

STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON 6 β ,7 β -METHYLEN-3-OXO-17 α -PREGN-4-EN-21,17-CARBOLACTON

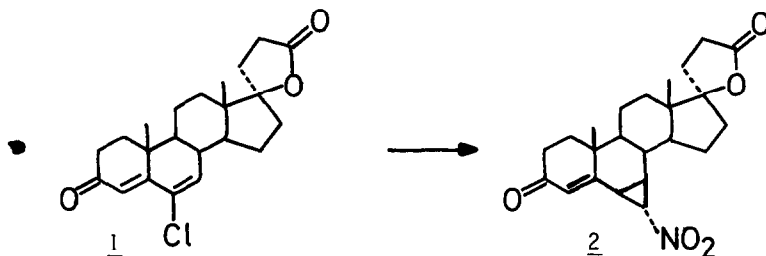
Klaus Nickisch*, Henry Laurent und Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen, Müllerstr. 170-178, D-1000 Berlin 65

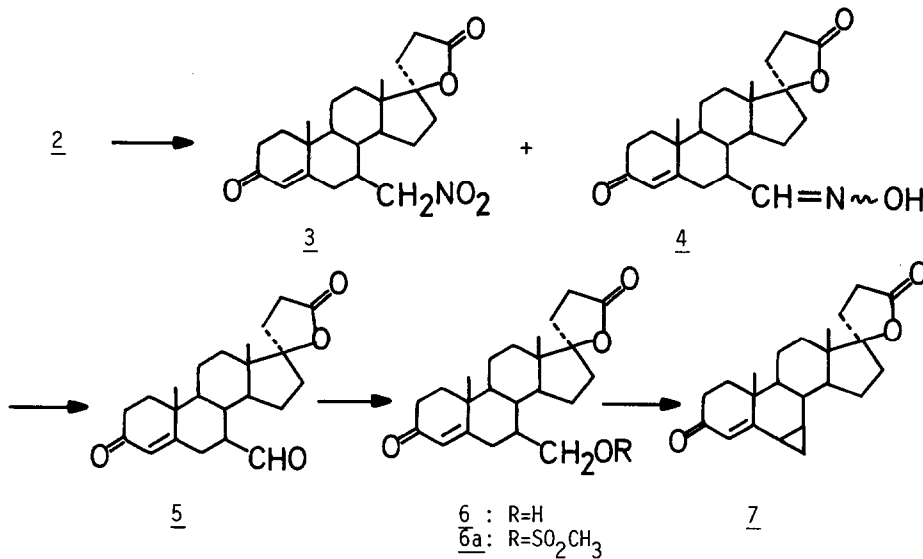
Summary: A stereoselective synthesis of the highly active aldosterone antagonist prorenone (7) is described.

6 β ,7 β -Methylensteroiden sind pharmakologisch in der Gestagen-¹⁾ und Antialdosteronreihe²⁾ von großem Interesse. Bisher sind zwei Methoden bekannt, 6 β ,7 β -Methylensteroiden darzustellen. Einerseits die Umsetzung von Trimethylsulfoxoniumiodid/Natriumhydrid mit 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -Verbindungen,³⁾ die in mäßigen Ausbeuten schwer trennbare α,β -Methylenmischungen ergibt, andererseits die durch eine 5 β -Hydroxyfunktion gesteuerte Simmons-Smith-Methylierung der Δ^6 -Doppelbindung. Bei der zweiten Methode liegen die Probleme für die technische Anwendung im Aufbau des 5 β -Hydroxy- Δ^6 -Strukturelements^{4,5)} und in der schwer kontrollierbaren Simmons-Smith-Methylierung. Es sollte deshalb eine Synthese entwickelt werden, die auch im größeren Maßstab den stereoselektiven Aufbau von 6 β ,7 β -Methylensteroiden ermöglicht.

Ein geeignetes Ausgangsmaterial schien das 6 β ,7 β -Nitrocyclopropan 2 zu sein, das aus dem leicht zugänglichen 6-Chlordienon 1 durch Nitromethan-Addition erhältlich ist.⁶⁾



Es sollte nun versucht werden, durch Entfernung der Nitrogruppe über das Amin den unsubstituierten Cyclopropanring zu erhalten. Die verwendeten Reduktionsmittel führten jedoch primär zur Öffnung des Cyclopropanringes. Mit Zink in Eisessig/Ethanol erhält man ein Gemisch aus dem Nitromethylderivat 3 [IR (KBr): 1550 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ = 4.76 (dd, 13 + 4 Hz), 4.35 (dd, 13 + 8 Hz)] und dem syn/anti-Oxingemisch 4 [IR (KBr): 3400, 1680, 1660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ = 6.50 (m), 7.29 (m) -CH=N-OH]. Dieses Gemisch wird ohne weitere Reinigung mit Titantrichlorid⁷⁾ unter Erhalt der Stereochemie an C-7 in den Aldehyd 5 [IR (KBr): 2720, 1720 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): δ = 9.61 (d, 3.5 Hz)] überführt (52% Ausbeute bezogen auf 2).



Die selektive Reduktion des Aldehyds zum Alkohol 6 [IR (KBr): 3380 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.78$ (m)] gelingt mit Lithiumaluminiumtri-tert-butoxyhydrid in THF bei -20°C in 55%iger Ausbeute. Mesylierung und abschließende Behandlung mit Kalium-tert-butylat ergibt in 82%iger Ausbeute das 6 β ,7 β -Methylencarbolacton 7 (Prorenon) [Schmp. $178.5\text{--}179.5^\circ\text{C}$, Lit. $178\text{--}181^\circ\text{C}^4$].

Literatur:

1. R. Wiechert, *Angew. Chem.* **79**, 815 (1967); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 799 (1967).
2. L.M. Hofmann, L.J. Chinn, H.A. Pedrera, M.I. Krupnick, O.D. Suleymanov, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **194**, 450, (1975).
3. N.H. Dyson, J.A. Edwards, J.H. Fried, *Tetrahedron Lett.* 1841 (1966).
4. P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2276 (1979).
5. W.G. Salmond, M.A. Barta, A.M. Cain, M.C. Sobala, *Tetrahedron Lett.* 1683 (1977).
6. E.L. Shapiro, G. Page, L. Weber, M.J. Gentles, A.T. McPhail, K.D. Onan, *Tetrahedron Lett.* 3553 (1977).
7. J.E. McMurry, J. Melton, *J. Org. Chem.* **38**, 4367 (1973).

(Received in Germany 13 July 1981)