

Rudolf Wiechert

## C-19-Eliminierung an 1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -Methylen-3-keto-steroiden

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 25. Januar 1968)

17-Acetoxy-3.20-dioxo-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienal-(19) (**4**) und die 19-Säure **8** werden decarboxyliert bzw. decarboxyliert unter Beteiligung des Cyclopropanringes und Bildung des A-Homo-triens **9**. Die Synthese des 19-Nor-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylen-pregnans **10** ist möglich nach intermediärer Öffnung des Dreiringes zur 1 $\alpha$ -Chlormethyl-Gruppe und saurer Eliminierung der C-10-Säuregruppe (**4**  $\rightarrow$  **5**  $\rightarrow$  **6**  $\rightarrow$  **7**  $\rightarrow$  **10**).

1 $\alpha$ .2 $\alpha$ - und 1 $\beta$ .2 $\beta$ -Methylen-steroiden der 19-Nor-Reihe<sup>1)</sup> sind durch stereospezifische Methylierung mit Dimethyl-methylen-sulfoniumoxid<sup>2)</sup> von  $\Delta^1$ -19-Nor-3-keto-steroiden der AB-*trans*- und AB-*cis*-Reihe synthetisiert worden.

Eine weitere Möglichkeit, in diese biologisch hochaktive Stoffklasse zu gelangen, sollte darin bestehen, den Dreiring in eine Verbindung einzuführen, die einen später eliminierbaren C-10-Substituenten besitzt.

Dieser Überlegung folgend, wird das von *Wettstein* und Mitarbeitern<sup>3)</sup> beschriebene 17.19-Diacetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) mit Selendioxyd zum  $\Delta^{1,4,6}$ -Trienon-diacetat **1** (Schema 1) dehydriert.

Versuche, **1** mit Dimethyl-methylen-sulfoniumoxid zu **3a** zu methylieren, ergeben Gemische mit vorwiegend aromatischen Anteilen; dabei tritt außerdem in der C-17-Seitenkette der beschriebene Butenolid-Ringschluß ein<sup>4)</sup>. Mit Diazomethan entsteht aus **1** durch Rückseitenangriff das  $\Delta^1$ -Pyrazolin **2** (UV:  $\epsilon_{286} = 21400$ ) und durch dessen Perchlorsäure-Spaltung<sup>5)</sup> dann die 1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -Methylen-Verbindung **3a**.

Die schonende partielle Verseifung des 19-Acetatates **3a** in wäßrigem Methanol mit Kaliumcarbonat führt zu **3b** und anschließende Chromsäureoxydation von **3b** ergibt den 19-Aldehyd **4** (UV:  $\epsilon_{281} = 17500$ ; IR:  $\nu_{C=O} = 1650/\text{cm}$ ; NMR:  $\delta_{\text{Aldehyd-H}} = 9.60$  ppm, Singulett,  $\delta_{\text{H-4}} = 5.85$  ppm,  $\delta_{\text{H-6}}$  und  $\delta_{\text{H-7}} = 6.25$  ppm,  $\delta_{18\text{-CH}_3} = 0.75$  ppm).

Die alkalische Eliminierung (Säurespaltung) der Formylgruppe aus **4** unter Erhaltung des A-Ring-Systems zu **10** gelingt nicht. Die Variation der Versuchsbedingungen führt immer unter gleichzeitiger Ringerweiterung zum A-Homo-trienon **9**. Das Trienon **9** absorbiert im UV bei  $\epsilon_{220} = 10900$  und  $\epsilon_{293} = 14300$ .

<sup>1)</sup> R. Wiechert, *Experientia* [Basel] **23**, 794 (1967).

<sup>2)</sup> E. J. Corey und M. Chaykovsky, *J. org. Chemistry* **31**, 3467 (1965).

<sup>3)</sup> Ciba AG (Erf. A. *Wettstein*, G. *Anner*, K. *Heusler*, J. *Kalvoda* und H. *Ueberwasser*), Belg. Pat. 620225, C. A. **59**, 7612f (1963).

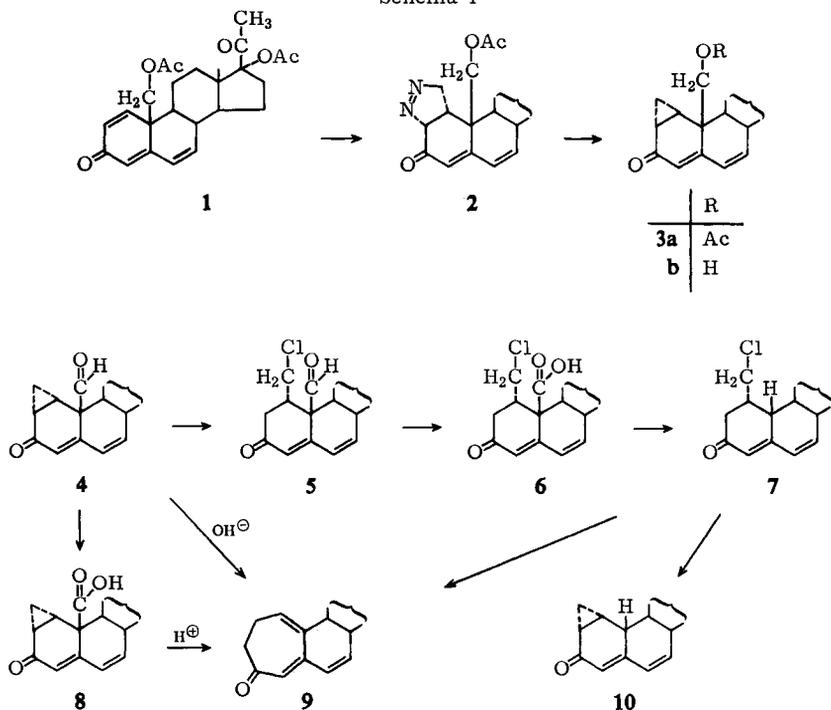
<sup>4)</sup> H.-G. *Lehmann*, *Angew. Chem.* **77**, 808 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 783 (1965).

<sup>5)</sup> R. *Wiechert* und E. *Kaspar*, *Chem. Ber.* **93**, 1710 (1960).

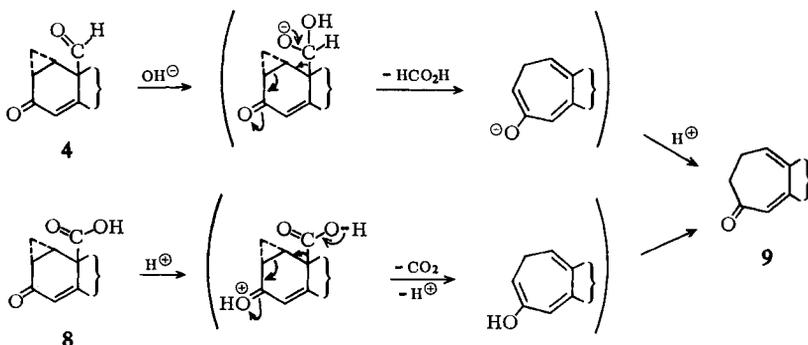
Die  $\nu\text{C}=\text{O}$ -Bande des 3-Ketons im Siebenring liegt im IR-Spektrum bei 1655/cm. Im Nah-IR-Bereich sind keine Cyclopropan- $\text{CH}_2$ -Banden zu erkennen. Das NMR-Spektrum zeigt außer den Signalen der olefinischen H-Atome an C-4 ( $\delta = 6.03$  ppm), C-6 und C-7 ( $\delta = 6.18$  ppm) ein weiteres komplexes Signal bei  $\delta = 6.30$  ppm.

Zum gleichen A-Homo-steroid **9** gelangt man auch durch Oxydation von **4** mit Chromsäure/Schwefelsäure in Aceton zur 19-Säure **8** und deren saure Decarboxylierung.

Schema 1



Bei beiden Eliminierungsreaktionen **4**  $\rightarrow$  **9** und **8**  $\rightarrow$  **9** läuft die Decarbonylierung bzw. Decarboxylierung unter Beteiligung des Cyclopropanringes ab. Durch Valenzisomerisierung entsteht jeweils das A-Homo-steroid **9**.



Um diese Ringerweiterungsreaktionen zu umgehen, wird in **4** (Schema 1) der Cyclopropanring mit Chlorwasserstoff zur  $1\alpha$ -Chlormethyl-Verbindung **5** geöffnet. Die Reversibilität dieser Reaktion ist aus eigenen Arbeiten bekannt<sup>6)</sup>.

Danach wird die 10-Formylverbindung **5** mit Chromsäure zur 10-Carbonsäure **6** oxydiert. Die alkalische Eliminierung der Formylgruppe aus **5** ist nämlich ohne Rückbildung der  $1\alpha$ -Chlormethylgruppe zum Dreiring und der dann wiederum ablaufenden Reaktion zum A-Homo-ke-ton **9** nicht möglich.

Aus **6** wird dann durch saure Decarboxylierung das  $1\alpha$ -Chlormethyl-19-nor-dienon **7** gewonnen.

Zunächst unternommene Versuche zur Rückbildung des Dreiringes aus **7** durch kurzes Erwärmen in Kollidin oder mit Alkali-hydroxiden sogar unterhalb von Raumtemperatur führen wieder nur unter Ringerweiterung zu **9**.

Die gewünschte Chlorwasserstoffabspaltung aus **7** zur  $1\alpha,2\alpha$ -Methylen-19-nor-Verbindung **10** (UV:  $\epsilon_{282} = 22500$ ) gelingt schließlich mit Natriummethylat durch Einhaltung der sehr kurzen Reaktionszeit von 6 Min. bei Raumtemperatur.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden in Methanol gemessen, die NMR-Spektren in ca. 0.2 *m* Lösung in  $\text{CDCl}_3$  mit einem Varian A-60 aufgenommen. Dafür sei den Herren Dr. G. Cleve und Dr. G. Schulz (Physikalisch-Chemische Abteilung der Schering AG) gedankt.

Die Säulenchromatographien wurden an der 50–100fachen Menge Silicagel durchgeführt. Als Elutionsmittel diente *n*-Hexan mit steigenden Aceton-Zusätzen bis zu maximal 40%.

Die Elementaranalysen wurden im Analytischen Kontroll-Laboratorium der Schering AG (Dipl.-Ing. J. Huber) ausgeführt. Für präparative Mitarbeit danke ich Herrn D. Bittler.

17.19-Diacetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienol[2 $\alpha,1\alpha$ -c]- $\Delta^1$ -pyrazolin-dion-(3.20) (**2**): 14.40 g 17.19-Diacetoxy- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-dion-(3.20) (**1**) in 70 ccm Methylenchlorid werden mit 500 ccm einer ätherischen Diazomethanol-Lösung, hergestellt durch Zersetzung von 70 g Nitrosomethylharnstoff, versetzt. Nach fünftägigem Aufbewahren bei Raumtemp. wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen: 10.75 g (68%) **2** vom Schmp. 204° (Zers.). UV:  $\epsilon_{286} = 21400$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$  (468.5) Ber. O 20.49 N 5.98 Gef. O 20.32 N 6.35

17.19-Diacetoxy-1 $\alpha,2\alpha$ -methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**3a**): 10.75 g **2** werden portionsweise unter Rühren in eine Lösung von 5.1 ccm 70proz. Perchlorsäure in 215 ccm Aceton eingetragen. Nach beendeter Gasentwicklung wird in Eiswasser eingerührt, mit Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchloridphase mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird chromatographiert. Man erhält, umkristallisiert aus Essigester, 4.80 g (48%) **3a** vom Schmp. 187–191°. UV:  $\epsilon_{278} = 14400$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6$  (440.5) Ber. C 70.88 H 7.32 O 21.79 Gef. C 70.63 H 7.52 O 21.40

19-Hydroxy-17-acetoxy-1 $\alpha,2\alpha$ -methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**3b**): Zu 13 g **3a** in 260 ccm Methanol wird eine Lösung von 2.6 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 52 ccm Wasser gegeben und 30 Min.

<sup>6)</sup> R. Wiechert, Z. Naturforsch. **19b**, 944 (1964).

im N<sub>2</sub>-Strom unter Rückfluß erhitzt. Nach der Neutralisation mit Essigsäure wird i. Vak. weitgehend eingengt, in Methylenchlorid aufgenommen und die Methylenchloridphase mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen werden aus Essigester 8.5 g (72%) **3b** vom Schmp. 241–249° erhalten. UV:  $\epsilon_{278} = 20700$ .

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (398.5) Ber. C 72.33 H 7.59 O 20.08 Gef. C 72.05 H 7.65 O 19.82

17-Acetoxy-3.20-dioxo-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -metylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienal-(19) (**4**): 3.0 g **3b** in 120 ccm Methylenchlorid werden mit 9 ccm *Chromschwefelsäurelösung* (Herstellung: 267 g Chrom(VI)-oxid, gelöst in 400 ccm Wasser, werden langsam mit 230 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und nach Abkühlung mit Wasser zu 1000 ccm aufgefüllt) 40 Min. bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird chromatographiert und aus Essigester umkristallisiert: 1.4 g (47%) **4** vom Schmp. 248–251°. UV:  $\epsilon_{281} = 17500$ .

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> (396.5) Ber. C 72.70 H 7.12 O 20.18 Gef. C 72.38 H 7.18 O 20.51

17-Acetoxy-3.20-dioxo-1 $\alpha$ -chlormethyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienal-(19) (**5**): Die Lösung von 1.37 g **4** in 205 ccm Essigsäure wird mit trockenem *Chlorwasserstoff* gesättigt. Nach 8stdg. Reaktionszeit bei Raumtemp. wird in Eiswasser eingerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und in Äther aufgenommen. Die Ätherphase wird mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird chromatographiert und aus Isopropyläther/Methylenchlorid umkristallisiert: 520 mg (35%) **5** vom Schmp. 197–212°. UV:  $\epsilon_{284} = 24100$ .

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>5</sub> (432.9) Ber. Cl 8.19 O 18.48 Gef. Cl 8.61 O 18.75

17-Acetoxy-3.20-dioxo-1 $\alpha$ -chlormethyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadiensäure-(19) (**6**): 470 mg **5** werden in 38 ccm analyt. reinem Aceton mit 2.3 ccm *Chromschwefelsäurelösung* (hergestellt wie bei **4** beschrieben) 2 Stdn. bei 0° gerührt. Sodann gibt man 23 g Natriumacetat in 37 ccm Wasser zu und rührt weitere 5 Min. Anschließend wird mit Benzol extrahiert, die Benzolphase mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, die NaHCO<sub>3</sub>-Lösung mit Mineralsäure angesäuert und die ausgefallene Säure in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 270 mg (56%) rohe *Carbonsäure 6*.

17-Acetoxy-1 $\alpha$ -chlormethyl-19-nor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**7**): 270 mg **6** werden in 6 ccm tert.-Butylalkohol mit 0.19 ccm konz. *Salzsäure* 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft: 230 mg (95%) rohe *1 $\alpha$ -Chlormethyl-Verbindung 7*.

17-Acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -metylen-19-nor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**10**): 200 mg **7** werden in eine Lösung von 200 mg *Natrium* in 20 ccm absol. *Methanol* gegeben und 6 Min. bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser eingerührt, mit Methylenchlorid extrahiert und die Methylenchloridphase mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand durch präparative Schichtchromatographie gereinigt. Umkristallisieren aus Essigester ergibt 60 mg (33%) **10** vom Schmp. 229.5–230.5°. UV:  $\epsilon_{282} = 22500$ .

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (368.5) Ber. C 74.97 H 7.66 O 17.37 Gef. C 74.85 H 7.40 O 17.51

17-Acetoxy-A-homo-19-nor- $\Delta^{1(10),4a,6}$ -pregnatrien-dion-(4.20) (**9**)

a) Zu einer Lösung von 220 mg **4** in 66 ccm *Methanol* gibt man 660 mg *NaOH* in 13 ccm *Methanol* und rührt 50 Min. bei 0°. Anschließend wird mit Essigsäure neutralisiert und i. Vak. weitgehend eingengt, sodann mit Wasser verdünnt, mit Methylenchlorid extrahiert,

mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Reinigung durch präparative Schichtchromatographie liefert Umkristallisieren aus Isopropyläther 155 mg (76%) **9** vom Schmp. 168–169°. UV:  $\epsilon_{220} = 10900$ ,  $\epsilon_{293} = 14300$ .

$C_{23}H_{28}O_4$  (368.5) Ber. C 74.97 H 7.66 O 17.37 Gef. C 75.20 H 7.55 O 17.03

b) 125 mg **4** werden in 6 ccm Aceton mit 0.61 ccm *Chromschwefelsäurelösung* analog **5** oxydiert und aufgearbeitet. Nach Isopropylätherverreibung werden 50 mg *17-Acetoxy-3,20-dioxo-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadiensäure-(19)* (**8**) vom Schmp. 145–146° (Zers.) erhalten. 50 mg **8** erhitzt man in 2 ccm tert.-Butylalkohol mit 0.05 ccm konz. *Salzsäure* 20 Min. unter Rückfluß, nimmt in Äther auf, wäscht mit Wasser, trocknet und dampft ein. Aus Isopropyläther kommen 15 mg **9** vom Schmp. 167–168.5°. Misch-Schmp. mit **9** aus der alkalischen Deformylierung ohne Depression und UV-Absorption identisch.

c) 150 mg **7** werden in 7 ccm *Kollidin* 2 Stdn. im  $N_2$ -Strom unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Äther verdünnt, mit verd. *Salzsäure* und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. zur Trockne gedampft. Nach Reinigung mittels präparativer Schichtchromatographie kristallisieren aus Isopropyläther 45 mg **9** vom Schmp. 168–169.5°. Misch-Schmp. mit **9** aus der alkalischen Deformylierung ohne Depression, UV-Absorption identisch.

[30/68]