

Otfried Schmidt, Klaus Prezewowsky, Gerhard Schulz und Rudolf Wiechert

15 β .16 β -Methylen-sterioide

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 29. September 1967)

3-Methoxy- $\Delta^{1,3,5,10,15}$ -östratetraenon-(17) (**1**) wird mit Diazomethan oder Dimethyl-methylen-sulfoniumoxid in 15 β .16 β -Stellung methyleniert. Der Konstitutionsbeweis wird chemisch durch *Simmons-Smith*-Methylen-Addition am 17 β -Hydroxy- Δ^{15} -steroid **4** und durch physikalische Methoden erbracht.

1,2-Methylen-sterioide zeigen gegenüber unsubstituierten Stammverbindungen häufig stark erhöhte biologische Wirkungen oder auch Differenzierungen des Wirkungsspektrums¹. Zur Untersuchung des biologischen Einflusses eines Dreiringes am D-Ring von Steroiden, synthetisierten wir 15.16-Methylen-Verbindungen.

Als Ausgangsmaterial dient das Δ^{15} -17-Keton **1**²), an dessen Konjugationssystem nucleophile Additionen³) ausschließlich zu 15 β -substituierten Verbindungen führen. Die alkalisch katalysierte Reaktion von Dimethyl-methylen-sulfoniumoxid^{4,5}) an **1** führt in guten Ausbeuten zum 15.16-Methylen-17-keton **2**, das auch erhalten wird durch Diazomethan-Addition an **1** zum $\Delta^{1'}$ -Pyrazolin **3** (IR: $-\text{N}=\text{N}-1540/\text{cm}$) und dessen katalytische Spaltung⁶) mit Bortrifluorid-Ätherat. Die bei letzterer Reaktion ebenfalls zu erwartende Bildung eines Δ^{15} -15-Methyl-17-ketons wurde nicht beobachtet.

Die Verbindung **2** besitzt die für ein Cyclopropylketon charakteristischen Banden im nahen IR-Bereich (6150/cm und 4555/cm); die Absorption der 17-Carbonylgruppe wird durch die Methylengruppe aus ihrer normalen Lage (1730/cm) nach längeren Wellen (1715/cm) verschoben.

Die Konfiguration der 15.16-Methylengruppe kann mit Hilfe des Circular dichroismus bestimmt werden. Während Östron bei 303 nm einen $\Delta\epsilon$ -Wert von $+3.34$ besitzt⁷), wurde für **2** in Dioxan bei 298 nm $\Delta\epsilon = -2.03$ gemessen. Da für Cyclopropyl-

¹) R. Wiechert und F. Neumann, *Arzneimittel-Forsch.* **15**, 244 (1965); **15**, 1168 (1965); **17**, (1967), im Druck.

²) W. S. Johnson und S. F. Johns, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 2005 (1957).

³) 3a) E. W. Cantrall, R. Little und S. Bernstein, *J. org. Chemistry* **29**, 64, 214 (1964);

3b) A. R. van Horn und C. Djerassi, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 651 (1967); ^{3c}) C. Djerassi, G. v. Mutzenbecher, J. Fajkos, D. H. Williams und H. Budzikiewicz, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 817 (1965).

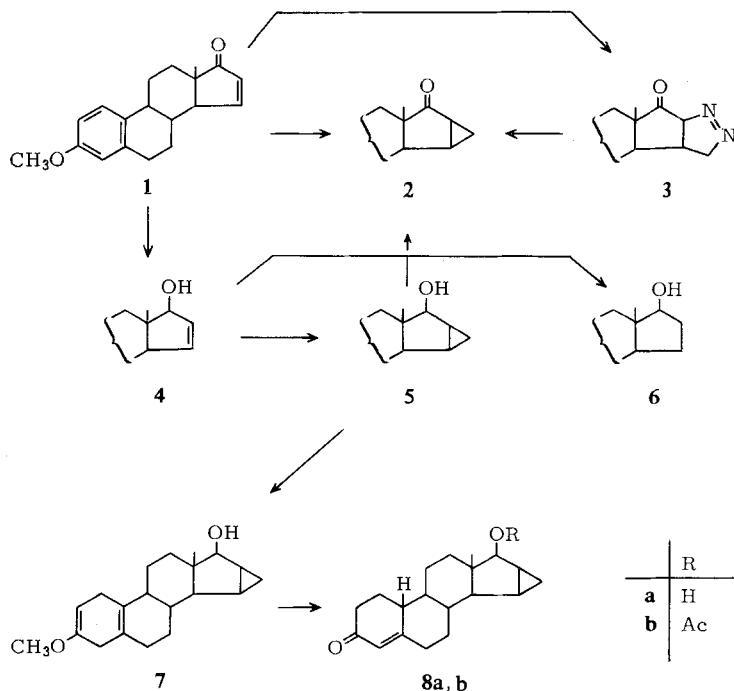
⁴) E. J. Corey und M. Chaykovsky, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 867 (1962); **84**, 3782 (1962).

⁵) V. Franzen und H. E. Driessen, *Tetrahedron Letters* [London] **1962**, 661.

⁶) R. Wiechert und E. Kaspar, *Chem. Ber.* **93**, 1710 (1960).

⁷) L. Velluz, M. Legrand und M. Grosjean, *Optical Circular Dichroism*, Verlag Chemie, Weinheim 1965.

ketone eine inverse Oktantenregel gilt⁸⁾, kann aus diesem negativen Circular dichroismus geschlossen werden, daß sich die Methylengruppe in β -Stellung befindet.



Auf Grund der Anisotropie des Cyclopropanringes würde man erwarten, daß in den NMR-Spektren von $15\beta.16\beta$ -Methylen-steroiden das Signal der 18-CH_3 -Gruppe abgeschirmt und damit zu höheren Feldstärken verschoben wäre. Statt dessen beobachtet man im Spektrum von **2** eine Verschiebung des 18-CH_3 -Signals um 0.12 ppm zu niederen Feldstärken (Östronmethylläther $\delta_{18\text{-CH}_3} = 0.88$; **2** $\delta_{18\text{-CH}_3} = 1.00$ ppm). Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz liegt in der starken Annäherung von 18-CH_3 -Gruppe und Cyclopropanring, durch die es zu einer erheblichen sterischen Wechselwirkung zwischen diesen beiden Gruppen kommen kann.

Um die Konfiguration der 15.16 -Methylengruppe auch chemisch zu beweisen und eine bei den beschriebenen Additionen möglicherweise erfolgte Konfigurationsumkehr an C-14 auszuschließen, stellten wir **2** auf einem zweiten, sterisch eindeutigen Weg her. Die Reduktion von **1** mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran führt zum Allylkohol **4**, dessen Konfiguration an C-14 und an C-17 durch Hydrierung zum Östradiolmethylläther **6** gesichert wurde. In Analogie zu bekannten *cis*-Methylen-Additionen an Allylkoholen⁹⁾ kann man voraussetzen, daß die *Simmons*-

⁸⁾ T. Norin, Acta chem. scand. **17**, 738 (1963); C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff und E. Klein, Tetrahedron [London] **21**, 163 (1965); K. Schaffner und G. Snatzke, Helv. chim. Acta **48**, 347 (1965).

⁹⁾ ^{9a)} S. Winstein und J. Sonnenberg, J. Amer. chem. Soc. **83**, 3235 (1961); ^{9b)} W. G. Dauben und G. H. Berezin, ebenda **85**, 468 (1963); ^{9c)} W. G. Dauben und A. C. Ashcraft, ebenda **85**, 3673 (1963).

*Smith-Addition*¹⁰⁾ von Methylen an **4** zur 15 β .16 β -Methylen-17 β -hydroxy-Verbindung **5** führt. Oxydation von **5** mit Chromsäure in Aceton ergibt ein Methylenketon, das mit **2** identisch ist. Sowohl Diazomethan als auch das relativ sperrige Dimethylmethylen-sulfoniumoxid greifen also Δ^{15-17} -Ketone von der sterisch gehinderten Molekülvorderseite ohne Umkehr der C/D-Ring-Verknüpfung an.

Die *Birch-Reduktion* der 17 β -Hydroxy-15 β .16 β -methylen-Verbindung **5** führt, nach anschließender Säurebehandlung des rohen Enoläthers **7**, zum 15 β .16 β -methylen-substituierten 19-Nor-testosteron **8a**.

Das aus **8a** durch Acetylierung erhaltene 17-Acetat **8b** zeigt im Tierversuch an Ratten sehr hohe anabolische und geringe androgene Wirkungen.

Wir danken den Herren Dr. *W. Neudert* und Dr. *G. Cleve* (Schering AG) für die Aufnahme der IR- und UV-Spektren, sowie Herrn Prof. *Snatzke*, Universität Bonn, für das Dichrogramm und Herrn Dipl. Ing. *J. Huber* für die im analytischen Kontroll-Labor der Schering AG ausgeführten Analysen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und nicht korrigiert. Die UV-Spektren wurden in Methanol, die spezif. Drehungen in Chloroform gemessen. Die NMR-Spektren wurden in ca. 0.2 *m* Lösungen in CDCl₃ mit dem Varian A-60 aufgenommen. Tetramethylsilan diente als innerer Standard.

3-Methoxy-15 β .16 β -methylen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienon-(17) (**2**)

a) *Durch Methylen-Addition nach Corey*⁴⁾ an **1**²⁾: Zu einer Lösung von 13.2 g Trimethylsulfoniumjodid in 150 ccm Dimethylsulfoxid gibt man 2.88 g Natriumhydrid/Öl-Suspension (50proz.) und rührt 30 Min. bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung. Man trägt dann 14.2 g **1**²⁾ ein, rührt 2 Stdn. bei Raumtemperatur und fällt in essigsäures Eiswasser. Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und an der 20fachen Menge Kieselgel mit Hexan, dem kontinuierlich steigende Mengen Aceton (von 0 bis 10 Vol.-%) zugefügt werden, chromatographiert. Ausb. 10.5 g; Schmp. 171–172° (Diisopropyläther). $[\alpha]_D^{20}$: +10° (*c* = 1).

C₂₀H₂₄O₂ (296.4) Ber. C 81.04 H 8.16 O 10.8 Gef. C 81.04 H 7.84 O 11.1

b) *Durch Diazomethan-Anlagerung an 1²⁾ *und Pyrazolinspaltung**

1) *Diazomethan-Anlagerung an 1*: 2.00 g **1**²⁾ in 15 ccm Methylenchlorid gibt man zu 100 ccm *Diazomethanlösung* (hergestellt aus 10 g Nitrosomethylharnstoff), läßt 2 Tage bei Raumtemperatur stehen, filtriert vom ausgefallenen Produkt ab und kristallisiert aus Aceton/Methylenchlorid um. Ausb. 1.39 g **3**; Schmp. 220–223° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: +606.5° (*c* = 1.2).

C₂₀H₂₄N₂O₂ (324.5) Ber. C 74.03 H 7.46 N 8.64 O 9.87
Gef. C 73.72 H 7.80 N 8.70 O 9.80

2) *3-Methoxy-15 β .16 β -methylen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienon-(17) (**2**)*: 1.00 g **3** gibt man in eine Mischung von 80 ccm Aceton und 0.3 ccm *Bortrifluorid-Ätherat* und rührt 30 Min. bei Raumtemperatur. Man fällt in Eiswasser, filtriert, trocknet und kristallisiert den Niederschlag aus Diisopropyläther um. Ausb. 0.82 g; Schmp. 169–170°. Die Substanz ist mit dem nach a) hergestellten Produkt identisch.

¹⁰⁾ ^{10a)} *H. E. Simmons* und *R. D. Smith*, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 5323 (1958); **81**, 4256 (1959); ^{10b)} *E. P. Blanchard* und *H. E. Simmons*, ebenda **86**, 1337 (1964); ^{10c)} *H. E. Simmons*, *E. P. Blanchard* und *R. D. Smith*, ebenda **86**, 1347 (1964).

c) *Durch Simmons-Smith-Methylenierung*^{9,10)}

1) *3-Methoxy- $\Delta^{1.3.5(10).15}$ -östratetraenol-(17 β)* (4): 10 g **1**²⁾ werden in 500 ccm absol. Tetrahydrofuran bei 0° durch Zugabe von 2 g *LiAlH₄* reduziert. Man läßt 1 Stde. bei Raumtemperatur rühren, zersetzt dann mit Essigester (30 ccm), gibt gesätt. *NH₄Cl*-Lösung (150 ccm) zu und destilliert das Tetrahydrofuran i. Vak. ab. Danach nimmt man in Äther auf, trennt die wäßr. Phase ab und wäscht die organische Phase nacheinander mit verd. Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet und dampft ein. Der Rückstand wird in *CH₂Cl₂* über 300 g Kieselgel (mit 7% Wasser deaktiviert) filtriert. Ausb. 4.71 g; Schmp. 147/148–150° (Diisopropyläther). $[\alpha]_D^{20}$: +5° (*c* = 1).

C₁₉H₂₄O₂ (284.4) Ber. C 80.24 H 8.51 O 11.25 Gef. C 80.59 H 8.46 O 10.74

2) *3-Methoxy-15 β .16 β -metylen- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β)* (5): 900 mg **4** werden in 60 ccm Äthylenglykoldimethyläther/Äther (1:1) mit 1.5 ccm *Methylenjodid*, 1.5 g *Zink-Kupfer-Paar*^{9,10)} und einer Spur Jod bei 50° gerührt. Nach 7 und nach 16 Stdn. werden jeweils weitere 1.5 g Zink-Kupfer-Paar und 1.5 ccm Methylenjodid nachgegeben. Nach 30 Stdn. wird vom Ungelösten abfiltriert, das Filtrat mit *NH₄Cl*-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 7:3) gereinigt. Man erhält 110 mg; Schmp. 99/100–101° (Diisopropyläther); $[\alpha]_D^{20}$: +61.1° (*c* = 1).

C₂₀H₂₆O₂ (298.4) Ber. C 80.49 H 8.78 O 10.73 Gef. C 80.58 H 8.97 O 10.56

3) *3-Methoxy-15 β .16 β -metylen- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17)* (2): 5.0 g **5** werden in 250 ccm Aceton unter Eiskühlung und Rühren mit 9 ccm 8*n* Chromsäurelösung (Jones-Reagenz) oxydiert. Man läßt 30 Min. bei Raumtemperatur nachrühren, versetzt zur Beseitigung überschüss. Chromsäure mit Methanol, fällt in Eiswasser, filtriert den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser nach. Das Rohprodukt wird getrocknet und aus Diisopropyläther umkristallisiert. Ausb. 3.43 g; Schmp. 168.5–169.5°. Die Substanz ist mit dem nach a) hergestellten Produkt identisch.

3-Methoxy- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (6): 285 mg **4** werden in 50 ccm Methanol über 30 mg Palladium/Kohle (5proz.) mit *Wasserstoff* bis zur Beendigung der Aufnahme geschüttelt. Danach wird filtriert, eingengt und der Rückstand durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel; Benzol/Essigester = 6:4) gereinigt. Ausb. 197 mg; Schmp. 111/112–116°. Die Substanz ist mit *Östradiol-3-methyläther* identisch.

17 β -Hydroxy-15 β .16 β -metylen- Δ^4 -östrenon-(3) (8a): Man tropft eine Lösung von 20 g **5** in 500 ccm absol. Tetrahydrofuran bei –70 bis –80° langsam in 1 l fl. Ammoniak. Nach Beendigung der Zugabe trägt man 10 g *Lithium* in kleinen Stücken ein, rührt 1 Stde. nach, versetzt vorsichtig mit 200 ccm Äthanol, läßt Ammoniak verdampfen und nimmt den Rückstand in Äther auf. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 18 g *3-Methoxy-15 β .16 β -metylen- $\Delta^{2.5(10)}$ -östradienol-(17 β)* (7) als Rohprodukt, das in 820 ccm Methanol und nach Zugabe von 150 ccm 3*n* *HCl* 30 Min. unter Rühren auf 60° erwärmt wird. Man kühlt ab, neutralisiert mit verd. Natronlauge und engt i. Vak. auf ca. 400 ccm ein. Danach wird in Eiswasser gefällt, der Niederschlag abfiltriert, gewaschen und in *CH₂Cl₂* aufgenommen. Die Substanzlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (14 g) wird über 250 g Kieselgel mit Hexan, dem kontinuierlich steigende Mengen Aceton (von 0–30%) zugefügt werden, chromatographiert. Ausb. 7.6 g; Schmp. 163–164° (Diisopropyläther). $[\alpha]_D^{20}$: +52° (*c* = 1.05).

UV: ϵ_{240} = 17100.

C₁₉H₂₆O₂ (286.4) Ber. C 79.68 H 9.15 O 11.17 Gef. C 79.42 H 9.36 O 11.40

17 β -Acetoxy-15 β .16 β -methylen- Δ^4 - δ strenon-(3) (8b): 5.5 g **8a** in 20 ccm absol. Pyridin werden mit 10 ccm *Acetanhydrid* 16 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Eiswasserfällung wird der Niederschlag abfiltriert, in CH₂Cl₂ aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 5.1 g; Schmp. 106 --107° (Diisopropyläther). $[\alpha]_D^{20}$: +48° (*c* = 1).

UV: ϵ_{239} = 17900.

C₂₁H₂₈O₃ (328.4) Ber. C 76.80 H 8.59 O 14.61 Gef. C 76.57 H 8.61 O 14.19

[434/67]