

Henry Laurent, Hans Müller und Rudolf Wiechert

Über protonenkatalysierte Reaktionen an Steroid-cyclopropylalkoholen

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 29. Juni 1966)

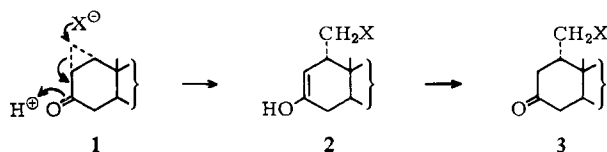


Steroide mit 3 β -Hydroxy-1.2 α -methylen-, 3 β -Hydroxy-1.2 β -methylen-, 3 β -Hydroxy-4.5 β -methylen- Δ^6 -, 6 α -Hydroxy-7.8 α -methylen- sowie 17 β -Hydroxy-17 α -cyclopropyl-Strukturen werden mit Säuren behandelt. Dabei entstehen 1 α -Chlormethyl- Δ^2 - (6), A-Homo-4 ξ -chlor- Δ^1 - (11), A-Homo- $\Delta^{3.4a.6}$ - (14), B-Homo- $\Delta^{5.7a}$ - (19) und 17 β -Methyl-17 α -[3-chlor-propyl]-steroide (25). Die Bildungsweisen werden diskutiert.



Zur Synthese von 1-Methyl-steroiden setzten wir in früheren Arbeiten¹⁾ 3-Keto-1.2 α -methylene-steroide mit Halogenwasserstoffsäuren in konz. Essigsäure zu 3-Keto-1 α -halogenmethyl-steroiden um.

Für diese formale 1.2-Addition kann man, bei Betrachtung der 3-Keto-1.2 α -methylene-Gruppierung als konjugiertes System, einen 1.4-Mechanismus annehmen.



Nach dem gleichen Mechanismus läuft offenbar auch die HX-Addition an 1.2 β -Methylen-3-ketone zu 1 β -Halogenmethyl-Verbindungen ab²⁾.

Es erschien uns nun interessant, zu untersuchen, welche Reaktionen bei der Halogenwasserstoffbehandlung verschiedener Steroid-cyclopropylalkohole ablaufen.

Läßt man auf die 3 β -Hydroxy-1.2 α -methylene-Verbindung 4³⁾ mit HCl gesättigte konz. Essigsäure einwirken, so erhält man unter Homoallyl-Umlagerung⁴⁾ 17 β -Acetoxy-1 α -chlormethyl- Δ^2 -5 α -androst-6-en (6). Man kann annehmen, daß die 3 β -Hydroxy-Gruppe unter dem Einfluß von Protonen leicht abgespalten und das inter-

1) R. Wiechert, Z. Naturforsch. **19b**, 944 (1964).

2) Schering A. G., unveröffentlichte Versuche.

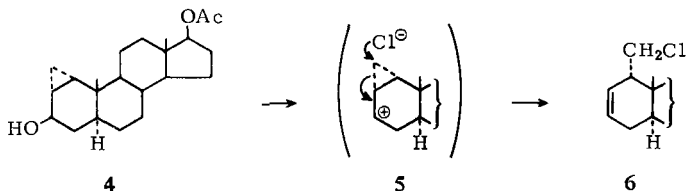
3) Aus 17 β -Acetoxy-1.2 α -methylene-5 α -androstanon-(3) (R. Wiechert und E. Kaspar, Chem. Ber. **93**, 1710 (1960)) durch LiAl(tBuO)₃H-Reduktion.

4) 4a) M. Julia, S. Julia, Tchen Song Yu und C. Neuville, Bull. Soc. chim. France **1960**, 1381;

4b) P. v. R. Schleyer und G. W. Van Dine, J. Amer. chem. Soc. **88**, 2321 (1966);

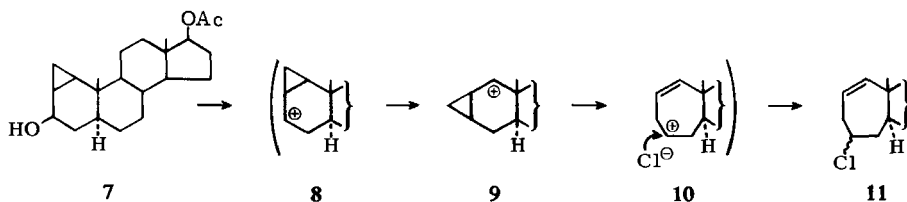
4c) J. Tadanier und W. Cole, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 1345; 4d) H. Carpio, A. Cruz Bazán, M. G. Terán Medina und J. A. Edwards, J. org. Chemistry **30**, 4154 (1965).

mediäre Carboniumion **5** unter Öffnung des Cyclopropanringes und Aufnahme eines Chloridions stabilisiert wird. Die Struktur **6** folgt aus den spektroskopischen Daten. Im Massenspektrum findet man den Molpeak bei 364/366, das entspricht einer Summenformel $C_{22}H_{33}ClO_2$, daneben intensive Peaks bei 329 ($M - Cl$), 328



($M - HCl$) und 304 ($M - CH_3CO_2H$). Das NMR-Spektrum zeigt bei $\delta = 5.7$ bis 5.95 ppm ein nicht klar aufgelöstes Signal, das den beiden olefinischen Protonen zugeordnet werden muß, die H-Atome der CH_2Cl -Gruppe geben ein Triplet bei $\delta = 3.33$ ppm ($J = 10$ Hz) und ein Doppeldublett bei $\delta = 3.78$ ppm ($J = 10$ und 4.5 Hz).

Einen ganz anderen Verlauf nimmt die analoge Umsetzung der 3β -Hydroxy-1.2 β -methylen-Verbindung **7**⁵⁾.



Man isoliert eine Substanz, die nach dem Massenspektrum ebenfalls das Molgewicht 364/366 besitzt. Das NMR-Spektrum enthält die Signale zweier olefinischer Protonen bei $\delta = 5.20 - 6.00$ ppm. Das Signal des einen olefinischen Protons ist mit $J = 12$ Hz, das des anderen mit $J = 12, 7$ und 5.5 Hz aufgespalten. Dies deutet auf die Anordnung $-CH_2-CH=CH-C<$ hin. Weiterhin findet man das Signal eines H-Atoms geminal zum Chlor bei $\delta = 3.60 - 4.20$ ppm, das zweimal mit ca. 10 Hz und zweimal mit ca. 5 Hz aufgespalten wird. Mit diesen Ergebnissen steht die Struktur **11** im Einklang.

Die Entstehung von **11** läßt sich formal über die Zwischenprodukte **8 - 10** erklären, wobei jedoch die Beteiligung nichtklassischer Kationen angenommen werden kann.

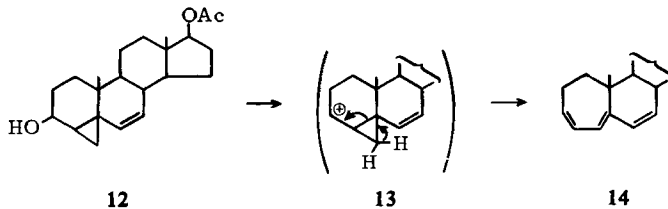
Die Verbindung **12** haben wir mit dem *Simmons-Smith*-Reagens⁶⁾ aus 17 β -Acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadienol-(3 β)⁷⁾ dargestellt. Bei der sauren Aufarbeitung mit wäßriger

⁵⁾ R. Wiechert, O. Engelfried, U. Kerb, H. Laurent, H. Müller und G. Schulz, Chem. Ber. **99**, 1118 (1966).

⁶⁾ ^{a)} H. E. Simmons und R. D. Smith, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5323 (1958) und **81**, 4256 (1959); ^{b)} E. P. Blanchard und H. E. Simmons, ebenda **86**, 1337 (1964); ^{c)} H. E. Simmons, E. P. Blanchard und R. D. Smith, ebenda **86**, 1347 (1964).

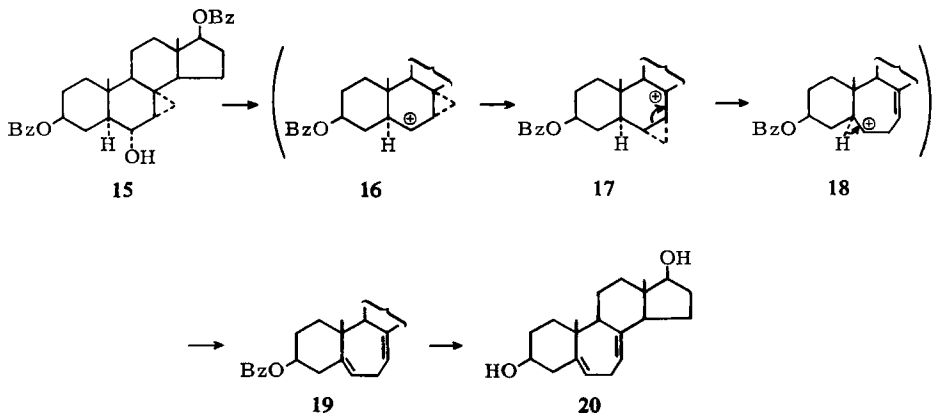
⁷⁾ Aus 17 β -Acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadienon-(3) (C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Romo, S. Kaufmann und J. Pataki, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4534 (1950)) durch $LiAl(tBuO)_3H$ -Reduktion.

HCl kann **12** überhaupt nicht isoliert werden, sondern reagiert sofort zum A-Homo- $\Delta^{3,4a,6}$ -trien **14** weiter. Auch hier läuft die Reaktion wohl über das Kation **13**, das sich unter Valenzisomerisierung und Abspaltung eines Protons zum Trien **14** stabilisiert.



Das Massenspektrum von **14** zeigt den Molpeak bei 326 entsprechend der Summenformel $C_{22}H_{30}O_2$. Im nahen IR ist keine CH_2 -Cyclopropan-schwingung zu erkennen. Bei $\delta = 5.45 - 6.15$ ppm erscheinen im NMR-Spektrum die Signale von 5 olefinischen Protonen.

Unter dem Einfluß von wäßriger HCl in Aceton, ebenso wie in HCl-gesättigter Essigsäure, lagert sich die 6α -Hydroxy- 7.8α -methylene-Verbindung **15**⁸⁾ über **16**–**18** in das B-Homo- $\Delta^{5,7a}$ -dien **19** um.



Im IR-Spektrum von **19** findet man keine OH-Valenzschwingung mehr, im nahen IR fehlen die Cyclopropan- CH_2 -Banden. Das Massenspektrum ergibt das Mol-Gewicht 510, das Ausgangsmaterial **15** mit dem Mol.-Gewicht 528 hat demnach ein Molekül H_2O verloren. Das NMR-Spektrum zeigt das Signal eines olefinischen Protons als Multipllett bei $\delta = 5.80$ ppm, das Signal eines zweiten olefinischen Protons ist überlagert von den Signalen der beiden H-Atome an C-3 und C-17 und liegt im Bereich von $\delta = 4.6 - 5.4$ ppm.

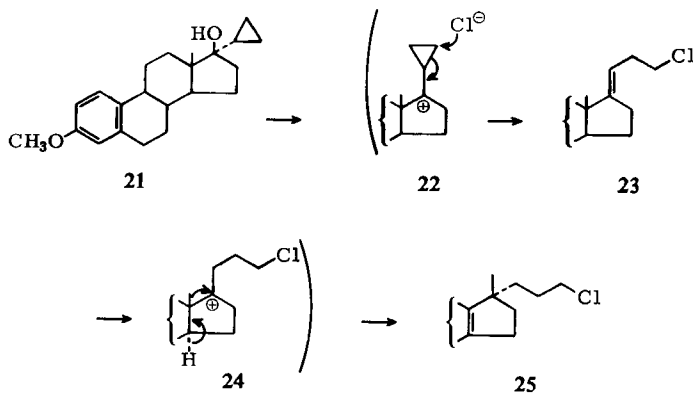
Die alkalische Verseifung von **19** führt zum B-Homo- $\Delta^{5,7a}$ -dien-diol **20**. Dieses zeigt im UV-Spektrum eine starke Endabsorption bei $209 m\mu$ mit einem Extinktions-

⁸⁾ Schmp. $166 - 167^\circ$. Aus $3\beta,17\beta$ -Dibenzoyloxy- $\Delta^{5,7}$ -androstadien (*R. Antonucci, S. Bernstein, D. Giancola und K. J. Sax, J. org. Chemistry 16, 1126 (1951)*) durch Hydroborierung und anschließende Methylenierung nach *Simmons-Smith*.

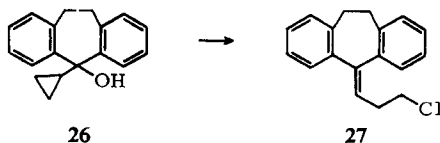
koeffizienten von 12100, die von den beiden trisubstituierten Doppelbindungen verursacht wird. In **19** wird diese spezifische UV-Absorption von der Benzoat-Absorption überlagert. Im NMR-Spektrum erkennt man die zwei Multipletts der beiden olefinischen Protonen bei $\delta = 5.30$ und 5.80 ppm.

Aus dem Cyclopropylalkohol **21**⁹⁾ entsteht nach längerer Reaktionszeit mit HCl-gesättigter konz. Essigsäure ein Produkt, das im NMR-Spektrum bei $\delta = 3.53$ ppm das Signal einer CH_2Cl -Gruppierung zeigt, das mit $J = 6.0$ Hz durch eine benachbarte CH_2 -Gruppe zum Triplet aufgespalten wird. Bei $\delta = 0.98$ ppm findet man eine tertiäre Methylgruppe, olefinische Protonen sind nicht vorhanden. Das Massenspektrum ergibt ein Mol.-Gewicht von 344/346. Die Verbindung spaltet leicht $\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ab, das Fragment bei $m/e = 267$ liefert den intensivsten Peak des Spektrums. Diese Ergebnisse sprechen für die Struktur **25**.

Wir nehmen an, daß durch Homoallyl-Umlagerung zunächst **23** entsteht, das dann nach Protonierung unter Wagner-Meerwein-Umlagerung **25** ergibt.



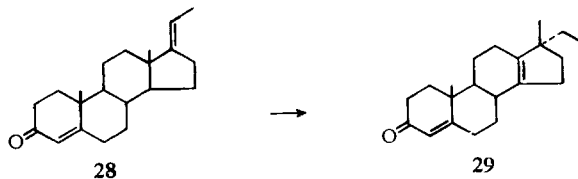
Analogien zu dem angegebenen Reaktionsablauf über das Zwischenprodukt **23** liefern die Umlagerung von **26** zu **27**¹⁰⁾, sowie die Überführung von **28** in das Wagner-Meerwein-Produkt **29** unter dem Einfluß HCl-gesättigter Essigsäure.



Die Struktur **29** geht aus den spektroskopischen Daten hervor. Das Massenspektrum ergibt das Mol.-Gewicht 298 entsprechend der Summenformel $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$. Die Verbindung spaltet leicht $\cdot\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ab unter Bildung eines Fragmentes der Massenzahl 269. Das UV-Spektrum zeigt ein Maximum bei 239 m μ ($\epsilon = 15600$), das von der Δ^4 -3-Keto-Gruppe verursacht wird. Im NMR-Spektrum findet man das olefinische

⁹⁾ H.-G. Lehmann, H. Müller und R. Wiechert, Chem. Ber. **98**, 1470 (1965).

¹⁰⁾ R. D. Hoffsommer, D. Taub und N. L. Wendler, J. org. Chemistry **27**, 4134 (1962).



Proton am C-Atom 4 bei $\delta = 5.78$ ppm, die 19-Methyl-Gruppe bei $\delta = 1.18$ ppm, sowie das zum Triplett aufgesplante Signal einer primären Methylgruppe bei $\delta = 0.75$ ppm ($J = 7.0$ Hz). Das Signal einer weiteren tertiären Methylgruppe liegt bei $\delta = 0.97$ ppm und entspricht den Literaturwerten $\delta = 0.96-0.97$ ppm für $17\alpha,\beta$ -Dimethyl- Δ^{13} -Verbindungen¹¹⁾.

Wir danken den Herren Dr. W. Neudert, Dr. G. Cleve und Dr. G. Schulz für die Aufnahme und Auswertung der IR-, UV-, NMR- und Massen-Spektren, sowie Herrn J. Huber für die im analytischen Kontrollabor der Schering AG ausgeführten Analysen. Herrn D. Bittler danken wir für präparative Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe des Apparates nach Dr. Tottoli bestimmt; sie sind unkorrigiert. Die UV-Messungen wurden in Methanol vorgenommen, die NMR-Spektren in Deuteriochloroform gemessen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan.

17 β -Acetoxy-1 α -chlormethyl- Δ^2 -5 α -androsten (6): 700 mg 17 β -Acetoxy-1.2 α -methylen-5 α -androstanol-(3 β) (4)³⁾ löst man in 50 ccm konz. Essigsäure, sättigt mit Chlorwasserstoff und läßt 20 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Nach Fällung mit Eiswasser und Extraktion mit Äther wird mit NaHCO₃-Lösung und Wasser neutralgewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingedampft und an Kieselgel (8% Wassergehalt) mit Methylenchlorid chromatographiert. Ausb. 490 mg farbloses Öl; $[\alpha]_D^{25}$: +119° ($c = 1.06$, Chlf.).

C₂₂H₃₃ClO₂ (365.0) Ber. C 72.40 H 9.11 O 8.77
Gef. C 72.30 H 9.33 O 8.16
Mol.-Gew. 364/366 (massenspektrometr.)

4 ξ -Chlor-17 β -acetoxy-A-homo- Δ^1 -5 α -androsten (11): 300 mg 17 β -Acetoxy-1.2 β -methylene-5 α -androstanol-(3 β) (7)⁵⁾ löst man in 35 ccm konz. Essigsäure, sättigt mit Chlorwasserstoff und läßt 96 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Das nach Aufarbeitung wie bei 6 erhaltene Rohprodukt wird aus Diisopropyläther umkristallisiert. Ausb. 165 mg farblose Kristalle vom Schmp. 144.5–145.5°; $[\alpha]_D^{25}$: +74° ($c = 0.99$, Chlf.).

C₂₂H₃₃ClO₂ (365.0) Ber. C 72.40 H 9.11 Cl 9.72 O 8.77
Gef. C 73.13 H 9.16 Cl 9.82 O 8.31
Mol.-Gew. 364/366 (massenspektrometr.)

17 β -Acetoxy-A-homo- $\Delta^{3.4a.6}$ -androstatrien (14): 7.0 g 17 β -Acetoxy- $\Delta^{4.6}$ -androstadienol-(3 β)⁷⁾ werden in 450 ccm absol. Äther und 50 ccm Äthylenglykoldimethyläther mit 12.5 ccm Methylenjodid und 12.5 g Zink/Kupfer¹²⁾ 6 Stdn. bei 35° und 16 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man filtriert, verdünnt das Filtrat mit Äther, wäscht mit 2*n* HCl, mit NaHCO₃-Lösung und mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄, dampft i. Vak. ein und chromatographiert an Kieselgel.

¹¹⁾ E. Caspi und D. M. Piatak, *Canad. J. Chem.* **41**, 2294 (1963).

¹²⁾ R. S. Shank und H. Shechter, *J. org. Chemistry* **24**, 1825 (1959).

Mit Hexan/Essigester (9:1) eluiert man 1.24 g vom Schmp. 163–163.5° (Diisopropyläther). $[\alpha]_D^{27}$: -58° ($c = 1.16$, Chlf.).

UV: $\epsilon_{278} = 19\,700$, $\epsilon_{290} = 26\,400$, $\epsilon_{305} = 19\,400$.

$C_{22}H_{30}O_2$ (326.5) Ber. C 80.94 H 9.26 O 9.80
Gef. C 80.59 H 8.97 O 10.16
Mol.-Gew. 326 (massenspektrometr.)

3 β .17 β -Dibenzoyloxy-B-homo- $\Delta^{5,7a}$ -androstadien (19): 1.3 g *3 β .17 β -Dibenzoyloxy-7.8 α -methylen-5 α -androstanol-(6 α)* (15)⁸⁾ läßt man in 65 ccm Aceton mit 0.26 ccm konz. Salzsäure 18 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. verdampft, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels kristallisiert man aus Methanol/Methylenchlorid. Ausb. 777 mg; Schmp. 171.5–172.5°; $[\alpha]_D^{27}$: $+191^\circ$ ($c = 1.00$, Chlf.).

UV: $\epsilon_{227} = 36\,200$.

$C_{34}H_{38}O_4$ (510.6) Ber. C 79.97 H 7.50 O 12.53
Gef. C 79.66 H 7.64 O 12.73
Mol.-Gew. 510 (massenspektrometr.)

B-Homo- $\Delta^{5,7a}$ -androstadiendiol-(3 β .17 β) (20): 1.0 g 19 wird in 75 ccm Äthanol mit 1 g KOH 2 Stdn. unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Man gießt in Eiswasser, saugt das ausgefallte Produkt ab und kristallisiert aus Aceton/Hexan; Ausb. 442 mg; Schmp. 181–182°; $[\alpha]_D^{25}$: $+139^\circ$ ($c = 1.04$, Dioxan).

UV: $\epsilon_{209} = 12\,100$ (Endabsorption).

$C_{20}H_{30}O_2$ (302.5) Ber. C 79.42 H 10.00 O 10.58 Gef. C 79.60 H 10.32 O 10.87

3-Methoxy-17 β -methyl-17 α -[3-chlor-propyl]- $\Delta^{1,3,5(10),13}$ -gonatetraen (25): 500 mg *3-Methoxy-17 α -cyclopropyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(17 β)* (21)⁹⁾ löst man in 30 ccm konz. Essigsäure, sättigt mit Chlorwasserstoff und läßt 60 Stdn. bei 8° stehen. Nach Fällung in Eiswasser und Extraktion mit Methylenchlorid wurde mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingedampft und an Kieselgel (5% Wassergehalt) mit Hexan/Essigester (95:5) chromatographiert. Ausb. 475 mg Öl.

$C_{22}H_{29}ClO$ (344.9) Ber. C 76.61 H 8.47 Cl 10.28 O 4.64
Gef. C 75.73 H 8.35 Cl 10.27 O 5.55
Mol.-Gew. 344/346 (massenspektrometr.)

17 β -Methyl-17 α -äthyl-18-nor- $\Delta^{4,13}$ -androstadienon-(3) (29): 500 mg *trans- $\Delta^{4,17(20)}$ -Pregna-dienon-(3)* (28) werden in 30 ccm HCl-gesättigter konz. Essigsäure 4 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Fällung in Eiswasser wird mit Methylenchlorid extrahiert, neutralgewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 494 mg Öl. $[\alpha]_D^{25}$: $+42^\circ$ ($c = 1.0$, Chlf.).

UV: $\epsilon_{239} = 15\,600$.

$C_{21}H_{30}O$ (298.5) Ber. C 84.51 H 10.13 O 5.36
Gef. C 84.15 H 9.89 O 5.81
Mol.-Gew. 298 (massenspektrometr.)

[280/66]