

15 α ,16 α -Methylenetestosteron

Rudolf Wiechert*, Dieter Bittler und Georg-A. Hoyer

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin und Bergkamen,
D-1000 Berlin 65, Müllerstr. 170–172

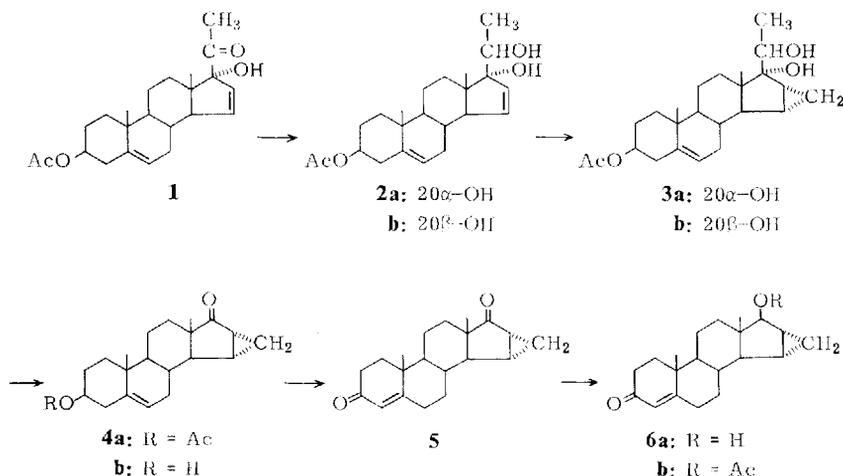
Eingegangen am 16. November 1972

Ausgehend von 3 β -Acetoxy-17-hydroxy-5,15-pregnadien-20-on (**1**) wird in sechs Stufen das 15 α ,16 α -Methylenetestosteron (**6a**) dargestellt, dessen Struktur durch spektroskopische Untersuchungen bewiesen wird.

15 α ,16 α -Methylenetestosterone

Starting with 3 β -acetoxy-17-hydroxy-5,15-pregnadien-20-one (**1**), a six-step synthesis of 15 α ,16 α -methylene testosterone (**6a**) is described. The structure of **6a** is elucidated by spectroscopical data.

15 β ,16 β -Methylensteroiden der Androstan-^{1,2)} und Pregnan-Reihe^{3,4)} zeigten in Tierversuchen interessante myotrope, androgene, progestative und antiproliferative Wirkungen.



¹⁾ O. Schmidt, K. Prezewowsky, G. Schulz und R. Wiechert, Chem. Ber. **101**, 939 (1968).

²⁾ Schering AG (Erf. R. Wiechert und F. Neumann), US-Pat. 3 525 757 (1970) [C. A. **72**, 67204 z].

³⁾ Hoffmann LaRoche Inc. (Erf. A. Fürst, D. Kägi, P. Müller und M. Müller), US-Pat. 3 676 467 (1972); Hoffmann LaRoche Inc. (Erf. A. Fürst, D. Kägi, P. Müller und M. Müller), Deutsche Offenlegungsschrift 1920145 (1969) [C. A. **72**, 101007 z].

⁴⁾ Hoffmann La Roche Inc. (Erf. A. Fürst, M. Müller, P. Müller, J. Arno, E. Becker), Deutsche Offenlegungsschrift 2061 183 (1971) [C. A. **75**, 141060 c].

Deswegen erschien uns die Darstellung von 15 α ,16 α -Methylensteroiden erstrebenswert. Als erstes Ergebnis dieser Bemühungen wird in dieser Arbeit über die Synthese des 15 α ,16 α -Methylenstestosterons berichtet.

Das 3 β -Acetoxy-17-hydroxy-5,15-pregnadien-20-on (**1**)⁵ sollte durch Simmons-Smith-Methylierung⁶ in 15,16-Stellung von der Molekülrückseite angegriffen werden. Das Ergebnis der Behandlung mit Zink/Kupfer und Methylenjodid ist jedoch nicht das erwartete zur 17 α -Hydroxygruppe *cis*-ständige 15,16-Methylenadditionsprodukt von **1**, sondern die Bildung einer Vielzahl nicht näher untersuchter Umlagerungs- und Zersetzungsprodukte.

Erst nach Reduktion des 20-Ketons **1** mit Lithium-tri-*tert*-butoxyalanat zum 20-Isomeren-Gemisch **2** gelang dessen Methylierung zu **3** mit 75% Ausbeute. Die Pregnansenitenkette in **3** wird mit Perjodsäure in Dioxan zum 15 α ,16 α -Methylen-17-keton **4a** abgebaut. Zur Überführung in die Testosteronderivate **6** wird das 3-Acetat **4a** mit Kaliumcarbonat in wäßrigem Methanol zu **4b** verseift und dieses nach Oppenauer zum Dion **5** oxidiert. Das Dion wird mit Lithium-tri-*tert*-butoxyalanat reduziert. Das erhaltene Gemisch, bestehend aus **6a** und dessen 3,17-Diolen, wird mit Dichlordicyanbenzochinon behandelt und einheitliches **6a** isoliert.

Die angegebene α -Stellung der 15,16-Methylengruppe der Steroide **3**–**6** muß zunächst aus der dirigierenden Wirkung der 17 α -Hydroxygruppe angenommen werden^{7–9}). Strukturbeweisend sind jedoch physikalische Untersuchungen.

Das Vorhandensein eines Cyclopropanringes folgt aus den für ein Cyclopropylketon charakteristischen Banden im nahen IR-Bereich (6140 und 4520 cm⁻¹) für **4a** und **5**¹), ferner daraus, daß die Absorption der 17-Carbonylgruppe bei **5** durch den benach-

Tab. NMR-Daten von 15,16-Methylenandrostanen (δ in ppm, TMS interner Standard^{a)})

Verb.	19-H	18-H	$\Delta \delta$ 19-H ^{b)}	$\Delta \delta$ 18-H ^{b)}	17-H	15,16-Methylen
4a	1.08 s	1.15 s	+0.02	+0.25	---	0.88 m (12)
5	1.24 s	1.18 s	+0.01	+0.25	---	0.86 m (12)
6a	1.21 s	1.05 s	0	+0.26	3.26 d (2.5)	0.43 m (16)
6b	1.22 s	1.08 s	+0.01	+0.24	4.17 d (2.5)	0.50 m (16)
iso- 5 ^{c)}	1.22 s	1.02 s	-0.01	+0.09	—	d)
iso- 6b ^{c)}	1.20 s	0.88 s	-0.01	+0.04	4.98 d (4.5)	0.38 t (7) ^{e)}

^{a)} Die eingeklammerten Zahlen sind die Kopplungskonstanten *J* in Hz, bei m bedeutet die Hz-Angabe die Halbwertsbreite *W* 1/2.

^{b)} Berechnet mit den Inkrementen von Zürcher¹²⁾ und Tori et al.¹³⁾.

^{c)} Verbindungen mit 15 β ,16 β -Methylengruppe.

^{d)} Nicht erkennbar.

^{e)} Nur 1 Cyclopropanproton.

⁵⁾ J. N. Gardner, T. L. Popper, F. E. Carlon, O. Gnoy und H. L. Herzog, J. Org. Chem. **33**, 3695 (1968).

⁶⁾ H. E. Simmons und R. D. Smith, J. Am. Chem. Soc. **80**, 5323 (1958); **81**, 4256 (1959); E. P. Blanchard und H. E. Simmons, ebenda **86**, 1337 (1964); H. E. Simmons, E. P. Blanchard und R. D. Smith, ebenda **86**, 1347 (1964).

⁷⁾ S. Winstein und J. Sonnenberg, J. Am. Chem. Soc. **83**, 3235 (1961).

⁸⁾ W. G. Dauben und G. H. Berezin, J. Am. Chem. Soc. **85**, 468 (1963).

⁹⁾ W. G. Dauben und A. C. Ashraft, J. Am. Chem. Soc. **85**, 3673 (1963).

barten Dreiring aus ihrer normalen Lage (1735 cm^{-1})¹⁰⁾ nach längeren Wellen (1715 cm^{-1}) verschoben ist¹⁾, aus den richtigen massenspektrometrisch bestimmten Molekülmassen von **5** (m/e 298) und **6b** (m/e 342) sowie aus dem Erscheinen der Protonen der Cyclopropanmethylengruppe als deutlich abgesetztes Multipllett zwischen 0 und 1 ppm in den NMR-Spektren von **4a**, **5**, **6a** und **b** (s. Tab.)¹¹⁾.

Die 15,16-Methylengruppe muß α -ständig sein, wie sich durch Vergleich mit authentischen 15 β ,16 β -Methylenverbindungen ableiten läßt. Die aus den experimentellen NMR-Signalen mit Hilfe der Inkremente von Zürcher¹²⁾ und Tori et al.¹³⁾ berechneten Inkremente $\Delta\delta$ 18-H für die 15,16-Methylengruppe sind in der β -Reihe <0.10 ppm, während sie für **4a**, **5**, **6a** und **b** 0.24–0.26 ppm betragen (s. Tab.). Dieser Unterschied erklärt sich durch die magnetische Anisotropie des Cyclopropanrings¹⁴⁾. In der β -Reihe liegt die 13-Methylgruppe oberhalb des Dreirings und damit im Abschirmungsbereich, während in der α -Reihe die 13-Methylgruppe mehr in der Ebene des Dreirings angeordnet ist und so entschirmt wird.

Die Konfigurationen der 17-Hydroxygruppe in **6a** und der 17-Acetoxygruppe in **6b** folgen aus ihren charakteristischen Signallagen im NMR. Bei den 15 α ,16 α -Methylenverbindungen befindet sich das 17 α -H oberhalb des Dreirings und sollte damit gegenüber den normalen Lagen (17 β -OH δ 3.67, 17 β -OAc δ 4.62 ppm)¹⁵⁾ abgeschirmt werden. In der β -Reihe dagegen befindet sich das 17 α -H mehr in der Ebene des Dreirings und sollte gegenüber der Normallage entschirmt werden. Gerade diese Verhältnisse lassen sich aus der Tab. ablesen und bestätigen die nach der chemischen Synthese getroffenen Strukturzuordnungen.

15 α ,16 α -Methylentestosteron (**6a**) zeigte in Tierversuchen bei subcutaner Applikation und bemerkenswerterweise auch bei oraler Gabe sehr gute androgene Wirkungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen siehe vorstehende Mitteilung¹⁶⁾. Die UV-Spektren in Methanol sind mit dem Beckman DK-1A aufgenommen.

Gemisch aus 3 β -Acetoxy-5,15-pregnadien-17,20 α -diol (2a) und -17,20 β -diol (2b): Eine Lösung von 25.0 g 3 β -Acetoxy-17-hydroxy-5,15-pregnadien-20-on (**1**) in 500 ml Tetrahydrofuran wird mit 25.0 g Lithium-tri-*tert*-butoxyalanat 1 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird in schwefelsaures Eis/Wasser gegossen, mit Methylenechlorid extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Nach Chromatographieren mit 7–14% Aceton/Methylenechlorid und Umkristallisieren aus Methylenechlorid/Diisopropyläther werden 19.8 g (80%) **2a/b** erhalten, Schmp. 168.5–170°.

¹⁰⁾ W. Neudert und H. Röpke, Steroid-Spektrenatlas, S. 290, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1965.

¹¹⁾ H. Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S. 92, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1965.

¹²⁾ R. F. Zürcher, Helv. Chim. Acta **46**, 2054 (1963).

¹³⁾ K. Tori und K. Arno, Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. (Osaka), **14**, 136 (1964) [C. A. **67**, 27508 s (1967)].

¹⁴⁾ C. D. Poulter, R. S. Boikess, J. I. Brauman und S. Winstein, J. Am. Chem. Soc. **94**, 2291 (1972).

¹⁵⁾ N. S. Bhacca und D. H. Williams, Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 84, Holden-Day Inc., San Francisco/London/Amsterdam 1964.

¹⁶⁾ R. Wiechert, M. Maikowski, G.-A. Hoyer und H. Laurent, Chem. Ber. **106**, 882 (1973), vorstehend.

Gemisch aus 3 β -Acetoxy-15 α ,16 α -methylen-5-pregnen-17,20 α -diol (3a) und -17,20 β -diol (3b): Eine Lösung von 19.7 g **2a/b** in 400 ml Äther und 400 ml Äthylenglykol-dimethyläther wird mit 31.7 ml Methylenjodid und 39.5 g Zink/Kupfer 4 h bei Rückflußtemp. gerührt. Dann wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter Ammoniumchloridlösung sowie Wasser gewaschen. Nach Chromatographieren mit 9–14% Aceton/Methylenchlorid und Umkristallisieren aus Diisopropyläther werden 14.5 g (75%) **3a/b** erhalten, Schmp. 182 bis 202°.

C₂₄H₃₆O₄ (388.5) Ber. C 74.19 H 9.34 O 16.47 Gef. C 73.76 H 9.08 O 16.84

3 β -Acetoxy-15 α ,16 α -methylen-5-androsten-17-on (4a): Eine Lösung von 20.0 g **3a/b** in 1 Liter Dioxan wird mit einer Lösung von 43.6 g HJO₄·2H₂O in 900 ml dest. Wasser 4 h bei Raumtemp. gerührt. Man gießt in Wasser, extrahiert mit Methylenchlorid und wäscht die organische Phase mit Wasser. Nach Chromatographieren mit 8–12% Aceton/Pentan und Umkristallisieren aus Diisopropyläther werden 12.0 g (70%) **4a** erhalten, Schmp. 153–154°. — IR: Ester-C=O und 17-C–O 1725, C–O 1240 und 1030 cm⁻¹.

C₂₂H₃₀O₃ (342.5) Ber. C 77.16 H 8.83 O 14.01 Gef. C 76.83 H 9.15 O 13.72

3 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-5-androsten-17-on (4b): Eine Lösung von 8.0 g **4a** in 160 ml Methanol wird mit einer Lösung von 8.0 g Kaliumcarbonat in 16 ml dest. Wasser 1 h zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Eis/Wasser eingerührt, die ausgefallene Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 7.0 g (100%) rohes **4b**.

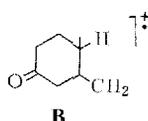
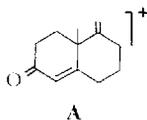
15 α ,16 α -Methylen-4-androsten-3,17-dion (5): Eine Lösung von 7.0 g rohem **4b** in 350 ml Toluol und 14 ml Cyclohexanon wird mit einer Lösung von 1.4 g Aluminiumisopropylat in 10 ml Toluol versetzt. Man erhitzt dann 45 min unter langsamem Abdestillieren, kühlt ab, verdünnt mit Benzol und wäscht mit verd. Schwefelsäure und Wasser. Nach Wasserdampfdestillation und Umkristallisieren aus Diisopropyläther werden 5.5 g (80%) **5** erhalten, Schmp. 191–194°. — UV: ϵ_{239} 16300. — IR: 17-C=O 1715, 3-C=O 1670, C=C 1615 cm⁻¹. — MS: *m/e* 298 (M⁺), 283 (M⁺ – CH₃), 280 (M⁺ – H₂O), 270 (M⁺ – CO), 265 (M⁺ – CH₃–H₂O), 256 (M⁺ – CH₂CO), 255 (M⁺ – CO–CH₃), 229 (M⁺ – C₃H₅CO)¹⁷⁾, 228, 213, 175 (A)¹⁷⁾, 124 (B)¹⁷⁾.

C₂₀H₂₆O₂ (298.4) Ber. C 80.50 H 8.78 O 10.72 Gef. C 80.23 H 9.28 O 10.71

17 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-4-androsten-3-on (6a): Eine Lösung von 5.0 g **5** in 100 ml Tetrahydrofuran wird mit 7.5 g Lithium-*tert*-butoxyalanat versetzt und nach 1 h bei Raumtemp. in schwefelsaures Eis/Wasser eingerührt. Man extrahiert mit Methylenchlorid und wäscht die organische Phase mit Wasser neutral. Es werden 5.0 g eines Gemisches aus **6a** und dem 3,17-Diol erhalten, dessen Lösung in 150 ml Dioxan mit 5.0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon versetzt wird. Man rührt 17 h bei Raumtemp. und fällt in gesättigter NaHCO₃-Lösung. Die nach Chloroformextraktion isolierte Substanz wird mit 15–19% Aceton/Methylenchlorid chromatographiert und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 3.7 g (75%) **6a**, Schmp. 199–201°, [α]_D²⁵: +86°. — UV: ϵ_{240} = 16500. — IR: HO 3440, C=O 1655, C=C 1615 cm⁻¹.

C₂₀H₂₈O₂ (300.4) Ber. C 79.96 H 9.39 O 10.65 Gef. C 79.82 H 9.72 O 10.07

17)



17 β -Acetoxy-15 α ,16 α -methylen-4-androsten-3-on (6b): Eine Lösung von 3.0 g **6a** in 12 ml Pyridin wird mit 6 ml Acetanhydrid 18 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man fällt in Eis/Wasser, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Aus Diisopropyläther 2.9 g **6b** (90%), Schmp. 183.5–185°, $[\alpha]_D^{25}$: +50°. — UV: $\epsilon_{241} = 16800$. — IR: Ester-C=O 1740, 3-C=O 1665, C=C 1610, C—O 1240 und 1050 cm^{-1} . — MS: *m/e* 342 (M^+), 327 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 314 ($\text{M}^+ - \text{CO}$), 300 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}$), 285 (300 — CH_3), 282 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 267 (282 — CH_3), 264 (282 — H_2O), 240 (282 — CH_2CO), 229 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5 - \text{CHOAc}$)¹⁷, 217, 174, 124 (**B**)¹⁷, 43 (CH_3CO).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (342.5) Ber. C 77.16 H 8.83 O 14.02 Gef. C 77.15 H 9.25 O 13.76

[416/72]