

Helmut Hofmeister, Gerhard Schulz und Rudolf Wiechert

Selektive Dreiringöffnungen an 1 α .2 α ;6 β .7 β -Dimethylensteroiden

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 16. Januar 1969)

Durch Jodwasserstoffsäure wird in 4-Chlor-1 α .2 α ;6 β .7 β -dimethylen- Δ^4 -3-keto-steroiden **1** fast nur der 6 β .7 β -Cyclopropanring unter Bildung der 7 β -Jodmethyl-Verbindungen **2** geöffnet, die durch Eliminierung des Jods in die 7 β -Methyl-steroiden **5** übergeführt werden können. Zink in Eisessig spaltet bei **1** neben der selektiven Öffnung des 6 β .7 β -Dreiringes auch das Chlor in 4-Stellung ab, wobei die 7 β -Methyl-steroiden **6** entstehen.

Halogenwasserstoffsäuren öffnen in 1 α .2 α -Methylen-3-keto-steroiden¹⁾ sowie in 1 α .2 α -Methylen- $\Delta^{4.6}$ -3-keto-Verbindungen¹⁾ und in 4-Chlor-1 α .2 α -methylen- $\Delta^{4.6}$ -3-Ketonen²⁾ den 1 α .2 α -Cyclopropanring zu den entsprechenden 1 α -Halogenmethyl-Verbindungen.

In Fortsetzung dieser Arbeiten war es nun von Interesse, zu untersuchen, unter welchen Reaktionsbedingungen die beiden Cyclopropanringe in 4-Chlor-1 α .2 α ;6 β .7 β -dimethylen- Δ^4 -3-keto-steroiden³⁾ mit Jodwasserstoffsäure geöffnet werden. Weiterhin sollte untersucht werden, welche Verbindungen bei der reduktiven Dreiringöffnung mit Zink in Essigsäure⁴⁾ aus den 4-Chlor-1 α .2 α ;6 β .7 β -dimethylen- Δ^4 -3-Ketonen gebildet werden.

Setzt man die Dimethylene **1** mit Kaliumjodid in konz. Ameisensäure bei Temperaturen zwischen 20 und 30° um, so wird überraschend fast nur der 6 β .7 β -Cyclopropanring aufgespalten. Es entstehen die 4-Chlor-7 β -jodmethyl-1 α .2 α -methylen-3-keto-Verbindungen **2**. Daneben bilden sich in geringer Menge aber auch die Bis-jodmethyl-Verbindungen **3**.

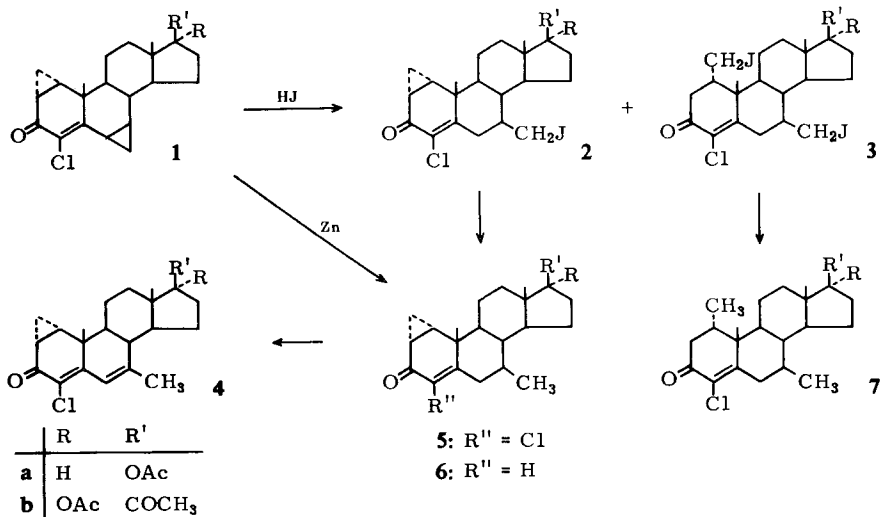
Aus den 7 β -Jodmethyl-Verbindungen **2** bzw. der 1 α .7 β -Bis-jodmethyl-Verbindung **3a** lassen sich durch reduktive Eliminierung des Halogens mit Raney-Nickel¹⁾ in Äthanol oder Tetrahydrofuran die 7 β -Methyl-steroiden **5** bzw. die 1 α .7 β -Dimethyl-Verbindung **7a** erhalten.

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

2) Schering AG, unveröffentlichte Versuche.

3) R. Wiechert, H. Hofmeister und G. Schulz, Chem. Ber. **101**, 935 (1968).

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



Durch Allylbromierung mit *N*-Brom-succinimid und anschließende Bromwasserstoffabspaltung können die Verbindungen **5** in die $\Delta^{4,6}$ -Steroide **4** übergeführt werden.

Das Vorhandensein des $1\alpha,2\alpha$ -Cyclopropanringes in den Verbindungen **5** wird durch die Dreiring-CH₂-Banden bei 6090–6100 und 4510/cm bestätigt.

Daß in **2** die Jodmethylgruppe in 7-Stellung steht und β -Konfiguration hat, ergibt sich aus dem NMR-Spektrum (Tab.). Die Signale der beiden H-Atome am C-6 bilden den AB-Teil eines ABX-Systems ($\delta_A = 2.93$ ppm; $\delta_B = 2.48$ ppm; $J_{AB} = -16$ Hz; $J_{AX} = 4.65$ Hz und $J_{BX} = 12.35$ Hz). Das Signal bei tieferer Feldstärke kann dem äquatorialen H-Atom am C-6 zugeordnet werden, da dieses durch das benachbarte 4-Chloratom besonders stark entschirmt wird. Die Kopplungskonstante J_{BX} besitzt einen Wert, der charakteristisch ist für eine Kopplung zwischen 1,2-*trans*-diaxialen H-Atomen. Daraus kann man schließen, daß die Jodmethylgruppe am C-7 äquatorial angeordnet sein muß.

Die getroffene Konfigurationszuordnung konnte auf chemischen Wege erhärtet werden: Die 7-Jodmethyl-Verbindung **2a** läßt sich im alkalischen Medium durch Ringschlußreaktion wieder in die Ausgangsverbindung **1a** überführen.

Die Öffnung des $1\alpha,2\alpha$ -Cyclopropanringes in den Verbindungen **2** bzw. **5** mit Jodwasserstoffsäure in Ameisen- oder Essigsäure ist sehr erschwert. Sie setzt erst bei Temperaturen oberhalb von 80° ein. Dabei ist bemerkenswert, daß unter diesen Reaktionsbedingungen teilweise auch das Chlor in 4-Stellung abgespalten wird, so daß man z. B. aus **2** ein Gemisch aus **3** und der entsprechenden in 4-Stellung unsubstituierten Verbindung erhält.

Bei der Reaktion der 4-Chlor- $1\alpha,2\alpha;6\beta,7\beta$ -dimethylen- Δ^4 -3-keto-steroiden mit Zink in Eisessig bei 120° bleibt ebenfalls der $1\alpha,2\alpha$ -Dreiring erhalten. Es wird hierbei die $6\beta,7\beta$ -Methylengruppe wiederum stereospezifisch zur 7β -Methylgruppe geöffnet und das Chlor am C-4 reaktiv abgespalten, so daß auf diesem Wege die enthalogenierten 7β -Methyl-Verbindungen **6** erhalten werden können.

Chemische Verschiebungen der 7-Jodmethyl- und 7-Methyl-steroiden (δ in ppm)

| Steroid | δ 18-CH ₃ | δ 19-CH ₃ | δ 7-CH ₃ | Signale besonderer Protonen (J in Hz) |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 2a | 0.93 | 1.35 | | δ 6 α -H dd 2.93 (-16 u. 4.65) δ 6 β -H dd 2.48 (-16 u. 12.35); δ 7 β -CH ₂ J AB-Teil eines ABX-Systems δ_A 3.64; δ_B 3.40 $(J_{AB} = 10.5;$ $J_{AX} = 3.75;$ $J_{BX} = 2.25).$ |
| 2b | 0.78 | 1.35 | | |
| 5a | 0.87 | 1.32 | m \sim 1.10 | δ 6 α -H dd 3.05 (15 u. 2) |
| 5b | 0.72 | 1.32 | m \sim 1.10 | δ 6 α -H \sim 3.10 (überlagert) |
| 7a | 0.87 | 1.32 | m \sim 1.10 | δ 1 α -CH ₃ d 0.93 δ 6 α -H \sim 3.10 (überlagert) |
| 4a | 0.95 | 1.23 | d 1.98 ($J = 1$) | δ 6-H m 6.50 $W_{1/2} = 5$ |
| 4b | 0.77 | 1.22 | 2.00 | δ 6-H m 6.50 $W_{1/2} = 5$ |
| 6a | 0.87 | 1.30 | m \sim 1.03 | δ 4-H 5.5 $W_{1/2} = 3$ |
| 6b | 0.70 | 1.28 | m \sim 1.03 | δ 4-H 5.5 $W_{1/2} = 3$ |
| 7 β -Methyl- testosteron | | | 1.03 | |
| 7 α -Methyl- testosteron | | | d 0.77 | |

Die Aufspaltungen (hinter den δ -Werten) und die Halbwertsbreite ($W_{1/2}$) sind in Hz angegeben.

Die äquatoriale Stellung der 7-Methylgruppe in **6** läßt sich durch Vergleich des NMR-Spektrums von **6a** mit dem des 7 β -Methyl-testosterons⁵⁾ nachweisen. In beiden Verbindungen kann das Signal bei 1.03 ppm der 7 β -Methylgruppe zugeordnet werden. Das Resonanzsignal einer 7 α -Methylgruppe dagegen würde bei höherer Feldstärke erscheinen, wie der δ -Wert von 0.77 ppm im 7 α -Methyl-testosteron⁵⁾ zeigt.

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

⁵⁾ C. Djerassi, O. Halpern, V. Halpern und B. Riniker, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4001 (1958).

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden in Methanol, die $[\alpha]_D$ -Werte in Chloroform gemessen. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte in CDCl_3 mit einem Varian A-60-Gerät. Als interner Standard diente Tetramethylsilan. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert.

Chromatographiert wurde an der 50 bis 100fachen Menge Kieselgel mit einem linearen Aceton-Pentan- bzw. Äther-Pentan-Gradienten.

4-Chlor-17 β -acetoxy-7 β -jodmethyl-1 α .2 α -metylen- Δ^4 -androstenon-(3) (2a): 10.0 g *4-Chlor-17 β -acetoxy-1 α .2 α ;6 β .7 β -dimethylen- Δ^4 -androstenon-(3) (1a)*³⁾ werden in 190 ccm konz. Ameisensäure mit 40 g *KJ* bei 30° unter Einleiten von Stickstoff 4 Stdn. gerührt. Die Lösung wird dann in Eiswasser gegossen. Das ausgefallene Produkt saugt man ab, nimmt es in Metylenchlorid auf und wäscht nacheinander mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und Wasser. Nach dem Chromatographieren mit 60–80% Äther/Pentan werden 12.2 g (92%) **2a** vom Schmp. 99–101° (Aceton/Hexan) erhalten. $[\alpha]_D^{25}$: +114° ($c = 1.08$). — UV: $\epsilon_{256} = 12200$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClJO}_3$ (516.8) Ber. C 53.45 H 5.85 Cl 6.86 J 24.55 O 9.29
Gef. C 52.86 H 6.10 Cl 6.62 J 24.35 O 10.10

4-Chlor-17-acetoxy-7 β -jodmethyl-1 α .2 α -metylen- Δ^4 -pregnendion-(3.20) (2b): 500 mg *4-Chlor-17-acetoxy-1 α .2 α ;6 β .7 β -dimethylen- Δ^4 -pregnendion-(3.20) (1b)*³⁾ werden mit 2.5 g *KJ* in 13 ccm konz. Ameisensäure bei 30° analog **1a** umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Diisopropyläther/Metylenchlorid Ausb. 390 mg (60%) **2b**; Schmp. 210/211–212° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: 91.5° ($c = 0.5$). — UV: $\epsilon_{255} = 12600$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClJO}_4$ (558.9) Ber. C 53.73 H 5.77 Cl 6.34 J 22.72 O 11.45
Gef. C 53.09 H 5.85 Cl 6.68 J 23.51 O 11.39

Rückverwandlung von 2a in 1a: 250 mg *4-Chlor-17 β -acetoxy-7 β -jodmethyl-1 α .2 α -metylen- Δ^4 -androstenon-(3) (2a)* werden in 25 ccm Methanol mit 130 mg *KOH* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, der Rückstand in Metylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird in *Pyridin* mit *Acetanhydrid* nachacetyliert und nach Aufarbeitung über Eiswasserfällung aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausb. 140 mg (75%) **1a** vom Schmp. 188–189°. NMR-, UV- und IR-Spektren stimmen mit der beschriebenen Verbindung **1a**³⁾ überein.

4-Chlor-17 β -acetoxy-7 β -methyl-1 α .2 α -metylen- Δ^4 -androstenon-(3) (5a): 12.2 g *4-Chlor-17 β -acetoxy-7 β -jodmethyl-1 α .2 α -metylen- Δ^4 -androstenon-(3) (2a)* werden in 1.2 l Äthanol mit 34 g *Raney-Nickel* unter Einleiten von Stickstoff bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 7.0 g (76%) **5a**. Schmp. 206.5/207–208° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25}$: +206° ($c = 1.00$). — UV: $\epsilon_{256} = 11300$. — Nah-IR (CHCl_3): Dreiring- CH_2 : 6090, 4510/cm.

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClO}_3$ (390.9) Ber. C 70.65 H 7.99 Cl 9.07 O 12.27
Gef. C 70.26 H 8.14 Cl 8.98 O 12.43

4-Chlor-17-acetoxy-7 β -methyl-1 α .2 α -metylen- Δ^4 -pregnendion-(3.20) (5b): 2.6 g *4-Chlor-17-acetoxy-7 β -jodmethyl-1 α .2 α -metylen- Δ^4 -pregnendion-(3.20) (2b)* werden in 170 ccm Äthanol mit 6 g *Raney-Nickel* innerhalb von 4 Stdn., wie bei **5a** beschrieben, enthalogeniert. Durch Chromatographieren mit 15–21% Aceton/Pentan erhält man 1.35 g (67%) **5b** vom Schmp. 225/227–228° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25}$: +165° ($c = 0.5$). — UV: $\epsilon_{256} = 11200$. — Nah-IR (CHCl_3): Dreiring- CH_2 : 6100, 4510/cm.

$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClO}_4$ (433.0) Ber. C 69.35 H 7.68 Cl 8.19 O 14.78
Gef. C 69.18 H 7.99 Cl 8.40 O 14.74

4-Chlor-17 β -acetoxy-1 α .7 β -dimethyl- Δ^4 -androstenon-(3) (**7a**): 3.5 g 4-Chlor-17 β -acetoxy-1 α .2 α ;6 β .7 β -dimethylen- Δ^4 -androstenon-(3) (**1a**) werden analog wie bei **2a** mit 13.5 g KJ in 65 ccm konz. Ameisensäure gerührt. Das erhaltene Gemisch aus **2a** und **3a** wird, wie bei **5a** beschrieben, mit 10 g Raney-Nickel in 600 ccm Äthanol zu **5a** und **7a** umgesetzt. Aus diesem Gemisch werden durch Chromatographie mit 32–38% Äther/Pentan 88 mg (2.5%) **7a** vom Schmp. 166/167–168.5° (Diisopropyläther) erhalten. (Mit 42–52% Äther/Pentan wird **5a** eluiert.) $[\alpha]_D^{25}$: +100° ($c = 1$). – UV: $\epsilon_{259} = 12800$.

C₂₃H₃₃ClO₃ (392.9) Ber. C 19.02 O 12.21 Gef. Cl 8.85 O 12.51

4-Chlor-17 β -acetoxy-7-methyl-1 α .2 α -methylene- Δ^4 .6-androstadienon-(3) (**4a**): Für die Allylbromierung läßt man 15.5 g 4-Chlor-17 β -acetoxy-7 β -methyl-1 α .2 α -methylene- Δ^4 -androstenon-(3) (**5a**) in 700 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff mit 7 g *N*-Brom-succinimid und 700 mg Dibenzoylperoxid bei 80° reagieren. Nach beendeter Reaktion saugt man vom Succinimid ab und wäscht das Filtrat nacheinander mit Na₂S₂O₃-Lösung und Wasser. Das erhaltene rohe 4-Chlor-6-brom-17 β -acetoxy-7 β -methyl-1 α .2 α -methylene- Δ^4 -androstenon-(3) wird zur Enthalogenieierung in 190 ccm Dimethylformamid mit 3.9 g LiBr und 8.4 g Li₂CO₃ 17 Stdn. bei 100° unter Einleiten von Stickstoff erhitzt. Nach Eiswasserfällung wird das Produkt abgesaugt, mehrfach mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Chromatographie mit 12–15% Aceton/Pentan ergibt 8.9 g (58%) **4a** vom Schmp. 212/213–214° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25}$: +260° ($c = 1.00$). – UV: $\epsilon_{217} = 6080$, $\epsilon_{307} = 20800$.

C₂₃H₂₉ClO₃ (388.9) Ber. C 71.03 H 7.52 Cl 9.11 O 12.34
Gef. C 70.70 H 7.68 Cl 9.10 O 12.30

4-Chlor-17-acetoxy-7-methyl-1 α .2 α -methylene- Δ^4 .6-pregnadiendion-(3.20) (**4b**): 15.8 g 4-Chlor-17-acetoxy-7 β -methyl-1 α .2 α -methylene- Δ^4 -pregnendion-(3.20) (**5b**) werden, wie bei **4a** beschrieben, mit 8 g *N*-Brom-succinimid und 800 mg Dibenzoylperoxid in 600 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff in 6-Stellung bromiert. Das rohe 4-Chlor-6-brom-17-acetoxy-7 β -methyl-1 α .2 α -methylene- Δ^4 -pregnendion-(3.20) wird zur Enthalogenieierung mit 8.6 g CaCO₃ und 4.5 g LiBr in 160 ccm Dimethylformamid 17 Stdn. bei 100° gerührt. Beim Chromatographieren mit 15–21% Aceton/Pentan werden 9.4 g (60%) **4b** vom Schmp. 214/215–216° (Aceton/Hexan) eluiert. $[\alpha]_D^{25}$: +204° ($c = 0.5$). – UV: $\epsilon_{218} = 6320$, $\epsilon_{308} = 20100$.

C₂₅H₃₁ClO₄ (430.9) Ber. C 69.69 H 7.25 Cl 8.23 O 14.85
Gef. C 69.75 H 7.29 Cl 8.50 O 14.72

17 β -Acetoxy-7 β -methyl-1 α .2 α -methylene- Δ^4 -androstenon-(3) (**6a**): 11 g 4-Chlor-17 β -acetoxy-1 α .2 α ;6 β .7 β -dimethylen- Δ^4 -androstenon-(3) (**1a**)³ werden in 220 ccm Eisessig mit 16 g Zinkstaub 2 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Dann filtriert man das überschüss. Zink ab und gibt das Filtrat in Eiswasser. Das Produkt wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Chromatographieren mit 50–65% Äther/Pentan werden 5.5 g (54%) **6a** vom Schmp. 158/158.5–159.5° (Aceton/Hexan) erhalten. $[\alpha]_D^{25}$: +240° ($c = 0.5$). – UV: $\epsilon_{241} = 14800$. – Nah-IR (CHCl₃): Dreiring-CH₂: 6090, 4510/cm.

C₂₃H₃₂O₃ (356.5) Ber. C 77.49 H 9.05 O 13.47 Gef. C 77.25 H 9.16 O 13.58

17-Acetoxy-7 β -methyl-1 α .2 α -methylene- Δ^4 -pregnendion-(3.20) (**6b**): 10 g 4-Chlor-17-acetoxy-1 α .2 α ;6 β .7 β -dimethylen- Δ^4 -pregnendion-(3.20) (**1b**)³ werden, wie bei **6a** beschrieben, mit 16 g Zinkstaub in 200 ccm Eisessig 3 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Die Chromatographie mit 15–21% Aceton/Pentan ergibt 6.2 g (67%) **6b** vom Schmp. 193/194–195° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25}$: +192°. – UV: $\epsilon_{240} = 14800$. – Nah-IR (CHCl₃): Dreiring-CH₂: 6090, 4510/cm.

C₂₅H₃₄O₄ (398.5) Ber. C 75.35 H 8.59 O 16.06 Gef. C 74.85 H 8.59 O 16.39