

Rudolf Wiechert, Helmut Hofmeister und Gerhard Schulz

Synthesen von 1 α .2 α ;6 β .7 β -Dimethylen-steroiden

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 22. September 1967)

4-Chlor- $\Delta^{1.4.6}$ -trien-3-keto-steroid **1** setzen sich mit Dimethyl-methylen-sulfoniumoxid zu 4-Chlor-1 α .2 α ;6 β .7 β -dimethylen-3-keto-steroiden **2** oder zu einem Isomergemisch aus 1 α .2 α ;6 β .7 β -**2** und 1 α .2 α ;6 α .7 α -Dimethylen-Addukten **3** um. Aus diesem Gemisch kann **2a** rein isoliert werden, während bei den Corticoid-Isomeren nur eine Anreicherung der 1 α .2 α ;6 β .7 β -Komponente möglich ist. Bei der Methylenierung von **1b** entsteht nur die 1 α .2 α ;6 β .7 β -Dimethylen-Verbindung **2b**. Die Zuordnung der Konfiguration der 6.7-Methylengruppen erfolgt durch NMR-Daten.

$\Delta^{1.4.6}$ -Trien-3-keto-steroid, die am Konjugationssystem unsubstituiert sind, lassen sich selektiv in 1 α .2 α -Stellung methylenieren¹⁻³). In Fortsetzung dieser Arbeiten untersuchten wir die Reaktionen an 4-Chlor- $\Delta^{1.4.6}$ -trien-3-keto-steroiden mit Dimethyl-methylen-sulfoniumoxid⁴). Dabei machten wir in diesem System die unerwartete Beobachtung, daß eine Dimethylenierung in 1.2- und 6.7-Stellung eintrat.

Die 4-Chlor-1 α .2 α ;6.7-dimethylen- Δ^4 -en-3-keto-steroiden werden durch Umsetzung der 4-Chlor- $\Delta^{1.4.6}$ -trien-3-keto-Verbindungen **1a**, **1b**, **1d** mit Dimethyl-methylen-sulfoniumoxid, hergestellt aus Trimethylsulfoxoniumjodid und Natriumhydrid, in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur unter Stickstoff erhalten.

Die Methylenierung von **1b** erfolgt ohne Isomerenbildung, und man erhält nach chromatographischer Reinigung das 1 α .2 α ;6 β .7 β -Dimethylen-Addukt **2b**. Aus **2b** läßt sich **2c** durch Acetylieren der 17 α -Hydroxygruppe gewinnen. **2c** kann nicht direkt aus **1c** synthetisiert werden, da letztere Verbindung in dem stark alkalischen Reaktionsmedium einen Lactonring an der C-17-Seitenkette bildet⁵).

Bei den Corticoid-Isomeren **2d**, **3d** ist durch Chromatographieren und Umkristallisieren aus Essigester bisher nur eine Anreicherung der 6 β .7 β -Komponente erreicht worden. Nach NMR-Messung liegt ein Verhältnis **2d** zu **3d** von 80 : 20 vor.

Die überraschende Bildung der Dimethylene bei der Einwirkung von Dimethyl-methylen-sulfoniumoxid auf die 4-Chlor- $\Delta^{1.4.6}$ -trien-3-keto-steroiden kann folgendermaßen gedeutet werden: Dreiding-Modelle zeigen, daß in den 1 α .2 α -Methylen- $\Delta^{4.6}$ -

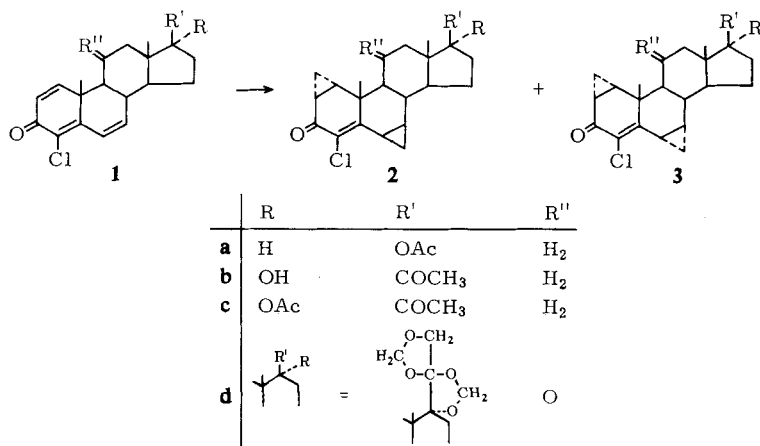
¹) R. Wiechert und E. Kaspar, Chem. Ber. 93, 1710 (1960).

²) Schering AG (Erf. H.-G. Lehmann), Dtsch. Bundes-Pat. 1183 500, C. A. 62, 6540 h (1965).

³) G. W. Krakower und H. A. van Dine, J. org. Chemistry 31, 3467 (1966).

⁴) E. J. Corey und M. Chaykovsky, J. Amer. chem. Soc. 87, 1353 (1965).

⁵) H.-G. Lehmann, Angew. Chem. 77, 808 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 783 (1965).



dien-3-keto-steroiden die Carbonylgruppe aus der Ebene des konjugierten 4.6-Doppelbindungssystems gedrängt ist. Dadurch ist die Mesomerie zwischen Carbonylgruppe und dem π -Elektronensystem der Doppelbindungen gestört. Dies äußert sich auch im UV-Spektrum in einer Erniedrigung der Extinktion ($\Delta^{4,6}$ -Dien-3-on: $\epsilon_{283} = 26800$, $1\alpha,2\alpha$ -Methylen- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-on: $\epsilon_{282} = 20700$). Auf Grund des verminderten Mesomerieeffektes reicht die Positivierung am C-7 nicht mehr aus, um mit dem Dimethylmetylen-sulfoniumoxid, das den Reaktionspartner in einer Michael-Addition nucleophil angreift⁴⁾, zu reagieren. Die Einführung des Chloratoms in 4-Stellung bewirkt durch dessen induktiven Effekt eine ausreichende Positivierung am C-7. Somit ist die notwendige Voraussetzung für den nucleophilen Angriff des Reagenzes gegeben, und der Cyclopropanring kann sich nach dem von *Corey* und *Chaykovsky*⁴⁾ beschriebenen Mechanismus an den C-Atomen 6 und 7 ausbilden. Dabei greift das Methylenierungsmittel nicht stereospezifisch von nur einer Seite des Moleküls an, wie die Bildung der Isomerenmische bei den Reaktionen **1a** \rightarrow **2a** + **3a** und **1d** \rightarrow **2d** + **3d** zeigt.

Die Konfiguration der 6,7-Methylengruppe wurde mit Hilfe der Lage des 19-H-NMR-Signals bestimmt. Die Verschiebung dieses Signals durch die 6,7-Methylengruppe gegenüber den entsprechenden $1\alpha,2\alpha$ -Methylen- Δ^4 -en-3-keto-Verbindungen hängt stark vom Winkel und vom Abstand zwischen Cyclopropanring und den 19-H-Atomen ab. Nach der Formel von *McConnell*⁶⁾ läßt sich für die $6\beta,7\beta$ -Methylenverbindungen eine Abschirmung des 19-H-Signals um etwa 0.28 ppm vorausberechnen (bei Annahme von $\Theta = 90^\circ$, $R = 4 \text{ \AA}$ und $\Delta\chi = -20 \times 10^{-30} \text{ cm}^3/\text{Molekül}$). Für die $6\alpha,7\alpha$ -Methylenverbindungen wäre dagegen ein Wert nahe Null zu erwarten. Tatsächlich wird bei den $6\beta,7\beta$ -Methylenverbindungen eine deutliche Abschirmung des 19-H-Signals gefunden.

Gegenüber den $1\alpha,2\alpha$ -Methylen- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-keto-Verbindungen ist die Verschiebung des 19-H-Signals durch die $6\beta,7\beta$ -Methylengruppe zu höherer Feldstärke geringer, da die Doppelbindung zwischen C-6 und C-7 selbst bereits einen abschirmenden Einfluß auf die 19-H-Atome ausübt. Entsprechend findet man hier bei den $6\alpha,7\alpha$ -Methylen-

⁶⁾ H. M. *McConnell*, J. chem. Physics **27**, 226 (1957).

verbindungen eine Verschiebung des 19-H-Signals zu niedrigeren Feldstärken. Zu analogen Ergebnissen sind auch andere Arbeitskreise⁷⁻⁹⁾ bei der Zuordnung der 6.7-Methylen-Gruppe in Δ^4 -En-3-keto-steroiden gekommen.

Chemische Verschiebung der 18-H- und 19-H-NMR-Signale in 6.7-Methylen-steroiden

Steroid	18-H τ	19-H τ	$\Delta\tau$	19-H $\Delta'\tau$
17 β -Acetoxy-1 α ,2 α -methyl- Δ^4 -androgenon-(3)	9.16	8.71		
17 β -Acetoxy-1 α ,2 α -methyl- Δ^4 ,6-androstadienon-(3)	9.10	8.79		
2a	9.16	8.87	+0.16	+0.08
3a *)	9.12	8.73	+0.02	-0.06
17-Acetoxy-1 α ,2 α -methyl- Δ^4 ,6-pregnadien-dion-(3.20)	9.25	8.77		
2c	9.33	8.88		+0.11
17-Hydroxy-21-acetoxy- 1 α ,2 α -methyl- Δ^4 ,6- pregnadien-trion-(3.11.20)	9.26	8.62		
2d *)	9.17	8.68		+0.06
3d *)	9.10	8.54		-0.08

*) Werte sind aus dem Isomerenmisch erhalten worden.

$\Delta\tau = \delta x - 1\alpha,2\alpha$ -Methylen- Δ^4 -en-3-on

$\Delta'\tau = \delta x - 1\alpha,2\alpha$ -Methylen- Δ^4 ,6-dien-3-on x = **2a, 2c, 2d, 3a, 3d**

Für die 1.2-Methylen-Gruppe kann die α -Konfiguration angenommen werden. Denn das Ylid wird aus sterischen Gründen von der α -Seite des Moleküls angreifen, da hier die anguläre C-10-Methyl-Gruppe die Addition nicht behindert.

Wir danken Herrn Dr. E. Cleve für die Aufnahme der UV- und IR-Spektren sowie Herrn Dipl. Ing. J. Huber für die im analytischen Kontroll-Laboratorium ausgeführten Analysen. Herrn D. Bittler gilt unser Dank für präparative Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden in Methanol, die $[\alpha]_D$ -Werte in Chloroform gemessen. Die NMR-Spektren wurden in $CDCl_3$ mit einem Varian A-60-Gerät aufgenommen (innerer Standard Tetramethylsilan). Chromatographiert wurde an der 50fachen Menge Silicagel. — Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden mit dem Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt.

4-Chlor-17 β -acetoxy-1 α ,2 α ,6 β ,7 β -dimethylen- Δ^4 -androgenon-(3) (**2a**): 4.0g Natriumhydrid (als 50proz. Ölsuspension) werden in eine Lösung von 18.3 g Trimethylsulfoxoniumjodid in 375 ccm Dimethylsulfoxid gegeben. Unter Einleiten von Stickstoff wird etwa 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann setzt man 12.5 g **1a**¹⁰⁾ zu, rührt unter gleichen Bedingungen weitere 2 Stdn. und fällt dann das Reaktionsprodukt in essigsäurem Eiswasser aus, saugt

⁷⁾ G. Tarzia, N. H. Dyson, I. T. Harrison, J. A. Edwards und J. H. Fried, Steroids **9**, (4) 387 (1967).

⁸⁾ H. van Kamp, P. Nissen und E. van Vliet, Tetrahedron Letters [London] **16**, 1457 (1967).

⁹⁾ J. Pfister, H. Wehrli und K. Schaffner, Helv. chim. Acta **50**, 166 (1967).

¹⁰⁾ Schmp. 156/157–158°. Hergestellt aus 4-Chlor-17 β -acetoxy- Δ^4 -androgenon-(3) durch Bromierung in 2- und 6-Stellung und anschließende Bromwasserstoffabspaltung. Schering AG, unveröffentlicht.

ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Das Rohprodukt wird mit 29 ccm *Acetanhydrid* in 59 ccm Pyridin nachacetyliert. Nach 6 Stdn. wird die Reaktionslösung in Eiswasser eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Methylenchlorid aufgenommen, nacheinander mit 2*n* H₂SO₄ und Wasser gewaschen und getrocknet. Bei der Chromatographie mit 7–9% Aceton/Hexan eluiert man ein Isomerenmisch von **2a** und **3a**. Durch mehrmaliges Umkristallisieren werden aus Aceton/Hexan 3.9 g **2a** vom Schmp. 191–193° erhalten. $[\alpha]_D^{25}$: -78° ($c = 1.00$).

UV: $\epsilon_{274} = 13100$.

Nah-IR: Dreiring-CH₂: 6100, 4510/cm.

C₂₃H₂₉ClO₃ (388.9) Ber. C 71.03 H 7.52 Cl 9.11 O 12.34
Gef. C 71.22 H 7.62 Cl 9.15 O 12.77

4-Chlor-17-hydroxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen- Δ^4 -pregnen-dion-(3.20) (**2b**): 20.0 g **1b**¹¹⁾ werden in 560 ccm Dimethylsulfoxid mit 29.4 g *Trimethylsulfoxoniumjodid* und 6.93 g *Natriumhydrid* (als 50proz. Ölsuspension) in analoger Reaktion wie **1a** umgesetzt. Nach Fällung des Reaktionsproduktes in essigsauerm Eiswasser wird der Niederschlag abgesaugt, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Chromatographie mit 20% Aceton/Pentan ergibt 15.3 g **2b** vom Schmp. 243/246–254° (Essigester).

UV: $\epsilon_{274} = 12400$.

C₂₃H₂₉ClO₃ (388.9) Ber. C 71.03 H 7.52 Cl 9.11 O 12.34
Gef. C 70.08 H 7.33 Cl 9.01 O 13.75

4-Chlor-17-acetoxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen- Δ^4 -pregnen-dion-(3.20) (**2c**): 15.3 g **2b** werden in 160 ccm *Acetanhydrid* mit 7.5 g *p*-Toluolsulfonsäure 17 Stdn. unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Fällung des Reaktionsproduktes in Eiswasser wird der Niederschlag abgesaugt, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Chromatographie mit 30% Aceton/Pentan ergibt 8.8 g **2c** vom Schmp. 277/278–279° (Essigester), $[\alpha]_D^{25}$: -48° ($c = 1.03$).

UV: $\epsilon_{274} = 12600$.

C₂₅H₃₁ClO₄ (430.9) Ber. C 69.67 H 7.25 Cl 8.23 O 14.85
Gef. C 69.94 H 7.38 Cl 7.89 O 14.14

4-Chlor-17,20;20,21-bis-methylenedioxy-1 α ,2 α ;6,7-dimethylen- Δ^4 -pregnen-dion-(3.11) (**2d** und **3d**): Eine Lösung von 4.85 g **1d**¹²⁾ in 40 ccm absol. Methylenchlorid wird langsam zum Ylid getropft, das aus 5.5 g *Trimethylsulfoxoniumjodid* und 1.15 g *Natriumhydrid* (50proz. Ölsuspension) in 110 ccm Dimethylsulfoxid in analoger Reaktion wie bei **1a** hergestellt wird. Nach 2stdg. Reaktionszeit gießt man die Lösung in essigsaueres Eiswasser, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser und trocknet. Das Rohprodukt ergibt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester 1.7 g des Isomerenmisches aus **2d** und **3d** (4:1) vom Schmp. 284/288–289°. $[\alpha]_D^{25}$: $+4^\circ$ ($c = 1.00$).

UV: $\epsilon_{275} = 11800$.

Nah-IR: Dreiring-CH₂: 6110, 4520/cm.

C₂₅H₂₉ClO₆ (460.9) Ber. C 65.14 H 6.34 Cl 7.69 O 20.82
Gef. C 65.33 H 6.27 Cl 7.53 O 21.03

¹¹⁾ Schmp. 196/199–201°. Aus 4-Chlor-17-acetoxy- Δ^4 -pregnen-dion-(3.20) analog **1a** hergestellt. Anschließend muß die 17-Acetoxygruppe verseift werden. Schering AG, unveröffentlicht.

¹²⁾ Schmp. 241/243–244°. Hergestellt durch Chlorierung von 17,20;20,21-Bis-methylenedioxy- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-dion-(3.11) bei -30° in Dimethylformamid. Schering AG, unveröffentlicht.