

SAURE-KATALYSIERTE UMLAGERUNGEN VON 15 β ,16 β -METHYLEN-17 α -PREGNEN-
21,17-CARBOLACTON-DERIVATEN

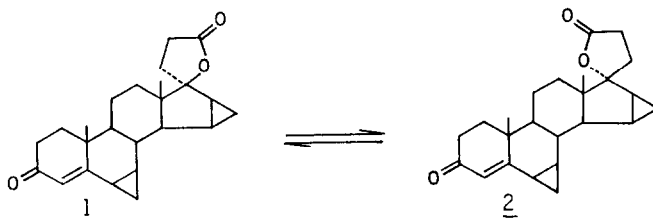
Klaus Nickisch*, Dieter Bittler, Henry Laurent und Rudolf Wiechert

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

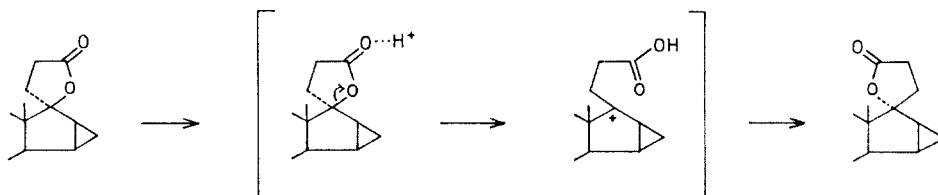
Summary: The different acid catalyzed rearrangements of 15,16-substituted
17 α -pregnene-21,17-carbolactone derivatives are described.

Die Suche nach neuen steroidalen Aldosteronantagonisten mit reduzierten endokrinologischen Nebenwirkungen ist seit der Einführung des Spironolactons (7 α -Acetylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton) in die Therapie Gegenstand intensiver Bemühungen. Die erarbeiteten Struktur-Wirkungsbeziehungen zeigen, daß praktisch alle Veränderungen des 17-Spirofünginglactons zu einer Reduzierung der antimineralcorticoide Wirkung führen.¹ Die in unseren Laboratorien durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß die aldosteronantagonistische Wirkung von bekannten Verbindungen durch die Anellierung eines 15 β ,16 β -Cyclopropanringes deutlich gesteigert werden kann.²

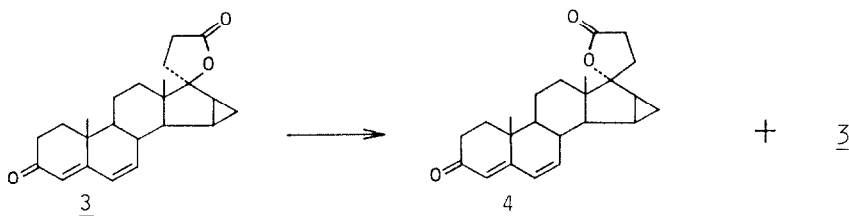
Bei unseren synthetischen Arbeiten in dieser Stoffklasse stießen wir auf ein spezielles Reaktionsverhalten dieser 15 β ,16 β -Methylenspirolactone, über das wir hier berichten wollen. Bei der Endreinigung einiger Testsubstanzen aus der Reihe der 15 β ,16 β -Methylenspirolactone wurden Nebenprodukte isoliert, die sich chromatographisch fast identisch verhielten und deren UV- und IR-Spektren sich kaum von denen der Hauptprodukte unterschieden. Die Kernresonanzspektren dieser Nebenprodukte zeigen einen deutlichen upfield shift der 18-Methylgruppe um ca. 0.2 ppm. Diese Verschiebung läßt den Schluß zu, daß die 18-Methylgruppe und die 17-Lactonfunktion nicht mehr beide β -ständig sind. Alle verfügbaren spektroskopischen Daten lassen sich am besten mit dem Vorliegen eines isomeren Spirolactons erklären. Eine genaue Untersuchung, unter welchen Bedingungen diese Isomerisierung auftritt, ergab, daß es sich um eine säurekatalysierte Reaktion handelt. So konnte 1 durch Behandeln mit 0.1 N Salzsäure bei Raumtemperatur innerhalb von 3 Stunden in ein 8:2 Gemisch von 2 und 1 umgewandelt werden.³



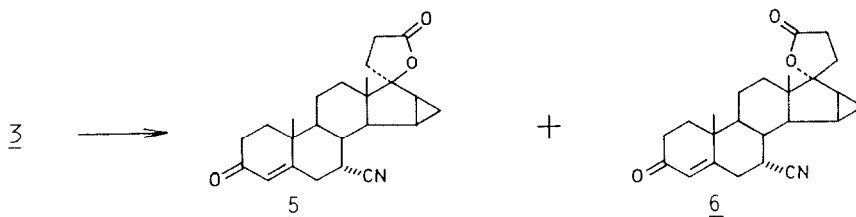
Das gleiche Gemisch erhält man, wenn 2 unter identischen Bedingungen behandelt wird. Das Produkt-Verhältnis 8:2 der Verbindungen 2 und 1 stellt somit das thermodynamische Gleichgewicht der säurekatalysierten Isomerisierung dar. Mechanistisch läßt sich diese Umlagerung über die primäre Protonierung des Lactonsauerstoffs erklären, die dann zur Ausbildung eines Homoallylkations führt⁴, das zusätzlich durch die Carboxylgruppe stabilisiert wird und innermolekular von der Carbonsäure von der Ober- oder Unterseite unter Lactonringbildung angegriffen werden kann. Der α -Angriff ist wegen der β -Ständigkeit des 15,16-Methylenringes und der 18-Methylgruppe begünstigt.



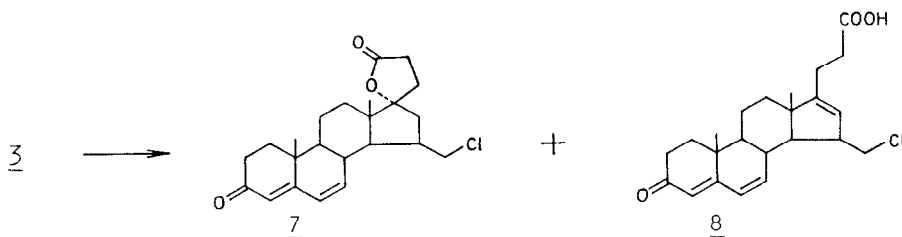
Diese Umlagerung ist allgemein anwendbar auf 15 β ,16 β -Methylenspirolactone. So läßt sich aus 3 die Verbindung 4 in Dioxan/2 N H₂SO₄ 9:1 bei 60°C darstellen.⁵



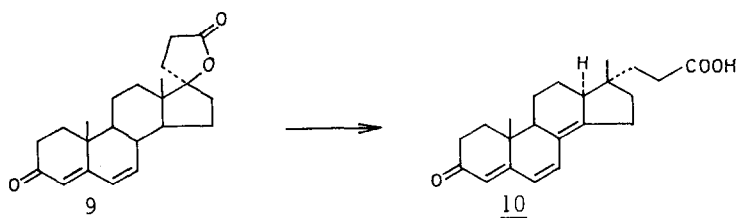
Diese Isomerisierung kann auch durch Lewisäuren katalysiert werden. So liefert die Umsetzung von 3 mit Diethylaluminiumcyanid in Dichlormethan oder Benzol ein Gemisch der 7-Cyanide 5 und 6, während bei der Verwendung des basischeren Lösungsmittels THF nur 5 erhalten werden kann.



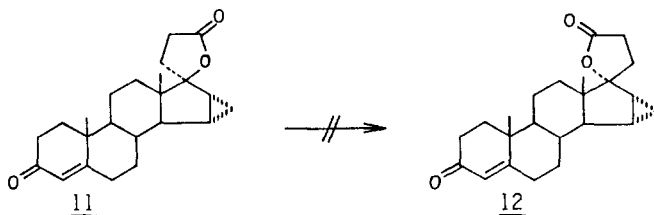
Untersucht man die Isomerisierung unter Bedingungen (Essigsäure/konz. HCl 1:1), die ausgehend von 17 α -Alkyltestosteronderivaten unter Wanderung der 18-Methylgruppe Δ^{13} -17,17-Dialkylverbindungen ergeben,⁶ so erhält man ein Gemisch des Isolactons 7 und einer Säure 8, deren Strukturaufklärung erst nach der Veresterung mit Diazomethan gelang.⁷



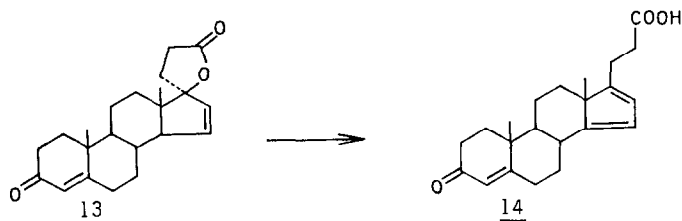
Die Bildung von 7 und 8 läßt sich über den nucleophilen Chloridangriff auf das primär gebildete Homoallylkation erklären. Um den Einfluß des 15 β ,16 β -Cyclopropanringes auf die Umlagerung zu untersuchen, wurde das in 15,16-Position unsubstituierte Spirolacton 9 den säurekatalysierten Umlagerungsbedingungen unterworfen. Setzt man Verbindung 9 unter Standardbedingungen (Dioxan/2 N H₂SO₄ 9:1, 60°C) um, so kann nach 72 Stunden nur Ausgangsmaterial isoliert werden. Führt man die Reaktion in Essigsäure/konz. HCl 1:1 durch, wird als einzige Verbindung die Säure 10 isoliert (Fp: 220-222°C/Lit.⁸ 214-216°C).



Um die Frage zu klären, welchen Einfluß die Substituenten in 15,16-Position auf das Reaktionsverhalten des Spirolactonringes haben, wurde das 15 α ,16 α -Methylenderivat 11 und das Δ^{15} -Analogon 13 den Umlagerungsbedingungen ausgesetzt. Das 15 α ,16 α -Methylenspirolacton 11 erwies sich unter den Standardbedingungen (Dioxan/2 N H₂SO₄ 9:1) selbst bei 100°C als stabil. Nach 28-stündigem Kochen konnte nur Ausgangsmaterial isoliert werden.



Bei der Umsetzung der Δ^{15} -Verbindung 13 unter Standardbedingungen bildete sich dagegen die Diencarbonsäure 14.⁹



Die Bildung einer 17-Isolactonverbindung konnte auch nach Variation der Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden. Die Bildung von 14 läßt sich durch die Abspaltung eines Protons aus dem intermediär gebildeten Allylkation erklären.

Zusammenfassend kann man das unterschiedliche Reaktionsverhalten der verschiedenen 15,16-substituierten Verbindungen wie folgt beschreiben: Die höhere Reaktivität der Δ^{15} - und der 15 β ,16 β -Methylenverbindungen gegenüber Säuren läßt sich durch die leichte Ausbildung der Allyl- bzw. Homoallylkationen erklären. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen können die gebildeten Carbeniumionen zu unterschiedlichen Produkten abreagieren.

Für das unterschiedliche Reaktionsverhalten der 15 α ,16 α - und 15 β ,16 β -Methylen-derivate können sterische Gründe verantwortlich sein. Im Falle der 15 β ,16 β -Methylenverbindungen liegt eine Substituentenhäufung auf der Oberseite des D-Ringes vor. Diese Hinderung kann durch die Ausbildung eines Carbeniumions in der 17-Position vermindert werden, wodurch sich eine Stabilisierung des Homoallylkations ergibt. Im Falle der 15 α ,16 α -Methylen-derivate entfällt diese zusätzliche Stabilisierung, d.h. die Ausbildung des Carbeniumions ist energetisch weniger bevorzugt. Deshalb sind die 15 α ,16 α -Methylen-derivate stabiler gegenüber Säuren.

LITERATUR:

1. Robert R. Burtner, in: "Hormonal Steroids, Biochemistry, Pharmacology and Therapeutics", Proceedings of the First International Congress on Hormonal Steroids, Edited by L. Martini and A. Pecile, Academic Press, New York and London 1965, Vol. 2, p. 31.
2. K. Nickisch, D. Bittler, J. Casals-Stenzel, H. Laurent, R. Nickolson, Y. Nishino, K. Petzoldt and R. Wiechert, *J. Med. Chem.* **28**, 546 (1985).
3. G. Raptis, persönliche Mitteilung.
4. H. Laurent, H. Müller und R. Wiechert, *Chem. Ber.* **99**, 3836 (1966).
5. Fp: 225-226°C; H-NMR (CDCl₃): 0.9 (s, 3, 18-CH₃), 1.13 (s, 3, 19-CH₃) ppm; UV: λ_{\max} (ϵ) 284 (27050); IR (KBr): 1765, 1660, 1620, 1585 cm⁻¹.
6. A. Segaloff and R.B. Gabbard, *Steroids* **4**, 433 (1964).
7. 7: Fp: 278-280°C;
H-NMR (CDCl₃): 0.98 (s, 3, 18-CH₃), 1.16 (s, 3, 19-CH₃),
3.49 (dd, 12 + 11 Hz, 1) und 3.70 (dd, 12 + 4 Hz, 1) -CH₂Cl,
5.72 (s, 1, H-4), 6.20 (s, 2, H-6 und H-7) ppm;
IR (KBr): 1770, 1665, 1620, 1590 cm⁻¹.
8: (als Methylester) H-NMR (CDCl₃): 1.07 (s, 3, 18-CH₃), 1.18 (s, 3, 19-CH₃),
3.52 (dd, 12 + 11 Hz, 1) und 3.73 (dd, 12 + 4 Hz, 1) -CH₂Cl,
3.7 (s, 3, -COOCH₃), 5.58 (s, 1, H-16),
5.69 (s, 1, H-4), 6.2 (m, 2, H-6 und H-7) ppm;
IR (KBr): 1740, 1665, 1620, 1585 cm⁻¹.
8. W. Sadée, S. Riegelman and L.F. Johnson, *Steroids* **17**, 595 (1971).
9. H-NMR (D₅-Pyridin): 1.04 (s, 3, 18-CH₃), 1.10 (s, 3, 19-CH₃), 5.82 (s, 1, H-16),
5.86 (s, 1, H-4), 6.16 (s, 1, H-15) ppm;
UV: λ_{\max} (ϵ) 242 (16500);
IR (KBr): 2500-3000, 1735, 1660, 1620, 1605, 1570 cm⁻¹.

(Received in Germany 2 August 1986)