

Synthese von 1',2',3',4'-Tetrahydro-17 β -hydroxyandrosta-2,4-dieno[2,3-g]{pyrido[2',3'-d']pyrimidinen}

Hans Pech, Gerhard Bouchon und Eberhard Breitmaier *

Chemisches Institut der Universität Tübingen,
D-7400 Tübingen 1, Auf der Morgenstelle

Eingegangen am 14. Januar 1974

Aus 2-(Hydroxymethylen)- bzw. 2-(Aminomethylen)testosteron und 4-Aminouracilen werden 1',2',3',4'-Tetrahydro-17 β -hydroxyandrosta-2,4-dieno[2,3-g]{pyrido[2',3'-d']pyrimidine} **3a–c** dargestellt und charakterisiert, vor allem mit Hilfe der ¹³C-chemischen Verschiebungen.

Synthesis of 1',2',3',4'-Tetrahydro-17 β -hydroxyandrosta-2,4-dieno[2,3-g]{pyrido[2',3'-d']pyrimidines}

2-(Hydroxymethylene)- and 2-(aminomethylene)testosterone react with 4-aminouracils to yield 1',2',3',4'-tetrahydro-17 β -hydroxyandrosta-2,4-dieno[2,3-g]{pyrido[2',3'-d']pyrimidines} **3a–c** which are characterized, mainly by means of their ¹³C chemical shifts.

Die Cyclokondensation von (β -Hydroxyvinyl)- oder (β -Aminovinyl)carbonylverbindungen mit 4-Aminouracilen führt zu 1,2,3,4-Tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidinen^{1–3}). Dieser Ringschluß läßt sich auch mit im Ring ungesättigten 2-(Hydroxymethylen)-1-cycloalkanonen durchführen, wie diese Arbeit am Beispiel des 2-(Hydroxymethylen)testosterons (**2a**) zeigt, einer Verbindung, die durch Claisen-Kondensation von Testosteron mit Ameisensäure-äthylester nach bekannter Vorschrift⁴) zugänglich ist. Die Reaktion des 2-(Hydroxymethylen)testosterons (**2a**) mit den Uracilderivaten **1a–c** in verd. Essigsäure ergibt in einstufiger Reaktion und Ausbeuten zwischen 50 und 60% 1',2',3',4'-Tetrahydro-17 β -hydroxyandrosta-2,4-dieno[2,3-g]{pyrido[2',3'-d']pyrimidine} (**3a–c**). 2-(Aminomethylen)testosteron (**2b**), das durch Ammonolyse der 2-(Hydroxymethylen)-Verbindung (**2a**) leicht dargestellt werden kann, führt ebenfalls zu diesen bisher nicht bekannten Steroidheterocyclen (**3a–c**).

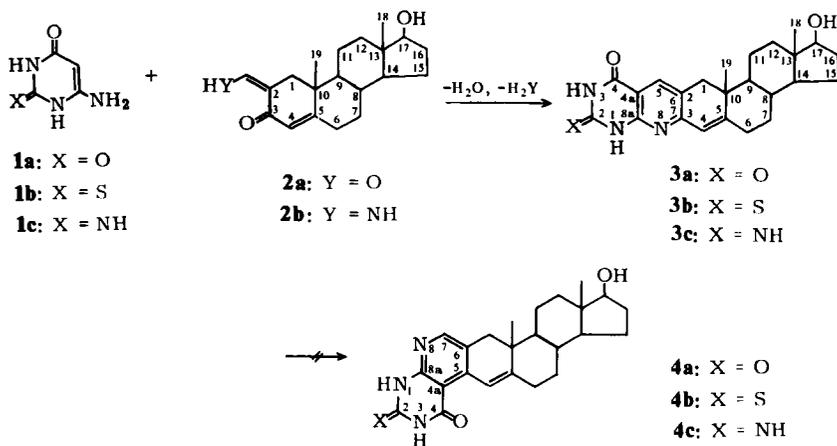
Die Struktur der Steroidheterocyclen **3a–c** konnte mit Hilfe der Daten der Massen-, IR-, UV- und NMR-Spektren (Tab. 1) sichergestellt werden. Die im Prinzip ebenfalls mögliche Bildung der gewinkelt verknüpften isomeren Steroidheterocyclen **4a–c** konnte vor allem anhand der ¹³C-chemischen Verschiebungen (Tab. 2) und der ¹³C-¹H-Kopplungskonstanten der mit Wasserstoff verknüpften Pyridinring-C-Atome

1) J. Wrtilek und H. Junek, Monatsh. Chem. 101, 1130 (1907).

2) E. Stark, Diplomarbeit, Univ. Tübingen 1972; E. Stark und E. Breitmaier, Tetrahedron 29, 2209 (1973).

3) G. Bouchon, H. Pech, E. Stark und E. Breitmaier, Chemiker-Ztg. 97, 509 (1973).

4) F. L. Weisenborn, D. C. Remy und T. L. Jacobs, J. Amer. Chem. Soc. 76, 554 (1954).

Tab. 1. Charakterisierungsdaten der Steroidheterocyclen **3a–c**

Nr.	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	M ⁺ -Peak (Massenspektrum)	charakteristische IR-Absorptionen (KBr-Preßlinge) (cm ⁻¹)	UV-Maxima (Äthanol) λ _{max} (nm)	ε _{max} · 10 ⁻⁴	¹ H-NMR-Proton an C-5 δ (ppm)
3a	60	315 (Zers.)	407 (100%)	3390 (NH) 1700 (CO) 790 (out of plane, Heterocyclus)	253 345	0.58 0.56	7.9 (in [D ₆]DMSO)
3b	50	305 (Zers.)	423 (100%)	3380 (NH) 1680 (CO) 790 (out of plane, Heterocyclus)	272 362	2.6 1.24	7.95 (in [D ₆]DMSO)
3c	55	375 (Zers.)	406 (100%)	3300 (NH) 1650 (CO) 810 (out of plane, Heterocyclus)	271 357	2.22 1.05	8.6 (in CF ₃ CO ₂ H/H ₂ O)

ausgeschlossen werden. So erwartet man aufgrund vieler ¹³C-NMR-Messungen⁵⁾ an substituierten Pyridinen für das in bezug auf den Pyridinstickstoff α-ständige und mit ¹H verknüpfte Kohlenstoffatom C-7 in **4a–c** eine ¹³C-Verschiebung von δ ≈ -150 ppm mit einer ¹³C-¹H-Kopplungskonstanten von J_{CH} ≈ 175 Hz. Die ¹³C-NMR-Spektren der erhaltenen Steroidheterocyclen zeigen jedoch keine Dublettsignale bei etwa -150 ppm. Vielmehr findet man Dubletts bei δ = -133.7 und -134.1 ppm mit ¹³C-¹H-Kopplungskonstanten von J_{CH} = 163.5 und 166 Hz (Tab. 2), wie es einem Pyridinring-CH-Atom in γ-Stellung zum Stickstoff und damit den Strukturen **3a–c** entspricht. Im übrigen lassen sich alle Signale der ¹³C-NMR-Spektren recht zwanglos aufgrund der für Testosteron⁶⁾ und 1,2,3,4-Tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine²⁾ gemessenen und zugeordneten ¹³C-Verschiebungen zuordnen. Besonders gut ist die Übereinstimmung für C-7 bis C-18 des Testosteronskeletts (Tab. 2).

⁵⁾ K.-H. Spohn, H. Pech, E. Stark und J. Häufel, Teile der geplanten Dissertationen, Univ. Tübingen 1974.

⁶⁾ H. J. Reich, M. Jautelat, M. T. Messe, F. J. Weigert und J. D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 7445 (1969).

Tab. 2. ^{13}C -Chemische Verschiebungen des Testosterons und der Steroidheterocyclen **3a**, **b** (δ -Werte in ppm gegen internes Tetramethylsilan in Hexadeuteriodimethylsulfoxid; von der Verbindung **3c** konnte infolge zu geringer Löslichkeit kein ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen werden)

C-Atom-Nr.	Testosteron — δ (ppm)	3a — δ (ppm)	3b — δ (ppm)
Steroidteil	1	35.30	40.55
	2	33.55	107.05
	3	197.55	150.50
	4	123.20	121.40
	5	170.60	157.20
	6	32.05	31.40
	7	31.40	30.50
	8	35.30	35.50
	9	53.60	53.40
	10	38.20	38.70
	11	20.30	21.05
	12	36.35	36.45
	13	42.40	42.50
	14	50.15	50.05
	15	23.00	23.20
	16	29.90	30.00
	17	79.85	79.95
	18	11.10	11.20
	19	16.80	17.50
Heterocyclus	2	151.35	175.35
	4	162.25	161.40
	4a	123.85	125.90
	5	134.10 ($J_{\text{CH}} = 166 \text{ Hz}$)	133.70 ($J_{\text{CH}} = 163.5 \text{ Hz}$)
	6	107.05	109.30
	7	160.45	159.70
	8a	150.50	150.70

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für eine Sachbeihilfe.

Experimenteller Teil

*2-(Hydroxymethylen)testosteron (2a)*⁴⁾: Zu einer Lösung von 10 g Testosteron in 150 ml absol. Benzol und 40 ml Äthylformiat werden unter Eiskühlung und Rühren 5 g Natrium-methylat gegeben. Man läßt langsam auf Raumtemp. erwärmen und einen Tag unter N_2 -Atmosphäre stehen. Das Gemisch wird dann mit 300 ml Eiswasser versetzt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mehrmals ausgeäthert und danach unter Kühlung und Rühren mit halbkonz. Salzsäure auf pH 7 eingestellt. Das ausgefallene freie Enol wird in kalter 5proz. Kalilauge gelöst und die Lösung erneut auf pH 7 gebracht. Das auf diese Weise umgefällte *2-(Hydroxymethylen)testosteron* wird abgesaugt, mit dest. Wasser gewaschen und bei Raumtemp. über P_4O_{10} getrocknet. Gelbe Kristalle; Schmp. 164°C (Zers.); Ausb. 60%.

2-(Aminomethylen)testosteron (2b): In die Lösung von 5 g *2-(Hydroxymethylen)testosteron* in 100 ml Chloroform wird unter Kühlung auf -5°C und Rühren 5 h lang gasförmiges Ammoniak eingeleitet. Der entstandene gelbe feinkristalline Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit wenig eiskaltem Äther gewaschen und im Luftstrom getrocknet. Schmp. 235°C (Zers.); Ausb. 95%.

1',2',3',4'-Tetrahydro-17 β -hydroxyandrosta-2,4-dieno[2,3-g]{pyrido[2',3'-d']pyrimidin}-2',4'-dion (3a), 1',2',3',4'-Tetrahydro-17 β -hydroxy-2'-thioxoandrosta-2,4-dieno[2,3-g]{pyrido[2',3'-d']pyrimidin}-4'-on (3b) und 1',2',3',4'-Tetrahydro-17 β -hydroxy-2'-iminoandrosta-2,4-dieno[2,3-g]{pyrido[2',3'-d']pyrimidin}-4'-on (3c): 0.01 mol des 4-Aminouracils **1a** (X = O), **1b** (X = S) bzw. **1c** (X = NH) werden unter Rühren und Erhitzen in 300 ml eines Gemisches aus Eisessig und Wasser (1:10) gelöst. In die auf etwa 40°C abgekühlte Lösung wird eine gesättigte äthanol. Lösung von 0.01 mol 2-(Hydroxymethylen)testosteron (**2a**) oder 0.01 mol frisch hergestelltem 2-(Aminomethylen)testosteron (**2b**) gegeben. Nach kurzem Erhitzen unter Rückfluß und Rühren kristallisieren die Steroidheterocyclus **3a–c** aus. Die Niederschläge werden nach etwa 10stdg. Erhitzen heiß abfiltriert, mit heißer verd. wäßriger Essigsäure, Methanol und zum Schluß mit Äther gewaschen und aus einem Gemisch aus Dimethylsulfoxid und Aceton umkristallisiert.

3a:	$C_{24}H_{29}N_3O_3$ (407.5)	Ber. C 70.74 H 7.17 N 10.31 Gef. C 70.18 H 7.25 N 10.58
3b:	$C_{24}H_{29}N_3O_2S$ (423.5)	Ber. C 68.07 H 6.90 N 9.92 S 7.56 Gef. C 67.51 H 6.98 N 9.85 S 7.43
3c:	$C_{24}H_{30}N_4O_2$ (406.5)	Ber. C 70.92 H 7.44 N 13.84 Gef. C 70.18 H 7.82 N 13.25

Die Ausbeuten und weitere Charakterisierungsdaten sind in den Tab. 1 und 2 zusammengestellt.

Die 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden, wie in früheren Arbeiten beschrieben⁷⁾, bei 90 bzw. 22.63 MHz registriert. Die verwendeten Lösungsmittel sind in den Tab. 1 und 2 angegeben.

⁷⁾ Siehe z.B.: G. Bouchon, K.-H. Spohn und E. Breitmaier, Chem. Ber. **106**, 1741 (1973).