm Aceton mit 24 g Kaliumacetat 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wird an 200 g Silicagel (10% Wasser) chromatographiert. Mit Methylenechlorid/Tetrachlorkohlenstoff (2:1) wird XI eluiert und aus Isopropyläther umkristallisiert. Ausb. 45% d. Th., Schmp. 179.5–180.5°. $[\alpha]_D^{25}$: +134.5°; UV ϵ_{239} = 16950.



16 α -Chlormethyl-17 α -hydroxy-progesteron (IX): 1 g VIII wird in 80 ccm Methylenechlorid mit Chlorwasserstoff analog IV umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 96% d. Th., Schmp. 187 bis 188° (aus Isopropyläther), $[\alpha]_D^{25}$: +79°; UV ϵ_{240} = 16960.

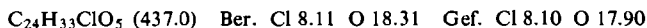


Acetylderivat: Schmp. 173–174°; $[\alpha]_D^{25}$: +46.6°; UV ϵ_{239} = 16960.

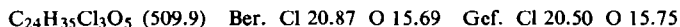


21-Acetoxy-16 α -chlormethyl- Δ^4 -pregnenol-(17 α -dion)-(3.20) (XII)

a) Aus XI analog der Darstellung von III. Ausb. 60% d. Th., Schmp. 158.5–159.5° (aus Methylenechlorid/Isopropyläther). $[\alpha]_D^{25}$: +118.5°; UV ϵ_{240} = 16900.



b) 15.45 g V werden in 750 ccm Chloroform mit 6 g Brom in 112 ccm Chloroform tropfenweise versetzt und bis zur Entfärbung bei 50° unter Stickstoff gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird der Rückstand in 900 ccm Aceton mit 45 g Kaliumacetat 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Aceton wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Methylenechlorid extrahiert. Die Methylenechlorid-Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und das ölige Rohprodukt an Silicagel (10% Wasser) chromatographiert. 21-Acetoxy-16 α -chlormethyl-5 α .6 β -dichlor-pregnandiol-(3 β .17 α)-on-(20) (X) wird mit Methylenechlorid eluiert und aus Aceton/Isopropyläther umkristallisiert. Schmp. 175 bis 176° (Zers.). Ausb. 52% d. Th.



10.5 g X werden in 220 ccm Eisessig und 22 ccm Wasser mit 25 ccm Chromsäurelösung¹⁰⁾ bei 5° versetzt, 1 Stde. gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Oxydationsprodukt wird mit Chrom(II)-chlorid analog der Darstellung von VI umgesetzt. Ausb., bezogen auf V, 35% d. Th. Die so erhaltene Verbindung ist nach Schmp., Misch-Schmp., IR-Spektrum und Analyse mit dem unter a) beschriebenen XII identisch.

¹⁰⁾ Hergestellt nach F. A. CUTLER, L. MANDEL, J. F. FISHER, D. SHEW und J. M. CHEMERDA, J. org. Chemistry **24**, 1629 [1959].