

Gerhard Habermehl und Arthur Haaf

Darstellung von 19 β -Nor- Δ^4 -androstendion-(3.16)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 28. Mai 1968)

Die Darstellung des 19 β -Nor- Δ^4 -androstendions-(3.16) (**12**) gelingt glatt und in sehr guter Ausbeute aus dem — in Analogie zu bekannten Methoden synthetisierten — 19-Hydroxy- Δ^4 -androstendion-(3.16) (**10**) über das Enamin **11**.

Für weitere Synthesen in der Reihe der pharmakologisch interessanten 19-Norsteroid¹⁾ benötigten wir 19 β -Nor- Δ^4 -androstendion-(3.16) (**12**), dessen Darstellung ausgehend vom 3 β -Hydroxysteroid **4**²⁾ wir im folgenden beschreiben.

Beim Versuch, das nach l. c. 2, 3) über mehrere Stufen erhältliche **4** durch Reduktion von 3 β ,17 β -Dihydroxy- Δ^5 -androstenon-(16) (**1**) direkt darzustellen⁴⁾, erhielten wir anstelle des gewünschten Produktes $\Delta^{3,5}$ -Androstadienon-(16) (**2**). Offenbar wird dabei 1 Mol Wasser abgespalten; die Eliminierung der 3-Hydroxygruppe ist durch Ausbildung eines konjugierten Systems energetisch begünstigt.

Bei der katalytischen Hydrierung von **2** mit Pd/C in Äthanol wurden 2 Moläquiv. Wasserstoff verbraucht. Daß es sich beim entstandenen 5 α -Androstanon-(16) (**3**) um das 16- und nicht um ein 17-Keton handelt, geht aus der CD-Kurve hervor, die den für 16-Ketosteroid⁵⁾ charakteristischen starken negativen Cotton-Effekt ($\Delta\varepsilon = -5.4$) bei 300 m μ zeigt. Die 5 α -Konfiguration ergibt sich nach der Inkrementmethode für die 19-Methylgruppe im NMR-Spektrum⁵⁾ (s. weiter unten).

In Analogie zu früheren Arbeiten^{3, 6)} setzten wir daraufhin (vgl. Formelschema) das aus **1** über mehrere Stufen zugängliche 3 β -Hydroxy- Δ^5 -androstenon-(16) (**4**) weiter zum 19-Hydroxy- Δ^4 -androstendion-(3.16) (**10**) um⁷⁾. In Einklang mit der Struktur **10** tritt im NMR-Spektrum nur ein Methyl-Signal (3 H) bei $\tau = 9.06$ auf. Das Signal für die Methylenprotonen der 19-CH₂OH-Gruppe findet sich bei $\tau = 5.95$; das Vinylproton an C-4 ergibt ein Signal bei $\tau = 4.05$.

Den letzten, entscheidenden Schritt der Synthese stellte die Eliminierung der 19-CH₂OH-Gruppe dar. Zur Abspaltung des Kohlenstoffatoms 19 sind in der Literatur

1) H. Jackson in „Fortschr. Arzneimittelforsch.“ **7**, S. 133ff, Birkhäuser Verlag, Basel 1964.

2) H. Stodola, E. C. Kendall und B. F. McKenzie, J. org. Chemistry **6**, 841 (1941).

3) M. N. Huffman, Mary H. Lott und A. Tillotson, J. biol. Chemistry **217**, 107 (1955); **218**, 565 (1956).

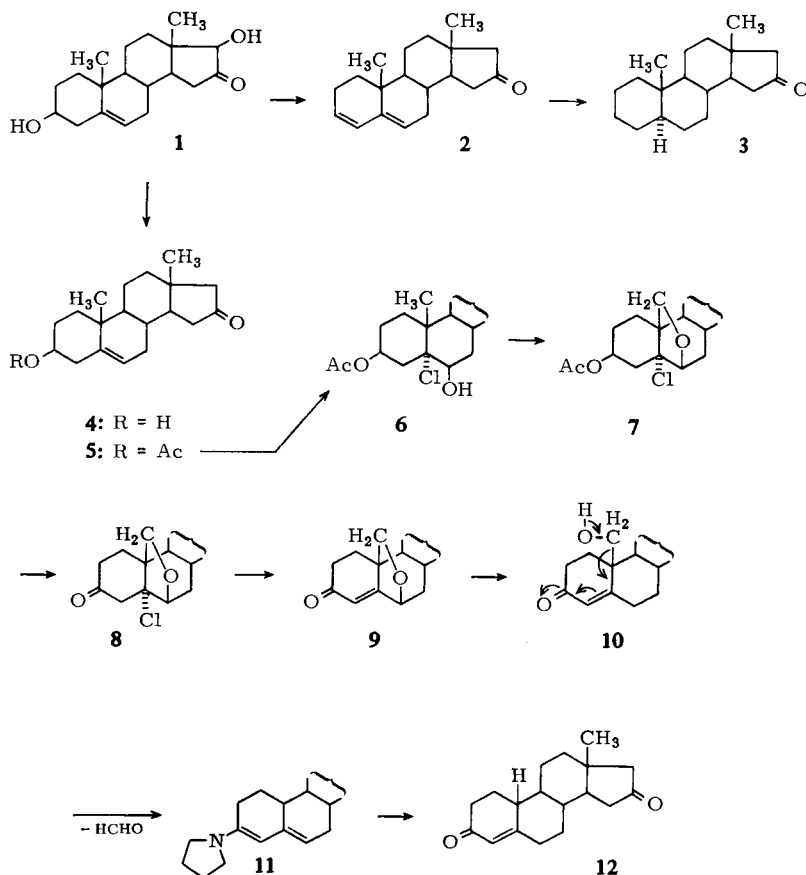
4) J. Fajkos und F. Sorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. **19**, 349 (1954).

5) N. S. Bhacca und D. H. Williams, Application of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 13ff, Holden-Day, San Francisco 1964.

6) H. Überwasser, K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, P. Wieland, G. Anner und A. Wettstein, Helv. chim. Acta **46**, 344 (1963).

7) A. Bowers, R. Villotti, J. A. Edwards, E. Denot und V. Halpern, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3204 (1962).

zahlreiche Verfahren beschrieben⁸⁾, bei denen zumeist eine 19-Carboxyl- oder 19-Aldehyd-Gruppe thermisch, säurekatalytisch oder photochemisch abgespalten wird. Auch die Eliminierung von 19-Hydroxymethyl-Gruppen als basenkatalysierte



Retroaldolkondensation vinyloger Ketole der Formel **10** unter Verwendung von Kaliumhydroxid in Methanol ist beschrieben, jedoch wegen der schlechten Ausbeuten ohne präparatives Interesse^{9, 10)}.

Wir fanden nun, daß die Abspaltung der 19-CH₂OH-Gruppe als Formaldehyd mit sehr guter Ausbeute verläuft, wenn man das 19-Hydroxy- Δ^4 -androstendion-(3.16) (**10**) mit Pyrrolidin in Methanol zum Sieden erhitzt. Dabei scheidet sich augenblicklich das Enamin **11** in kristallisierter Form ab. Mit wäßriger Natriumacetatlösung unter Zusatz von wenig Essigsäure läßt es sich praktisch quantitativ zum 19 β -Nor- Δ^4 -androstendion-(3.16) (**12**) hydrolysieren.

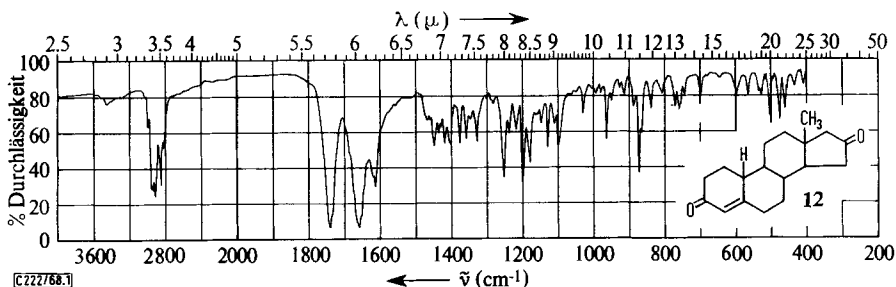
⁸⁾ Vgl. hierzu die Zusammenfassung von *F. J. Kakis* in *C. Djerassi*, *Steroid Reactions*, S. 267 ff., Holden-Day, San Francisco 1963.

⁹⁾ *G. W. Barber* und *M. Ehrenstein*, *J. org. Chemistry* **20**, 1253 (1955).

¹⁰⁾ *A. S. Meyer*, *Experientia [Basel]* **11**, 99 (1955).

Im IR-Spektrum des Enamins fehlen die Banden der CH_2OH -Gruppe bei 3400 und 1050/cm; die konjugierte Doppelbindung erzeugt zwei starke Banden bei 1600 und 1630/cm. Im NMR-Spektrum ist das Signal für die beiden Methylenprotonen der 19- CH_2OH -Gruppe bei $\tau = 5.95$ ebenfalls verschwunden; die olefinischen Protonen an C-4 bzw. an C-6 ergeben ein Singulett bei $\tau = 5.1$ bzw. ein Dublett bei $\tau = 4.9$ ($J = 4$ Hz).

Das 19 β -Nor- Δ^4 -androstendion-(3.16) (**12**) schließlich zeigt im NMR-Spektrum für das olefinische Proton an C-4 wieder nur ein Singulett bei $\tau = 4.15$. Gegenüber der 19-Hydroxyverbindung **10** ist dieses Signal um 5 Hz verschoben, was auf den Verlust der 19- CH_2OH -Gruppe zurückzuführen ist. Auch das IR-Spektrum ist in Einklang mit der angegebenen Struktur.



IR-Spektrum des 19 β -Nor- Δ^4 -androstendions-(3.16) (**12**) (in KBr)

Die Konfiguration an C-10 von **12** ließ sich durch Bestimmung des Circular-dichroismus klären. Bei Δ^4 -3-Keto-steroiden bestimmt die Konfiguration an C-10 das Vorzeichen des Cotton-Effekts, wobei für die K-Banden bei 10 β -Steroiden positive¹¹⁾, bei 10 α -Steroiden negative¹²⁾ $\Delta\epsilon$ -Werte gemessen wurden. Da nun im vorliegenden Fall die $\Delta\epsilon$ -Werte (240 m μ , $\Delta\epsilon = +4.6$; 210 m μ , $\Delta\epsilon = +4.0$) positiv sind, ist damit auch die Konfiguration an C-10 eindeutig im Sinne von Formel **12** geklärt.

Die hier dargestellten 16-Keto-steroiden ermöglichen die Ergänzung einer von *Bhacca* und *Williams*⁵⁾ aufgestellten NMR-Tabelle, die auf Arbeiten von *Shoolery*¹³⁾ und von *Zürcher*¹⁴⁾ basiert. Danach werden die Lagen der 18- und 19-Methylsignale der Steroide in Abhängigkeit von der Verknüpfung der Ringe A und B sowie C und D, wie auch in Abhängigkeit von den Substituenten in charakteristischer Weise beeinflusst, und zwar trägt jeder Substituent ein additives Inkrement bei. Diese so berechenbaren Werte für die Lage der Methylsignale sind von großem Wert, insbesondere für die Bestimmung der Konfiguration an C-5 bzw. C-14.

Der Einfluß einer 16-Carbonylgruppe wurde bisher noch nicht untersucht. Aus den in der Tabelle aufgeführten berechneten und gemessenen Werten ergibt sich,

¹¹⁾ *L. Velluz, M. Legrand und R. Viennet*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **261**, 1687 (1965).

¹²⁾ Unveröffentl. Privatmitteil. von Herrn Dozent Dr. *G. Sntzke*, Org.-chem. Inst. d. Universität Bonn.

¹³⁾ *J. N. Shoolery und M. T. Rogers*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5121 (1951).

¹⁴⁾ ^{14a)} *R. F. Zürcher*, Helv. chim. Acta **44**, 1380 (1961); ^{14b)} **46**, 2054 (1963); ^{14c)} *A. J. Cohen und S. Rock*, Steroids **3**, 243 (1964).

daß durch eine 16-Carbonylgruppe das Signal für 18-Methyl um 12.0 Hz, für 19-Methyl um 1.5 Hz nach niedrigerem Feld verschoben wird. Bei Anwendung dieser Inkremente auf den Fall des 5 α -Androstanons-(16) (3) ergeben sich die folgenden berechneten Werte für die 5 α - bzw. 5 β -Konfiguration, denen zum Vergleich die experimentell gefundenen beigelegt sind. Damit ist die 5 α -Konfiguration für diese Verbindung gesichert.

Lage der NMR-Methylsignale, gegen Tetramethylsilan = 0 Hz nach niedrigerem Feld verschoben:

C-18: 5 α : Ber. 53.5 Hz Gef. 53.0 Hz
5 β : Ber. 53.5 Hz

C-19: 5 α : Ber. 49.0 Hz Gef. 50.0 Hz
5 β : Ber. 56.5 Hz

Verschiebung der NMR-Methylsignale gegenüber TMS = 0 Hz nach niedrigerem Feld

| Substanz | Ber. C-19 *) | Gef. | Δ | Ber. C-18 *) | Gef. | Δ |
|--|--------------|-------|----------|--------------|-------|----------|
| $\Delta^{3,5}$ -Androstadienon-(16) (2) | 59 Hz | 60 Hz | 1 Hz | 45 Hz | 56 Hz | 11 Hz |
| 3 β -Hydroxy- Δ^5 -androsenon-(16) (4) | 62 | 64 | 2 | 44 | 57 | 13 |
| 5 α -Androstanon-(16) (3) | 47.5 | 49 | 1.5 | 41.5 | 53 | 11.5 |
| 19 β -Nor- Δ^4 -androstendion-(3.16) (12) | — | — | — | 46 | 58 | 12 |
| Mittelwerte für Δ : | | | 1.5 Hz | | | 12.0 Hz |

*) Berechnet ohne 16-CO-Inkrement.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Fa. E. Merck AG, Darmstadt, danken wir für die Unterstützung der Arbeit, Fräulein G. Manke für experimentelle Mithilfe. Herrn Dr. G. Snatzke, Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, sind wir für die Aufnahme und Diskussion der CD-Kurven sehr zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

$\Delta^{3,5}$ -Androstadienon-(16) (2): 6.9 g 3 β .17 β -Dihydroxy- Δ^5 -androsenon-(16) (1)¹⁾ wurden in 250 ccm Äthanol mit 7 g amalgamiertem Zink und 70 ccm konz. Salzsäure 45 Min. unter Rückfluß gekocht, dann mit weiteren 50 ccm konz. Salzsäure versetzt und nochmals 35 Min. gekocht, wobei das Zn in Lösung ging. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in 5 l Wasser eingerührt, wobei eine schmierige Substanz ausfiel. Es wurde daher mit CHCl₃ erschöpfend extrahiert; die vereinigten CHCl₃-Extrakte wurden zuerst mit gesätt. NaHCO₃-Lösung, dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 6.7 g hellgelbes Öl zurück. Durch präp. Schichtchromatographie an SiO₂ (Merck, Laufmittel CHCl₃) konnten 5.0 g (82%) einer farblosen, schmierig-kristallinen Substanz gewonnen werden, die sich weder durch Sublimation noch durch Umkristallisieren weiter reinigen ließ.

5 α -Androstanon-(16) (3): 0.4 g 2 wurden in 50 ccm Äthanol in Gegenwart von 0.1 g 10proz. Pd/C (Merck) hydriert. Nach Aufnahme von 2 Moläquiv. H₂ wurde der Katalysator abfil-

triert und die Lösung eingedampft: 0.4 g farbl. Öl, das durch präp. Schichtchromatographie an SiO_2 (Merck, Laufmittel $\text{CHCl}_3/5\%$ Aceton) gereinigt wurde. Ausb. 0.36 g (90%) vom Schmp. 107–108° (Methanol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$ (274.4) Ber. C 83.15 H 11.02 Gef. C 83.20 H 10.79

Darstellung der Verbindungen 6–10 erfolgte analog 1.c.6,7).

5 α -Chlor-6 β -hydroxy-3 β -acetoxy-androstanon-(16) (6): Ausb. 67%, Schmp. 192–194° (Methylenchlorid/Petroläther).

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClO}_4$ (382.9) Ber. C 65.87 H 8.16 Gef. C 66.00 H 8.03

5 α -Chlor-3 β -acetoxy-6 β .19-epoxy-androstanon-(16) (7): Ausb. 39%, Schmp. 186–187° (Methanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClO}_4$ (380.9) Ber. C 66.22 H 7.67 Gef. C 66.39 H 7.73

5 α -Chlor-6 β .19-epoxy-androstandion-(3.16) (8): Ausb. 95%, Schmp. 209–211° (Methanol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClO}_3$ (336.9) Ber. C 67.74 H 7.48 Gef. C 67.92 H 7.53

6 β .19-Epoxy- Δ^4 -androstendion-(3.16) (9): Ausb. 66%, Schmp. 209–211° (Methanol/Wasser).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 Gef. C 75.87 H 7.93

19-Hydroxy- Δ^4 -androstendion-(3.16) (10): Ausb. 95%, Schmp. 202–203° (Aceton).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (302.4) Ber. C 75.46 H 8.67 Gef. C 75.45 H 8.61

3-Pyrrolidino-19-nor- $\Delta^{3,5}$ -androstadienon-(16) (11): 0.3 g 10 in 5 ccm Methanol wurden mit 0.3 ccm Pyrrolidin zum Sieden erhitzt; dabei schied sich das Enamin innerhalb 1 Min. in krist. Form aus. Nach Absaugen (Eiskühlung) und Waschen mit eiskaltem Methanol verblieben 0.18 g (60%), Schmp. 214–216° (Zers.). Auf eine Analyse wurde wegen der Unbeständigkeit der Substanz verzichtet.

19 β -Nor- Δ^4 -androstendion-(3.16) (12): 0.12 g 11 wurden mit 20 ccm Natriumacetatlösung (40proz.), 8 ccm Eisessig und 50 ccm Methanol 4 Stdn. unter N_2 und Rückfluß gekocht. Danach wurde mit 2*n* HCl angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden wie üblich gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren verblieben 0.10 g (100%) vom Schmp. 137–139° (Methanol/Wasser).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (272.4) Ber. C 79.37 H 8.88 Gef. C 79.27 H 8.90

[222/68]