

HANS-GÜNTER LEHMANN, HANS MÜLLER und RUDOLF WIECHERT

Über Cyclopropylsteroide

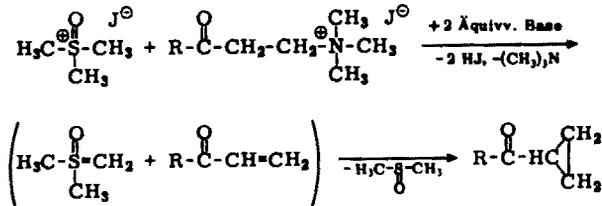
Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 24. November 1964)

α,α -Äthylen-ketone der Steroidreihe wurden aus quartären γ -Keto-ammoniumsalzen mit Dimethylmethylensulfoniumoxid und Basen dargestellt. 2.2-Äthylen-testosteron wurde mittels Dimethylmethylensulfoniumoxid aus 2-Methylen-testosteron bereitet. Durch Methylenierung isolierter Doppelbindungen mit Bis(jodmethyl)-zink-jodid wurden 1.1-Äthylen-steroidketone-(3) und 17 α -Cyclopropyl-steroidalkohole-(17 β) hergestellt.

Die in jüngster Zeit beschriebenen Methylenierungsmethoden^{1,2)} regten dazu an, in der Steroid-Reihe noch unbekannte Cyclopropyl- und Spiro-Cyclopropyl-Verbindungen zu synthetisieren und weitere Kenntnisse über dieses Stoffgebiet zu gewinnen.

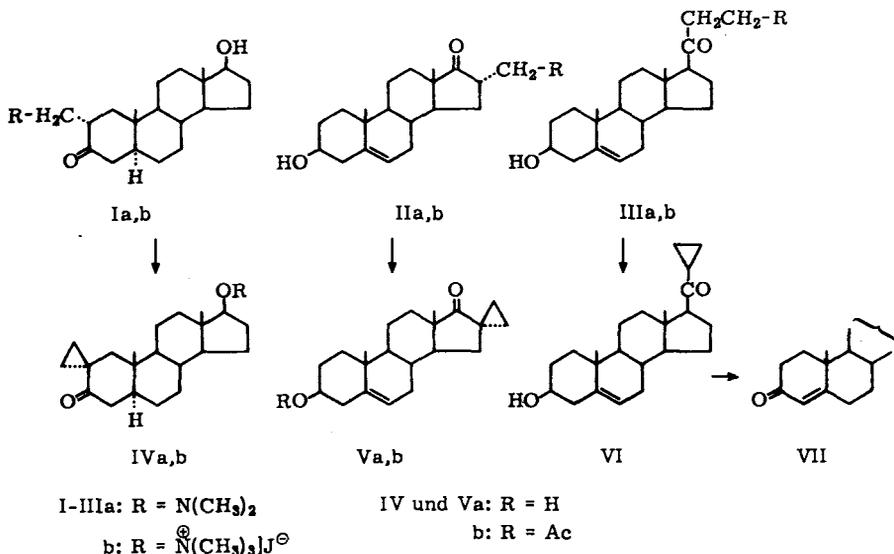
Wir benutzten als Methylenquelle zunächst nach COREY^{1a,b)} und FRANZEN^{1c)} das Dimethylmethylensulfoniumoxid, dessen Darstellung aus Dimethylsulfoxid-methojodid³⁾ im alkalischen Milieu erfolgt. Alkalisch sind auch die Bedingungen des Hofmannschen Abbaus quartärer Mannich-Basen. Deshalb kombinierten wir beide Reaktionen und ließen die in situ entstehenden Partner, Dimethylmethylensulfoniumoxid und α -Methylen-keton aus γ -Keto-ammoniumsalzen, miteinander zu α,α -Äthylenketonen reagieren.



Aus den Mannich-Basen Ia⁴⁾, IIa⁵⁾ und IIIa^{5a,6)} wurden mit Methyljodid die Methojodide Ib, IIb^{5b)} und IIIb⁷⁾ gewonnen. Diese Verbindungen wurden portions-

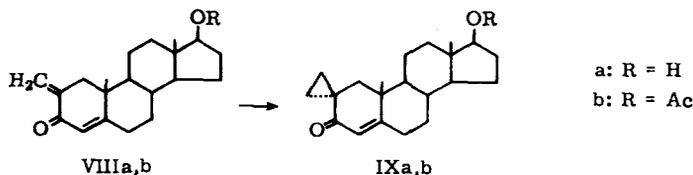
- ¹⁾ a) E. J. COREY und M. CHAYKOVSKY, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 867 [1962]; b) E. J. COREY und M. CHAYKOVSKY, ebenda **84**, 3782 [1962]; c) V. FRANZEN und H.-E. DRIESSEN, *Tetrahedron Letters* [London] **1962**, 661.
- ²⁾ a) H. E. SIMMONS und R. D. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 5323 [1958] und **81**, 4256 [1959]; b) E. P. BLANCHARD und H. E. SIMMONS, ebenda **86**, 1337 [1964]; c) H. E. SIMMONS, E. P. BLANCHARD und R. D. SMITH, ebenda **86**, 1347 [1964].
- ³⁾ a) R. T. MAJOR und H. J. HESS, *J. org. Chemistry* **23**, 1563 [1958]; b) R. KUHN und H. TRISCHMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **611**, 117 [1958].
- ⁴⁾ a) C. DJERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN und B. RINIKER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 4001 [1958]; b) R. MAULI, H. J. RINGOLD und C. DJERASSI, ebenda **82**, 5494 [1960]; c) G. DE STEVENS und A. HALAMANDARIS, *J. org. Chemistry* **26**, 1614 [1961].
- ⁵⁾ a) THE GLIDDEN COMPANY (Erf. P. L. JULIAN, E. W. MEYER und H. C. PRINTY), *Amer. Pat.* 2562194 v. 22. 5. 1947, C. **1954**, 5354, C. A. **46**, 1598e [1952]; b) P. L. JULIAN, E. W. MEYER und H. C. PRINTY, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3872 [1948]; c) C. P. DORN, *Dissertat. Abstracts* **24**, 1408 [1963].
- ⁶⁾ CHAS. PFIZER & CO., INC. (Erf. R. G. BERG, S. K. FIGDOR und G. D. LAUBACH), *Amer. Pat.* 3033855 v. 11. 5. 1960, C. A. **57**, 11282i [1962].
- ⁷⁾ Brommethylat s. I. c. ⁶⁾.

weise unter Stickstoff bei Raumtemperatur in eine Lösung von Dimethylmethylensulfoniumoxid in Dimethylsulfoxid mit 1 Äquivalent Base gegeben. Nach 5–15stündiger Reaktionszeit, während der Trimethylamin entweicht, wurden die α,α -Äthylenketone IVa, Va und VI in Ausbeuten von 31–62% isoliert. Andere aprotische dipolare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, sind ebenfalls geeignet. Als Basen können Alkalihydride, -amide, -alkoholate und -hydroxide verwendet werden.



IVa und Va wurden in die Acetate IVb und Vb⁸⁾, VI wurde durch Oppenauer-Oxydation in das 21.21-Äthylen-progesteron (VII) übergeführt.

Da die Mannich-Kondensation am Testosteron^{5a)} nicht zu einheitlichen Produkten führte, methylenierten wir nach COREY^{1a,b)} und FRANZEN^{1c)} das bekannte 2-Methylen-testosteron⁹⁾ (VIIIa) bzw. dessen Acetat VIII b mit Dimethylmethylensulfoniumoxid.

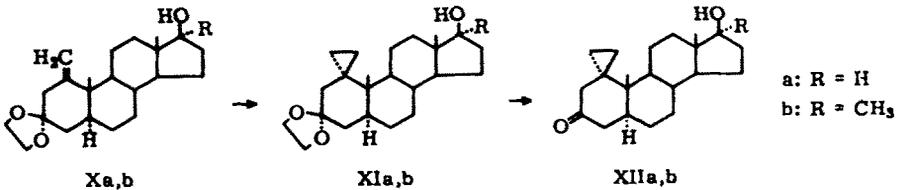


Nach 5 Stunden bei Raumtemperatur sind VIIIa und VIIIb quantitativ zu IXa und IXb umgesetzt. Bemerkenswert ist die Selektivität des Reagenzes, das nur die exocyclische Doppelbindung angreift.

⁸⁾ V. GEORGIAN und N. KUNDU, Chem. and Ind. 1962, 1755, fanden für Vb den Schmp. 131–132° (dargestellt aus dem 16-Spiro-pyrazolin).

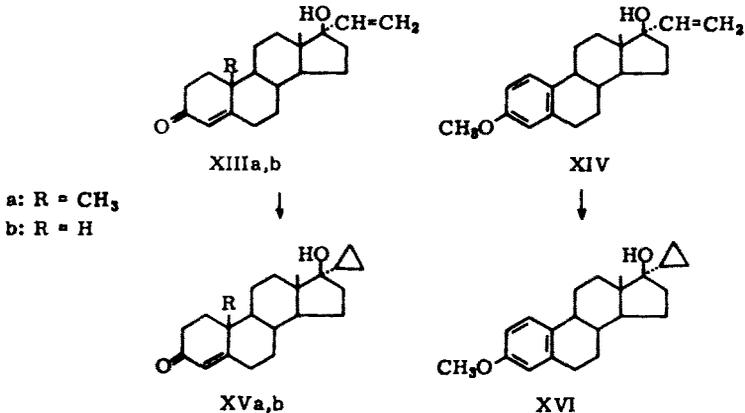
⁹⁾ D. D. EVANS, D. E. EVANS, G. S. LEWIS und P. J. PALMER, J. chem. Soc. [London] 1963, 4312.

Als weiteres Agens zur Methylierung von Steroid-Olefinen verwendeten wir das von SIMMONS und SMITH²⁾ beschriebene Bis(jodmethyl)-zink-zinkjodid aus Methylenjodid und Zink-Kupfer-Paar¹⁰⁾. Die 1-Methylen-3-acetale Xa¹¹⁾ und Xb¹²⁾ ergeben die Spiro-Verbindungen XIa und XIb in ca. 25-proz. Ausbeute und nach saurer Acetal-Spaltung deren 3-Ketone XIIa und XIIb.



Bis(jodmethyl)-zink-zinkjodid ist besonders in der Wärme nur begrenzt beständig. Darum wurden in siedendem Äther 10 Äquivalente Methylenjodid und 15 Äquivalente Zink/Kupfer in 10 Portionen in Abständen von 2 Stunden zum Olefin gegeben.

Auch die Doppelbindung von Allylalkoholen kann mit dieser Reaktion methyliert werden¹³⁾. Aus 17 α -Vinyl-testosteron (XIIIa), 17 α -Vinyl-19-nor-testosteron (XIIIb) und 17 α -Vinyl-östradiol-3-methyläther (XIV) synthetisierten wir in Äther/Äthylenglykoldimethyläther die 17 α -Cyclopropyl-Verbindungen XVa, XVb und XVI in Ausbeuten von 20–40%.



Die konjugierte Doppelbindung bzw. der aromatische A-Ring werden nicht angegriffen. Zwei Farbreaktionen gestatten es, die Reaktion zu kontrollieren. Die Δ^4 -ungesättigten 3-Ketone XIII und XV geben mit Isonicotinsäurehydrazid eine gelbgrüne Fluoreszenz, die ungesättigten Alkohole XIII und XIV geben mit Antimontrichlorid eine Rotfärbung.

¹⁰⁾ R. S. SHANK und H. SHECHTER, *J. org. Chemistry* **24**, 1825 [1959].

¹¹⁾ R. WIECHERT, U. KERB und P. E. SCHULZE, *Naturwissenschaften* **51**, 86 [1964].

¹²⁾ Aus Xa durch Chromsäureoxydation und anschließende Grignardierung mit CH₃MgI. *Schmp.* 142–142,5°.

¹³⁾ W. G. DAUBEN und G. H. BEREZIN, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 468 [1963]; W. G. DAUBEN und A. C. ASHCRAFT, *ibenda* **85**, 3673 [1963].

Im nahen IR wurden die folgenden für Cyclopropylverbindungen charakteristischen Banden (cm^{-1}) gefunden:

IV, V und IX	6135—6116	4534—4525 und 4487—4484
VI und VII	6154	4535 und 4494
XII	6162—6144 und 6116—6098	4525 und 4494
XV und XVI	6135	4556—4545 und 4504—4494

Wir danken den Herren Dr. W. NEUDERT und Dr. G. CLEVE für Aufnahme und Auswertung der IR- und UV-Spektren sowie Herrn J. HUBER für die im analytischen Kontrollabor der Schering AG ausgeführten Analysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. TOTTOLI bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden in Methanol, die spezif. Drehungen in Chloroform gemessen.

Methojodide

Trimethyl-[17 β -hydroxy-3-oxo-5 α -androstan-yl-(2 α)-methyl]-ammoniumjodid (Ib): Aus *Ia* nach l. c.^{5b)} Ausb. 98%, Schmp. 232—234° (Zers.) (Methanol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{J}$ (489.5) Ber. J 25.93 N 2.86 Gef. J 26.23 N 2.84

Trimethyl-[3 β -hydroxy-17-oxo- Δ^5 -androsten-yl-(16 α)-methyl]-ammoniumjodid^{5b)} (IIb): Aus *IIa* nach l. c.^{5b)} Ausb. 96%, Schmp. 235—237° (Zers.) (Methanol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{J}$ (487.5) Ber. J 26.03 N 2.87 Gef. J 26.01 N 2.74

Trimethyl-[3 β -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-yl-(21)-methyl]-ammoniumjodid⁷⁾ (IIIb): Aus *IIIa* nach l. c.^{5b)} Ausb. 95%, Schmp. 231—233° (Zers.) (Methanol).

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NO}_2\text{J}$ (515.5) Ber. J 24.62 N 2.72 Gef. J 24.71 N 2.90

α,α -Äthylen-Steroidketone

1.2 mMol *Dimethylsulfoxid-methojodid*³⁾ werden in 5—10 ccm Dimethylsulfoxid gelöst. Man leitet Stickstoff durch die Lösung, versetzt mit 2.2 mMol *Natriumhydrid*, rührt 20 Min. unter Stickstoff, gibt 1 mMol *Methojodid Ib—IIIb* in Portionen hinzu, rührt 5—15 Stdn. unter Stickstoff und fällt mit Wasser. Das Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

2.2-Äthylen-5 α -androstanol-(17 β)-on-(3) (IVa): Aus *Ib*; 79% Rohprodukt ergaben, an Silicagel chromatographiert und aus Essigester umkristallisiert, mit 34% Ausb. *IVa*. Schmp. 150—150.5°, $[\alpha]_D^{25}$: -15.2° ($c = 0.98$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (316.5) Ber. C 79.70 H 10.19 O 10.11 Gef. C 79.81 H 10.34 O 10.20

Acetat IVb: Schmp. 160.5—161° (Hexan), $[\alpha]_D^{25}$: -22.3° ($c = 1.09$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (358.5) Ber. C 77.05 H 9.56 O 13.39 Gef. C 76.91 H 9.55 O 13.42

16.16-Äthylen- Δ^5 -androstenol-(3 β)-on-(17) (Va): Aus *IIb* Ausb. 62%, Schmp. 176—176.5° (Essigester), $[\alpha]_D^{25}$: -28.6° ($c = 0.96$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (314.5) Ber. C 80.21 H 9.62 O 10.18 Gef. C 80.06 H 9.54 O 10.22

Acetat Vb: Schmp. 134—134.5° (Diisopropyläther), $[\alpha]_D^{25}$: -36.0° ($c = 1.0$).

21.21-Äthylen- Δ^5 -pregnenol-(3 β)-on-(20) (VI): Aus *IIIb*. Nach Chromatographieren an Silicagel 40% Rohprodukt, aus Essigester Ausb. 31%, Schmp. 163—164°, $[\alpha]_D^{25}$: +79.08° ($c = 1.03$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2$ (342.5) Ber. C 80.65 H 10.01 O 9.34 Gef. C 80.58 H 9.88 O 9.54

21.21-Äthylen-progesteron (VII): Durch Oppenauer-Oxydation von VI; Ausb. 65%, Schmp. 156–157°, $[\alpha]_D^{25}$: +253.1° ($c = 0.97$).

$C_{23}H_{32}O_2$ (340.5) Ber. C 81.13 H 9.47 O 9.40 Gef. C 80.79 H 9.55 O 9.79

2.2-Äthylen-testosteron (IXa): Die Lösung von 1.2 mMol Dimethylsulfoxid-methojodid³⁾ in 6 ccm Dimethylsulfoxid wird unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre mit 1.2 mMol Natriumhydrid (Ölsuspension) und nach 20 Min. mit 1 mMol 2-Methylen-testosteron (VIIIa)⁹⁾ versetzt und 5 Stdn. unter Stickstoff gerührt. Man arbeitet durch Fällung in essigsauerm Eiswasser auf und kristallisiert aus Essigester/Hexan um. Ausb. 81%, Schmp. 148.5–149.5°, $[\alpha]_D^{25}$: +40.5° ($c = 1.0$), $n_{241} = 16100$.

$C_{21}H_{30}O_2$ (345.5) Ber. C 80.21 H 9.62 O 10.18 Gef. C 79.83 H 9.86 O 10.36

2.2-Äthylen-testosteron-acetat (IXb): Durch Acetylieren von IXa oder durch Methylieren von 2-Methylen-testosteron-acetat (VIIIb) (Schmp. 180–183°) analog IXa. Schmp. 195.5 bis 196.5° (Diisopropyläther), $[\alpha]_D^{25}$: +19.8° ($c = 1.06$).

$C_{23}H_{32}O_3$ (356.5) Ber. C 77.49 H 9.05 O 13.46 Gef. C 77.32 H 9.38 O 13.53

1.1-Äthylen-5 α -androstanol-(17 β)-on-(3) (XIIa): 3.94 g Zink-Kupfer-Paar¹⁰⁾ in 50 ccm absol. Äther werden mit einer Spatelspitze Jod versetzt. Nun läßt man 13.9 g 3-Äthylendioxy-1-methylen-5 α -androstanol-(17 β) (Xa) und 10.75 g (3.23 ccm) Methylenjodid in 300 ccm absol. Äther zutropfen und erhitzt dabei die Lösung unter Rühren auf ca. 45° (zum gelinden Sieden). Nach je 2 Stdn. gibt man 9 mal Zn(Cu) und CH₂J₂ in den oben angegebenen Mengen nach. Während der ganzen Zeit (20 Stdn.) bleibt das Reaktionsgemisch bei der Siedetemperatur des Äthers. Die durch Filtrieren und Auswaschen des Rückstandes erhaltene äther. Lösung wird mit verd. Salzsäure, gesätt. Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels erhitzt man den Rückstand (Xa und XIIa als Gemisch) zur Acetalspaltung in 1500 ccm Methanol mit 150 ccm 8-vol.-proz. Schwefelsäure 30 Min. unter Rückfluß, engt auf 1/4 des Anfangsvol. ein, verdünnt mit Eiswasser, neutralisiert mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Methylenchlorid. Der ölige Rückstand der getrockneten und eingedampften Methylenchloridphase wird über Silicagel mit Cyclohexan/Essigester-Gemischen (95:5 bis 80:20) chromatographiert. Man erhält aus Diisopropyläther XIIa vom Schmp. 136–137°. $[\alpha]_D^{25}$: +102.5° ($c = 1.13$), Ausb. 23%.

$C_{21}H_{32}O_2$ (316.5) Ber. C 79.70 H 10.19 O 10.11 Gef. C 79.73 H 10.03 O 10.18

Aus den darauf folgenden Fraktionen isoliert man noch 36% 1-Methyl- Δ^1 -5 α -androstanol-(17 β)-on-(3) vom Schmp. 147–149° und 159–161°.

17 α -Methyl-1.1-äthylen-5 α -androstanol-(17 β)-on-(3) (XIIb): Aus Xb analog XIIa. Schmp. 125–126° (Diisopropyläther), $[\alpha]_D^{25}$: +83° ($c = 0.45$).

$C_{22}H_{34}O_2$ (330.5) Ber. C 79.95 H 10.37 O 9.68 Gef. C 79.71 H 10.24 O 10.00

Ausb. 20% XIIb und 33% 1.17 α -Dimethyl- Δ^1 -5 α -androstanol-(17 β)-on-(3) vom Schmp. 150–151°.

17 α -Cyclopropyl-testosteron (XVa): 2.0 g 17 α -Vinyl-testosteron (XIIIa) in 54 ccm absol. Äther und 6 ccm absol. Äthylenglykoldimethyläther werden mit 1.70 g (0.51 ccm) Methylenjodid und 0.62 g Zink-Kupfer-Paar¹⁰⁾ 20 Stdn. auf ca. 43° erhitzt. In Abständen von je 2 Stdn. werden 9 mal Methylenjodid und Zink/Kupfer in den oben angegebenen Mengen nachgegeben. Nach der üblichen Aufarbeitung und Chromatographie des Rohproduktes über Silicagel mit Hexan/Essigester (85:15) erhält man in den ersten Eluatens etwas XIIIa und in den folgenden XVa vom Schmp. 158–159° (Diisopropyläther). $[\alpha]_D^{25}$: +62.2° ($c = 0.98$), $n_{241} = 16500$, Ausb. 39%.

$C_{22}H_{32}O_2$ (328.5) Ber. C 80.44 H 9.82 O 9.74 Gef. C 80.36 H 9.98 O 10.06

17 α -Cyclopropyl-19-nor-testosteron (XVb): Aus *XIIIb* analog *XVa*; Schmp. 139.5–140.5° (Hexan), $[\alpha]_D^{25}$: +11.1° ($c = 1.15$), $\epsilon_{240} = 16900$, Ausb. 18%.

$C_{21}H_{30}O_2$ (314.5) Ber. C 80.20 H 9.62 O 10.18 Gef. C 80.14 H 9.89 O 10.47

17 α -Cyclopropyl- δ -stradiol-3-methyläther (XVI): Aus *XIV* analog *XVa*; Schmp. 116–116.5° (Diisopropyläther), $[\alpha]_D^{25}$: +42.0° ($c = 0.79$), Ausb. 35%. UV-Spektrum: λ_{max} 206 m μ ($\epsilon = 17200$), (218) (8790), (228) (5050), (273) (1930), 278 (2190), 287 (1940).

$C_{22}H_{30}O_2$ (326.5) Ber. C 80.94 H 9.26 O 9.80 Gef. C 80.67 H 9.30 O 10.14