

## Über 4,6-Dichlor- $\Delta^{4,6}$ -3-Keto-Steroide

Einige 6-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -Pregnadiene haben wegen ihrer wertvollen gestagenen<sup>1-3</sup>, zentralen und antiandrogener<sup>4</sup> Eigenschaften biologische Bedeutung erlangt.

In Fortsetzung dieser Arbeiten wurde in das 6-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-Keto-System ein zusätzlicher Chlor-Substituent in 4-Stellung unter Bildung des bisher nicht beschriebenen 4,6-Dichlor- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-Keto-Systems eingeführt.

Die 6-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-Diketone Ia-If<sup>6</sup> werden dazu in Essigsäure gelöst und mit einem Überschuss an Lithiumchlorid und *N*-Chlor-succinimid versetzt. Hinzugefügt zu dieser Lösung wird eine katalytische Menge von Dioxan, das mit Chlorwasserstoff gesättigt ist. Nach 1 h Reaktionszeit bei Zimmertemperatur wird aufgearbeitet und mit Pyridin (16 h, Raumtemperatur) nachbehandelt.

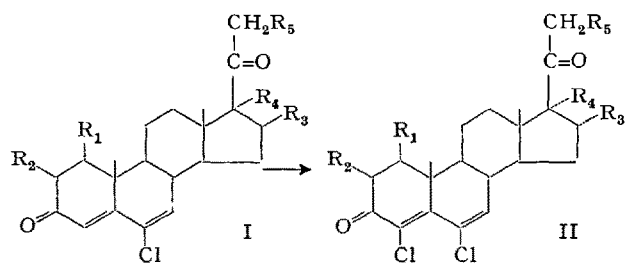
Auf diese Weise wurden die 4,6-Dichlor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3-Ketone IIa-III f mit den in der Tabelle angegebenen physikalischen Daten erhalten.

Im NMR-Spektrum (Varian A 60,  $\text{CDCl}_3$ , TMS als interner Standard) liegt in den Verbindungen IIa-III f das einzige olefinische Proton an  $\text{C}_7$  bei  $\delta$ -Werten zwischen 6,20–6,27 ppm ( $J_{\text{H } 7-8} \cong 2,5 \text{ Hz}$ ).

Die Reaktion sollte durch Addition des Chloroniumions an (A) und dessen diaxialer Öffnung über die Stufe eines 6,6,7 $\alpha$ -Trichlor-Steroids (B) laufen, das in einigen Fällen isoliert wurde. Der Mechanismus der Bildung des 4,6-Dichlor- $\Delta^{4,6}$ -dien-Systems (C) aus (B) durch Baseneinwirkung ist bisher ungeklärt.

Die perorale gestagene Wirksamkeit im Tierversuch ist in den Verbindungen IIa-III d um das 3–10fache gegenüber den 4-Deschlor-Steroiden Ia-Id erhöht. Diese Steigerung der gestagenen Wirkung durch den 4-Chlor-Substituenten überrascht, denn vom 4-Chlor-Progesteron ist dessen stark abgeschwächte Wirkung gegenüber dem Progesteron bekannt<sup>6</sup>. Die Verbindung IIc zeigte in verschiedenen Versuchsanordnungen starke antiandrogene Wirkungen.

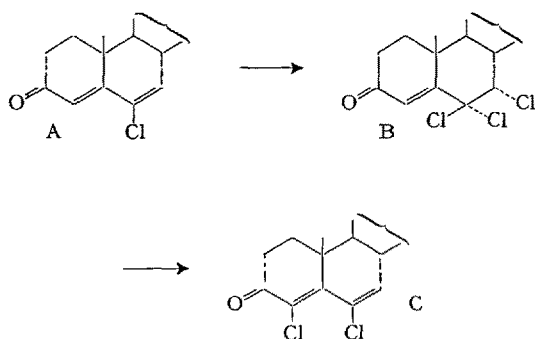
Verbindung	Schmelzpunkt (Lösungsmittel)	$[\alpha]_{\text{D}}$ ( $\text{CHCl}_3$ )	UV (Methanol)	Ausbeuten [% d.Th.]
IIa	$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_5 = \text{H}$ $\text{R}_4 = \text{OAc}$ (Isopropyläther)	$+138,7^\circ$ $c = 0,88$	$\epsilon_{299} = 16800$	31
IIb	$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_5 = \text{H}$ $\text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{R}_4 = \text{OAc}$ (Isopropyläther)	$+148^\circ$ $c = 1,0$	$\epsilon_{299} = 16800$	31
IIc	$\text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{>CH}_2$ $\text{R}_3, \text{R}_5 = \text{H}, \text{R}_4 = \text{OAc}$ (Isopropyläther)	$+121^\circ$ $c = 1,0$	$\epsilon_{218} = 5700$ $\epsilon_{298} = 14100$	30
II d	$\text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{>CH}_2$ $\text{R}_5 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{R}_4 = \text{OAc}$ (Isopropyläther)	$+134,1^\circ$ $c = 0,705$	$\epsilon_{219} = 5650$ $\epsilon_{295} = 13200$	49
IIe	$\text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{>CH}_2$ $\text{R}_3 + \text{R}_4 = \text{>CH}_2, \text{R}_5 = \text{H}$ (Essigester)	$+267,3$ $c = 1,085$	$\epsilon_{297} = 14000$	49
III f	$\text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{>CH}_2$ $\text{R}_3 = \text{H}, \text{R}_4 = \text{OAc}, \text{R}_5 = \text{F}$ (Isopropyläther)	$+107,6^\circ$ $c = 1,105$	$\epsilon_{218} = 5840$ $\epsilon_{295} = 14100$	22



**Summary.** 4,6-Dichloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadiene-3-keto-steroids were synthesized from appropriate 6-chloro-steroids by reaction with *N*-chloro-succinimide lithiumchloride and subsequent base treatment.

R. WIECHERT

Hauptlaboratorium der Schering AG,  
1 Berlin 65 (Deutschland),  
25. April 1968.



<sup>1</sup> H. J. RINGOLD, E. BATRES, A. BOWERS, J. EDWARDS und J. ZDERIC, *J. Am. chem. Soc.* **81**, 3485 (1959).

<sup>2</sup> K. BRÜCKNER, B. HAMPFEL und U. JOHNSON, *Chem. Ber.* **94**, 1225 (1961).

<sup>3</sup> R. WIECHERT und F. NEUMANN, *Arzneimittel-Forsch.* **15**, 244 (1965).

<sup>4</sup> R. WIECHERT, H. STEINBECK, W. ELGER und F. NEUMANN, *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 1103 (1967).

<sup>5</sup> Ia siehe <sup>1</sup> und <sup>2</sup>. Ib R. WIECHERT, Dt. Bundespatent 1158967 (Schering AG). Ic R. WIECHERT, Dt. Bundespatent 1158966 (Schering AG). Id J. HADER und R. WIECHERT, Dt. Bundespatent 1244178 (Schering AG). Ie R. WIECHERT, Frz. Patent 1502870 (Schering AG). If R. WIECHERT und H. LAURENT, unveröffentlicht.

<sup>6</sup> V. PETROW, *Chem. Ind.* **14**, 548 (1963).