

## Notiz über Ketale von 4-Chlor-4-androsten-3-onen

VON RUDOLF ZEPTEK, KURT BARNIKOL-OETTLER und INGRID WORCH

### Inhaltsübersicht

Die Bildung der Äthylenketale von 4-Chlor- $\Delta^4$ -3-ketosteroiden verläuft ohne Verschiebung der Doppelbindung  $\Delta^4$ , wie eine Betrachtung der molaren Rotationsdifferenzen und der Ultraviolett-Spektren zeigt. Es wird die Darstellung von 4-Chlor-17 $\alpha$ -methyltestosteron aus 4-Chlortestosteron beschrieben.

Die Verlagerung der Doppelbindung in  $\Delta^4$ -3-Ketosteroiden nach  $\Delta^5$  bei der Bildung von Äthylenketalen wurde zuerst von FERNHOLZ und STAVELY<sup>1)</sup> nachgewiesen. Später wurde gefunden, daß eine Verschiebung dieser Doppelbindung nicht oder nicht vollständig stattfindet, wenn ein geeigneter Katalysator [Oxalsäure<sup>2)</sup> oder p-Toluolsulfosäure, niedrig konzentriert<sup>3)</sup>] für die Darstellung der Äthylenketale verwendet wird, wenn man bestimmte andere spirocyclische Ketale (Thioketale) bildet<sup>4)</sup> oder wenn im  $\Delta^4$ -3-Keton noch eine Doppelbindung  $\Delta^6$  zusätzlich vorhanden ist<sup>5)</sup>.

Im Zuge unserer Untersuchungen wollten wir feststellen, wie sich die Doppelbindung der 4-Chlor- $\Delta^4$ -3-ketosteroide bei der Bildung von Äthylenketalen verhält. Zur Klärung dieser Frage haben wir nach dem Vorgang anderer Autoren<sup>3)6)7)</sup> die Änderung der molekularen Drehwerte herangezogen und daneben die Ultraviolett-Absorption der erhaltenen Ketale untersucht.

Tab. 1 zeigt Beispiele für die Änderung der molekularen Drehwerte gesättigter 3-Ketone beim Übergang in die entsprechenden Äthylenketale. In der Tab. 2 sind Werte für ungesättigte 3-Ketone zusammengestellt.

<sup>1)</sup> E. FERNHOLZ u. H. E. STAVELY, Abstracts of the 102nd Meeting of the American Chemical Society, Atlantic City, N. J., 1941, p. 39 M.

<sup>2)</sup> J. J. BROWN, R. H. LENHARD u. S. BERNSTEIN, *Experientia* **18**, 309 (1962).

<sup>3)</sup> J. W. DEAN u. R. G. CHRISTIANSEN, *J. org. Chemistry* **28**, 2110 (1963).

<sup>4)</sup> H. HAUPTMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 562 (1947).

<sup>5)</sup> G. J. FONKEN, *J. org. Chemistry* **26**, 2549 (1961).

<sup>6)</sup> C. DJERASSI u. M. GORMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3704 (1953).

<sup>7)</sup> H. L. HERZOG, M. A. JEVNIK, M. E. TULLY u. E. B. HERSHBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4425 (1953).

Danach verändert die Ketalisierung den molekularen Drehwert von  $\Delta^5$ -3-Ketosteroiden um etwa  $-95^\circ$ , entsprechend einem Wert von etwa  $-65^\circ$  für gesättigte 3-Ketone. Der Übergang vom  $\Delta^4$ -3-Keton zum  $\Delta^5$ -3-Keton liefert dagegen einen Beitrag von  $-405^\circ$ . Die Veränderung des molekularen Drehwertes bei der Ketalisierung von  $\Delta^4$ -3-Ketosteroiden setzt sich demnach, wenn die Doppelbindung wandert, zusammen aus dem großen Beitrag für die Verschiebung der Doppelbindung und dem vergleichsweise geringen Beitrag für die eigentliche Ketalisierung und beträgt etwa  $-505^\circ$ . Die Tab. 3 vereinigt die Werte unserer 4-Chlor-4-androsten-3-on-Verbindungen mit den Werten, die DEAN und CHRISTIANSEN<sup>3)</sup> bei der Darstellung von  $\Delta^4$ -Äthylenketalen des Testosterons und des Testosteronacetats gefunden haben. In beiden Fällen ist die molare Rotationsdifferenz geringer als im Falle der gesättigten 3-Ketone. Daraus schließen wir, daß die Doppelbindung auch der 4-Chlor-Verbindungen beim Übergang in die entsprechenden Äthylenketale nicht verschoben wird<sup>12)</sup>. Der Unterschied zwischen den molaren Rotationsdifferenzen für die Ketalisierung gesättigter 3-Ketone und  $\Delta^5$ -3-Ketone einerseits und die Darstellung der  $\Delta^4$ -3-Ketale und 4-Chlor- $\Delta^4$ -3-Ketale andererseits entspricht etwa dem Unterschied zwischen dem Wert für die Verschiebung der Doppelbindung  $\Delta^4$  bei 3-Ketonen ( $-405^\circ$ ) und dem Wert für die Verschiebung der isolierten Doppelbindung  $\Delta^4$  nach  $\Delta^5$  ( $-492^\circ$ )<sup>8)</sup>.

Tabelle 1

Verbindung		3-Keton	3-Äthylenketal	$\Delta M_D$
Cholestan-3-on	$[\alpha]_D$	$+42,5^\circ(\text{CHCl}_3)^a$	$+21,6^\circ(\text{CHCl}_3)^b$	$-71^\circ$
	$M_D$	$+164^\circ$	$+93^\circ$	
Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on	$[\alpha]_D$	$+30^\circ(\text{CHCl}_3)^a$	$+8,5^\circ(\text{CHCl}_3)^c$	$-59^\circ$
	$M_D$	$+87^\circ$	$+28^\circ$	
Androstan-3,17-dion	$[\alpha]_D$	$+113,5^\circ(\text{CHCl}_3)^a$	$+81,5^\circ(\text{CHCl}_3)^a$	$-56^\circ$
	$M_D$	$+327^\circ$	$+271^\circ$	
17 $\alpha$ -Methyl-androstan-17 $\beta$ -ol-3-on	$[\alpha]_D$	$+11,3^\circ(\text{CHCl}_3)^d$	$-11^\circ(\text{CHCl}_3)^c$	$-72^\circ$
	$M_D$	$+34^\circ$	$-38^\circ$	

a) J.-P. MATHIEU u. A. PETIT, „Constants Sélectionées, Pouvoir Rotatoire Naturel. I. Stéroïds“, Masson & Cie, Paris 1956.

b) H. J. DAUBEN jr., B. LÖKEN u. H. J. RINGOLD, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1359 (1954).

c) D. D. EVANS, D. E. EVANS, G. S. LEWIS, P. J. PALMER u. D. J. WEYELL, J. chem. Soc. London **1963**, 3578.

d) L. RUZICKA, P. MEISTER u. V. PRELOG, Helv. chim. Acta **30**, 867 (1947).

8) L. F. FIESER u. M. FIESER, „Steroids“, Reinhold Publishing Corporation, New York, N. Y., 1959, p. 178.

Tabelle 2

Verbindung	$\Delta^{14}$ -3-Keton	$\Delta^{15}$ -3-Keton	$\Delta M_D$	$\Delta^{15}$ -3-Äthylenketal	$\Delta M_D$
Cholesten-3-on	$[\alpha]_D$ $M_D$ + 88° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> + 338°	- 8° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> - 31°	- 369°	- 31,4° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> - 135°	- 104° - 473°
Testosteron	$[\alpha]_D$ $M_D$ + 118° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> + 340°	—	—	- 44° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>b)</sup> - 146°	— - 486°
Testosteron-acetat	$[\alpha]_D$ $M_D$ + 96° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>b)</sup> + 317°	- 30,5° (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH) <sup>a)</sup> - 101°	- 418°	- 52,1° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>c)</sup> - 195°	- 94° - 512°
Androsten-3,17-dion	$[\alpha]_D$ $M_D$ + 198° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> + 567°	+ 42° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>d)</sup> + 120°	- 447°	+ 15,4° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>e)</sup> + 51°	- 69° - 516°
17 $\alpha$ -Methyl-testosteron	$[\alpha]_D$ $M_D$ + 84° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> + 254°	- 43° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>f)</sup> - 130°	- 384°	- 71° (CHCl <sub>3</sub> ) - 246°	- 116° - 500°
17-Methylen-androsten-3-on	$[\alpha]_D$ $M_D$ + 131° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>g)</sup> + 373°	—	—	- 55° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>h)</sup> - 181°	— - 554°

<sup>a)</sup> J. P. MATHIEU u. A. PEYR, „Constantes Sélectionées. Pouvoir Rotatoire Naturel. I. Stéroïdes“, Masson & Cie, Paris 1956.

<sup>b)</sup> J. W. DEAN, u. R. G. CHRISTIANSEN, J. org. Chemistry **28**, 2110 (1963).

<sup>c)</sup> R. ANTONUCCI, S. BERNSTEIN, R. LITTELL, K. J. SAX, u. J. H. WILLIAMS, J. org. Chemistry **17**, 1341 (1952).

<sup>d)</sup> C. DJERASSI, R. R. ENGLE, u. A. BOWERS, J. org. Chemistry **21**, 1547 (1956).

<sup>e)</sup> H. J. DAUBEN jr., B. LÖKEN, u. H. J. RINGOLD, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1359 (1954)

<sup>f)</sup> J. IRLAUF, C. DJERASSI, u. H. J. RINGOLD, J. Amer. chem. Soc. **81**, 436 (1959).

<sup>g)</sup> F. SONDEIMER, O. MANCERA, M. URQUIZA, u. G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. **77**, 4145 (1955).

<sup>h)</sup> K. BARNIKOL-OETTNER, R. ZEPPEL, u. K. HELLER, J. prakt. Chem. [4] **27**, 18 (1965).

Tabelle 3

Verbindung		$\Delta^4$ -3-Keton	$\Delta^4$ -3-Äthylenketal	$\Delta M_D$
Testosteron	$[\alpha]_D$	+ 118° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>a</sup>	+ 96,4° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	- 20°
	$M_D$	+ 340°	+ 320°	
Testosteronacetat	$[\alpha]_D$	+ 96° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	+ 80° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	- 17°
	$M_D$	+ 317°	+ 300°	
4-Chlor-testosteron	$[\alpha]_D$	+ 148° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	+ 119° (CH <sub>3</sub> OH)	- 41°
	$M_D$	+ 478°	+ 437°	
4-Chlor-4-androsten-3,17-dion	$[\alpha]_D$	+ 206° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	+ 197° (CHCl <sub>3</sub> )	+ 58°
	$M_D$	+ 661°	+ 719°	
4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-testosteron	$[\alpha]_D$	+ 99° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	+ 86,5° (CH <sub>3</sub> OH)	- 5°
	$M_D$	+ 334°	+ 329°	
4-Chlor-17-methylen-4-androsten-3-on	$[\alpha]_D$	+ 150° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>e</sup>	+ 133° (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>e</sup>	+ 5°
	$M_D$	+ 478°	+ 483°	

<sup>a</sup>) J.-P. MATHIEU u. A. PETIT, „Constants Sélectionées, Pouvoir Rotatoire Naturel. I. Stéroïds“, Masson & Cie, Paris 1956.

<sup>b</sup>) J. W. DEAN u. R. G. CHRISTIANSEN, J. org. Chemistry **28**, 2110 (1963).

<sup>c</sup>) H. J. RINGOLD, E. BATRES u. O. MANCERA, G. ROSENKRANZ, J. org. Chemistry **21**, 1432 (1956).

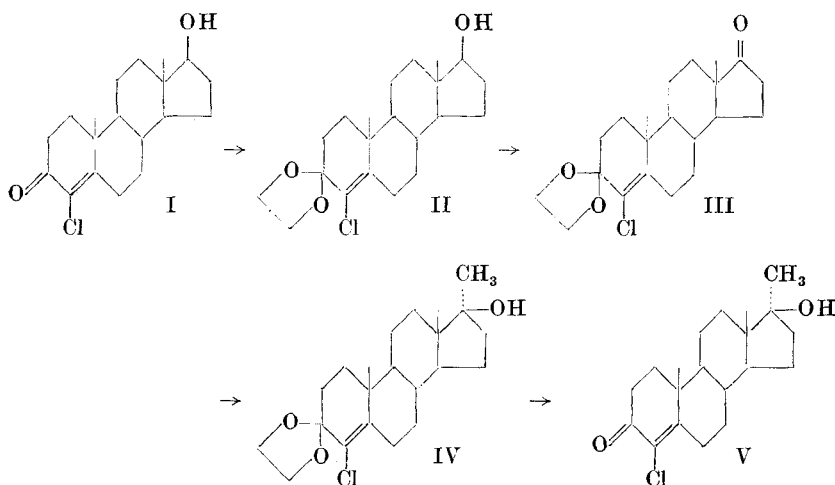
<sup>d</sup>) D. N. KIRK, D. K. PATEL u. V. PETROW, J. chem. Soc. (London) **1956**, 1184.

<sup>e</sup>) K. BARNIKOL-OETTLER, R. ZEPTER u. K. HELLER, J. prakt. Chem. [4] **27**, 18 (1965).

Gestützt wird diese Zuordnung der Doppelbindung in 4-Chlor- $\Delta^4$ -3-dioxolanen durch das Ultraviolett-Spektrum. Die Doppelbindung ist in diesen Verbindungen durch ein Chloratom substituiert. Eine solche Doppelbindung sollte gegenüber einer einfachen Doppelbindung bei längeren Wellenlängen absorbieren. Für die Doppelbindung  $\Delta^5$  oder auch  $\Delta^4$  findet man in der Literatur<sup>9)</sup> je nach Meßtechnik Werte zwischen etwa 190 und 207 m $\mu$ . Wir haben dagegen für die Äthylenketale unserer 4-Chlor-4-androsten-3-one, sofern sie nicht weitere Doppelbindungen im Molekül enthalten, ein Maximum bei 212 m $\mu$  gefunden.

Die in der Tab. 3 aufgeführten Verbindungen, soweit nicht anderenorts beschrieben, wurden über die Reaktionsschritte I–V erhalten:

<sup>9)</sup> L. DORFMAN, Chem. Reviews **53**, 47 (1953); O. H. WHEELER u. J. L. MATEOS, J. org. Chemistry **21**, 1110 (1956); in der neueren Literatur zuletzt: R. BÜHRER u. T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta **45**, 389 (1962); R. A. MICHELI u. T. H. APPLEWHITE, J. org. Chemistry **27**, 345 (1962).



### Beschreibung der Versuche<sup>10)</sup>

#### 4-Chlor-4-androsten-17β-ol-3-on-3-äthylenketal (II)

5 g 4-Chlortestosteron (I) werden in 250 ml Benzol gelöst und mit 25 ml Äthylenglykol und 1,5 g p-Toluolsulfosäure 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Über einen Veresterungsaufsatz wird während dieser Zeit das gebildete Reaktionswasser abgeschieden und ausgebracht. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt, die organische Phase abgetrennt und mit Wasser gewaschen.

4-Chlor-4-androsten-17β-ol-3-on-3-äthylenketal (II) kristallisiert aus Methanol/Pyridin (50:1). Schmp. 198–202°C,  $[\alpha]_D +119^\circ$  (Methanol),  $\lambda_{\max}^{\text{Äthanol}}$  212 m $\mu$  ( $\epsilon = 7500$ ), keine Absorption bei 256 m $\mu$ .

$C_{21}H_{31}O_3Cl$  (366,92) ber.: C 68,74%; H 8,52%; Cl 9,66%;  
gef.: C 68,64%; H 8,52%; Cl 9,67%.

#### 4-Chlor-4-androsten-3,17-dion-3-äthylenketal (III)

2,05 g 4-Chlor-4-androsten-17β-ol-3-on-3-äthylenketal (II) werden nach G. I. Poos et al.<sup>11)</sup> mit 1,8 g Chromsäureanhydrid in 44 ml Pyridin oxydiert. Dazu wird die Substanz in dem Pyridin gelöst und innerhalb 2 Stunden mit der Chromsäure in kleinen Anteilen unter Rühren versetzt. Am anderen Tag wird die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockene eingengt und der Rückstand in einer Soxhlet-Apparatur mit Äther extrahiert.

<sup>10)</sup> Alle Schmp. sind korrigiert. Die Drehwerte sind mit  $\pm 3^\circ$  angegeben. Ultraviolettspektren mit dem Spiegelmonochromator des VEB Carl Zeiss, Infrarot-Spektren mit dem UR 10 in Paraffinöl.

<sup>11)</sup> G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER u. L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

4-Chlor-4-androsten-3,17-dion-3-äthylenketal (III) kristallisiert aus Äthanol/Pyridin (50:1) Schmp. 235–237°C,  $[\alpha]_D + 197^\circ$  (Chloroform),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Äthanol}}$  212 m $\mu$  ( $\epsilon = 9500$ ).

$C_{21}H_{29}O_3Cl$  (364,90) ber.: C 69,12%; H 8,01%; Cl 9,72%;  
gef.: C 68,60%; H 8,16%; Cl 9,77%.

#### 4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-4-androsten-17 $\beta$ -ol-3-on-3-äthylenketal (IV)

73 mg 4-Chlor-4-androsten-3,17-dion-3-äthylenketal (III) werden mit 35 ml absol. Äther versetzt. (Die Substanz löst sich nicht vollständig in Äther.) Dazu werden 5,5 ml einer 3,1 m äther. Lösung von Methylmagnesiumjodid gegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 bis 7 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt und dann mit 25proz. Ammoniumchloridlösung zersetzt. Das rohe Reaktionsprodukt wird durch eine Säulenchromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt.

4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-4-androsten-17 $\beta$ -ol-3-on-3-äthylenketal (IV) kristallisiert aus Äther. Schmp. 160–161,5°C  $[\alpha]_D + 86,5^\circ$  (Methanol).

$C_{22}H_{33}O_3Cl$  (380,94) ber.: C 69,36%; H 8,73%; Cl 9,31%;  
gef.: C 69,45%; H 8,64%; Cl 9,45%.

Durch Hydrolyse des Ketals wird 4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-4-androsten-17 $\beta$ -ol-3-on (V) erhalten, dessen Infrarot-Spektrum mit dem eines authent. Präparates übereinstimmt.

#### 17 $\alpha$ -Methyl-5-androsten-17 $\beta$ -ol-3-on-3-äthylenketal

5-Androsten-3,17-dion-3-äthylenketal wird in der gleichen Weise, wie oben beschrieben, mit Methylmagnesiumjodid grignardiert. 17 $\alpha$ -Methyl-5-androsten-17 $\beta$ -ol-3-on-3-äthylenketal kristallisiert aus Äther. Schmp. 180–181°C,  $[\alpha]_D - 71^\circ$  (Chloroform).

$C_{22}H_{34}O_3$  (346,49) ber.: C 76,26%; H 9,89%;  
gef.: C 75,78%; H 10,26%.

Herrn Prof. Dr. A. SCHUBERT und den übrigen Gliedern unserer Arbeitsgemeinschaft danken wir für mancherlei Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit. Insbesondere sind wir Herrn Dr. K. HELLER für die Aufnahme und Interpretation der Infrarotspektren verpflichtet. Die Mikroelementaranalysen wurden von Herrn R. MARTIN im Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig durchgeführt.

<sup>12)</sup> Nach Fertigstellung des Manuskriptes erhielten wir von einer Arbeit Kenntnis, in der der gleiche Effekt für 4-Methyl- $\Delta^4$ -3-ketosteroide beschrieben wird (D. BURN, G. COOLEY, B. ELLIS, A. R. HEAL u. V. PETROW, Tetrahedron **19**, 1757 (1963)).

Jena, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm.

Bei der Redaktion eingegangen am 29. Februar 1964.