

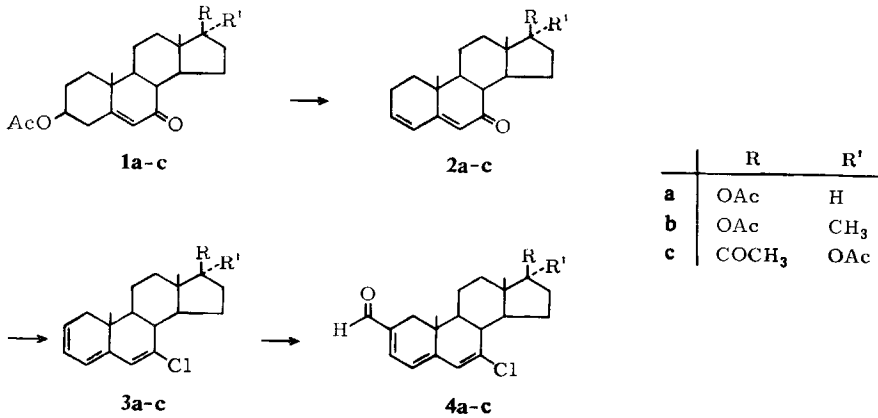
Henry Laurent, Gerhard Schulz und Rudolf Wiechert

Notiz über die Darstellung von 7-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -steroiden

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

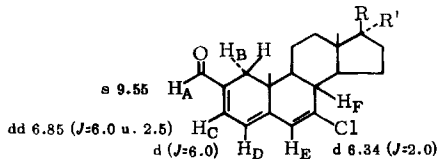
(Eingegangen am 5. April 1966)

Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid und Dimethylformamid (*Vilsmeier-Haack*-Reagens) auf die 3β -Acetoxy- $\Delta^{5,7}$ -keto-steroiden **1a–c** wurden die 7-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -steroiden **4a–c** erhalten.



Die Struktur der leuchtend gelben Verbindungen wurde durch Elementaranalysen sowie durch UV-, IR-, NMR- und Massenspektren gesichert.

Die UV-Spektren zeigen ein Maximum bei 355–360 m μ (mit $\epsilon = 24200\text{--}24800$). In den IR-Spektren erkennt man die νCH -Schwingung (2720 und 2820/cm) und die νCO -Schwingung (1660/cm) einer Aldehyd-Gruppierung, weiterhin zwei Schwingungen bei 1585 und 1540/cm, die dem ungesättigten System zugeordnet werden müssen. Die Bande bei 1540/cm ist sehr intensiv und recht scharf.



4

Die NMR-Spektren zeigen übereinstimmend das Singulett des aldehydischen Protons H_A bei $\delta = 9.55$ ppm, das Doppeldoublett des olefinischen Protons H_C , das mit dem olefinischen Proton H_D ($J_{CD} = 6.0$ Hz) und mit dem α -ständigen axialen Proton H_B ($J_{BC} = 2.5$ Hz) koppelt, das Doublett des olefinischen Protons H_D und das Signal des olefinischen Protons H_E , das durch das β -ständige axiale Proton H_F aufgespalten wird ($J_{EF} = 2.0$ Hz).

Wir konnten nachweisen, daß die Reaktion $1 \rightarrow 4$ über die Zwischenprodukte **2** und **3** abläuft. Verfolgt man die Umsetzung von **1c** dünnschichtchromatographisch, so findet man nach 1 Min. Reaktionszeit das $\Delta^{3,5}$ -Dienon-(7) **2c** und Ausgangsmaterial. Nach 15 Min. sind **1c** und **2c** verschwunden und man erkennt **3c** und **4c**, während nach 2 Stdn. nur noch wenig **3c** neben dem Hauptprodukt **4c** vorhanden ist. Aus einem weiteren Ansatz konnte man **3c** nach 15 Min. Reaktionszeit isolieren. Setzt man **2c**¹⁾ oder **3c** unter gleichen Bedingungen in die Reaktion ein, so läßt sich in beiden Fällen **4c** dünnschichtchromatographisch nachweisen.

Die Bildung der 2-Formylverbindungen **4a—c** ist überraschend, da 3-Keto-A/B-*trans*- bzw. 3-Keto-A/B-*cis*-steroiden unter diesen Bedingungen in 3-Chlor-2-formyl- Δ^2 - bzw. 3-Chlor-4-formyl- Δ^3 -steroiden übergeführt werden²⁾, während Δ^4 -3-Keto-steroiden nur 3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -diene und nicht die entsprechenden 6-Formyl-Verbindungen liefern³⁾.

Wir danken den Herren Dr. W. Neudert und Dr. G. Cleve für die Aufnahme der IR- und UV-Spektren, sowie Herrn J. Huber für die im analytischen Kontrollabor der Schering AG ausgeführten Analysen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden in Methanol, die spezif. Drehungen in Chloroform gemessen. Zur Aufnahme der IR-Spektren wurden getemperte KBr-Tabletten verwendet. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A-60-Gerät in Deuteriochloroform aufgenommen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan.

7-Chlor-17 β -acetoxy-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien (**4a**): 5.0 g 3 β .17 β -Diacetoxy- Δ^5 -androstenson-(7) (**1a**)⁴⁾ in 50 ccm Dimethylformamid werden mit 5 ccm $POCl_3$ versetzt und 2 Stdn. unter Stickstoff auf 70° erwärmt. Man fällt mit Eiswasser, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht den Extrakt mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und verdampft i. Vak. Der Rückstand wird an Kieselgel (5% Wassergehalt) chromatographiert. Hexan/Essigester (9 : 1) eluiert 2.09 g (43%) **4a** vom Schmp. 137–138.5° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25}$: +51° ($c = 0.92$); UV: $\epsilon_{360} = 24\,200$.

$C_{22}H_{27}ClO_3$ (374.9) Ber. C 70.48 H 7.26 Cl 9.46 O 12.80
Gef. C 70.64 H 7.44 Cl 9.26 O 12.78
Mol.-Gew. 374/376 (massenspektroskop.)

7-Chlor-17 β -acetoxy-17 α -methyl-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien (**4b**): 7.5 g 3 β .17 β -Diacetoxy-17 α -methyl- Δ^5 -androstenson-(7) (**1b**)⁵⁾ werden analog **1a** umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (5% Wassergehalt) chromatographiert. Hexan/Essigester (9 : 1) eluiert 2.65 g (37%) **4b** vom Schmp. 166–167.5° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25}$: +93° ($c = 1.02$); UV: $\epsilon_{358} = 24\,200$.

$C_{23}H_{29}ClO_3$ (388.9) Ber. C 71.03 H 7.51 Cl 9.11 O 12.34
Gef. C 70.90 H 7.69 Cl 9.01 O 12.78
Mol.-Gew. 388/390 (massenspektroskop.)

7-Chlor-17 α -acetoxy-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrienon-(20) (**4c**): 8.0 g 3 β .17 α -Diacetoxy- Δ^5 -pregnendion-(7.20) (**1c**)¹⁾ werden analog **1a** umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel

1) C. W. Marshall, R. E. Ray, J. Laos und B. Riegel, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6308 (1957).

2) R. Sciaky und V. Pallini, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 1839.

3) G. W. Moersch und W. A. Neuklis, Canad. J. Chem. **41**, 1627 (1963).

4) K. Heusler und A. Wettstein, Helv. chim. Acta **35**, 284 (1952).

5) V. Schwarz, Collect. czechoslov. chem. Commun. **26**, 1958 (1961).

(10% Wassergehalt) chromatographiert. Methylchlorid/Chloroform (5:1) eluiert 2,66 g (34%) **4c** vom Schmp. 213--214° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{20}$: -60° ($c = 0.94$); UV: $\epsilon_{355} = 24800$.

$C_{24}H_{29}ClO_4$ (416.9) Ber. C 69.12 H 7.01 Cl 8.50 O 15.35

Gef. C 68.39 H 7.13 Cl 8.38 O 14.99

Mol.-Gew. 416/418 (massenspektroskop.)

7-Chlor-17 α -acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrienon-(20) (**3c**): 3.0 g **1c** werden analog **1a** umgesetzt, die Reaktion wird jedoch nach 15 Min. abgebrochen. Das Rohprodukt chromatographiert man an Kieselgel (5% Wassergehalt). Hexan/Essigester (95:5) eluiert 821 mg (30%) **3c** vom Schmp. 140--145° (Essigester). UV: $\epsilon_{299} = 14700$, $\epsilon_{311} = 18100$, $\epsilon_{326} = 12400$.

$C_{23}H_{29}ClO_3$ (388.9) Ber. C 71.02 H 7.52 Cl 9.12 O 12.34

Gef. C 70.96 H 7.59 Cl 8.90 O 12.37

[149/66]