

Henry Laurent und Rudolf Wiechert

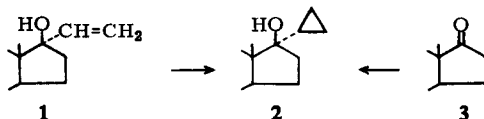
Darstellung und Reaktionen von 3-Cyclopropyl-steroiden

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 2. August 1968)

17 β -Hydroxy-5 α -androstanon-(3) (**4**) reagiert mit Cyclopropylmagnesiumbromid stereoselektiv zum 3 β -Cyclopropyl-Isomeren **5a** neben wenig 3 α -Cyclopropyl-Verbindung **6a**. Die Epimeren **5** und **6**, deren Konfigurationen durch chemische Reaktionen zugeordnet werden konnten, werden unter dem Einfluß von *p*-Toluolsulfonsäure zu **8** dehydratisiert und reagieren mit Salzsäure unter Homoallylumlagerung zu **9**.

Durch Simmons-Smith-Methylenierung von 17 β -Hydroxy-17 α -vinyl-steroiden **1**¹⁾ sowie durch Alkylierung von 17-Ketonen **3** mit Cyclopropyllithium²⁾ sind 17 β -Hydroxy-17 α -cyclopropyl-steroidoide **2** zugänglich.



In der vorliegenden Arbeit wurde das 17 β -Hydroxy-5 α -androstanon-(3) (**4**) mit dem aus Cyclopropylbromid und Magnesium leicht darstellbaren Cyclopropylmagnesiumbromid³⁾ umgesetzt. Als Hauptprodukt wurde das 3 β -Cyclopropyl-3 α ,17 β -diol **5a** direkt erhalten. Das epimere Diol **6a** wurde aus der Mutterlauge nach Acetylierung durch mehrfache Chromatographie an Silicagel in Form seines 17-Acetates **6b** in geringer Ausbeute isoliert.

Das Vorhandensein eines Cyclopropanringes in **5a** ergibt sich aus den spektroskopischen Daten. Im Nah-IR-Spektrum findet man die typischen Banden bei 4490 und 6140/cm⁴), im NMR-Spektrum erkennt man bei $\delta = 0.32$ ppm ein Dublett der Intensität 4 ($J = 6.5$ Hz), das den zwei Paaren geminaler Cyclopropanringprotonen zuzuordnen ist.

Aus **5a** bildet sich in Pyridin/Acetanhydrid leicht das 17-Acetat **5b**, durch Oxydation mit dem Chromtrioxid-Pyridin-Komplex⁵⁾ erhält man aus **5a** das 17-Keton

1) H.-G. Lehmann, H. Müller und R. Wiechert, Chem. Ber. **98**, 1470 (1965).

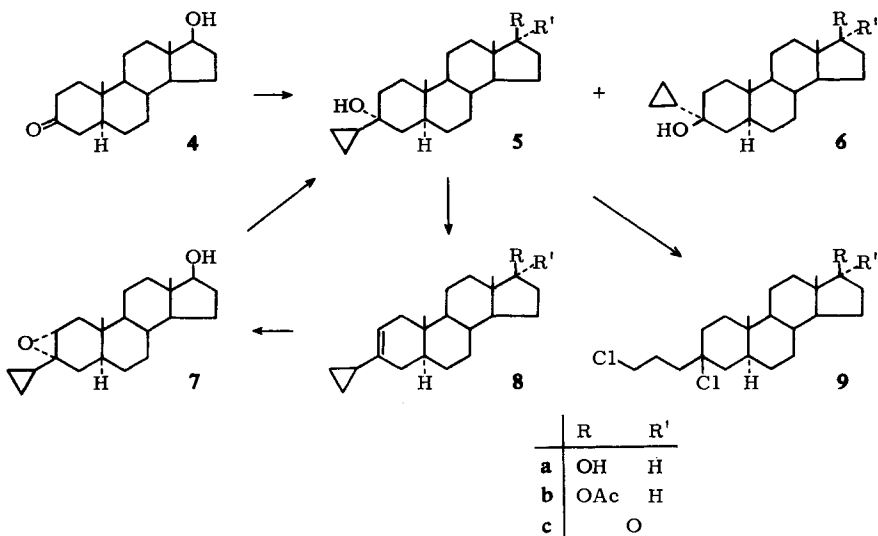
2) J. W. Dean, G. O. Potts und R. G. Christiansen, J. med. Chem. **10**, 795 (1967).

3) R. D. Hoffsommer, D. Taub und N. L. Wendler, J. org. Chemistry **27**, 4134 (1962).

4) H. Weitkamp und F. Korte, Tetrahedron [London] **20**, 2125 (1964).

5) G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler und L. H. Saret, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

5c. Mit *p*-Toluolsulfonsäure in Dioxan konnte das Diol **5a** sowie das 17-Keton **5c** außerordentlich leicht zu den entsprechenden 3-Cyclopropyl- Δ^2 -Verbindungen **8a** und **8c** dehydratisiert werden.



8a ergibt mit Pyridin/Acetanhydrid das 17-Acetat **8b** sowie mit Peressigsäure ein Epoxid, das sich mit Lithiumalanat reduktiv in das Diol **5a** überführen läßt. Auf Grund der diaxialen Öffnungsregel für Epoxide⁶⁾ muß man annehmen, daß die bei der Reduktion gebildete tertiäre Hydroxylgruppe in **5a** axial, also α -orientiert ist. Das Epoxid **7** muß deshalb ebenfalls $2\alpha.3\alpha$ -Konfiguration besitzen⁷⁾. Mit der Zuordnung der Konfiguration von **5a** ist die sterische Anordnung der epimeren Verbindung **6b** ebenfalls festgelegt.

Untersucht man dagegen die Dehydratisierung von **5a** mit Chlorwasserstoffsäure, so findet man als einziges Reaktionsprodukt eine Verbindung, deren Massenspektrum drei Peaks bei 386, 388, 390 *m/e* mit dem Intensitätsverhältnis 9 : 6 : 1 aufweist. Ein solches Verhältnis ist auf Grund der Isotopenhäufigkeit für eine Verbindung zu erwarten, die zwei Chloratome enthält. Mit Pyridin/Acetanhydrid läßt sich ein Monoacetat herstellen, das im NMR-Spektrum das Signal einer CH_2Cl -Gruppierung bei $\delta = 3.60$ ppm zeigt, das durch eine benachbarte CH_2 -Gruppe zum Triplett ($J = 6$ Hz) aufgespalten wird. Diese Daten sind mit der Struktur **9b** vereinbar.

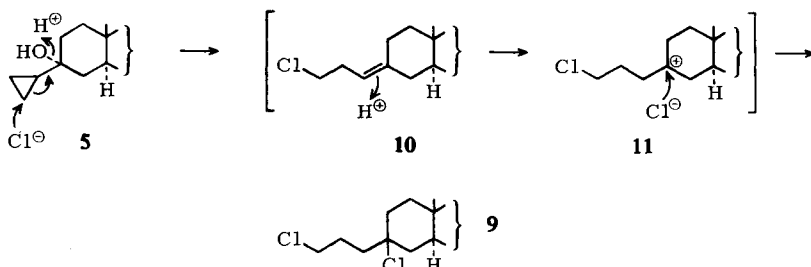
Das 3α -Hydroxy- 3β -cyclopropyl-17-keton **5c** bildet mit Chlorwasserstoffsäure die analoge Dichlorverbindung **9c**. Somit reagieren die 3α -Hydroxy- 3β -cyclopropylsteroide **5**, wie ähnliche Cyclopropylalkohole⁸⁾, in Gegenwart von Protonen und Chlorid-Ionen unter Homoallylumlagerung. Zunächst entsteht wahrscheinlich das

⁶⁾ A. Fürst und Pl. A. Plattner, *Helv. chim. Acta* **32**, 275 (1949); Abstracts of Papers, 12th International Congress of Pure and Applied Chemistry, S. 409, New York 1951.

⁷⁾ D. H. R. Barton, A. da S. Campos-Neves und R. C. Cookson, *J. chem. Soc. [London]* **1956**, 3500.

⁸⁾ H. Laurent, H. Müller und R. Wiechert, *Chem. Ber.* **99**, 3836 (1966).

Zwischenprodukt **10**, das nach Protonierung ein weiteres Chlorid-Ion aufnimmt. Die Konfiguration an C-3 der Verbindung **9** kann anhand dieser Reaktionsfolge nicht ohne weiteres vorausgesagt werden.



Das 3 α -Cyclopropyl-3 β -ol **6b** setzt sich ebenso wie die 3 β -Cyclopropyl-steroide **5** mit *p*-Toluolsulfonsäure bzw. Salzsäure unter Dehydratisierung bzw. Homoallylumlagerung um. Die Reaktionen verlaufen jedoch nicht so glatt und die Ausbeuten liegen ungünstiger als in der 3 β -Cyclopropylreihe.

Die Verbindungen **5b**, **5c**, **8a** und **9b** wurden subcutan an männlichen bzw. weiblichen Ratten auf androgene, anabole, östrogene und antioovulatorische Wirkung untersucht. Die geprüften Substanzen erwiesen sich selbst in hohen Dosierungen als inaktiv.

Für die Aufnahme und Diskussion der Spektren danken wir Herrn Dr. G. Schulz und Herrn Dr. G. Cleve, für präparative Mitarbeit Fräulein V. Olschanowsky.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert.

Die spezifischen Drehungen wurden in 1proz. Lösung in Chloroform bei 25° aufgenommen. Die UV-Spektren in Methanol wurden im Cary 14, die Nah-IR-Spektren in Chloroform im Beckman DK 1 gemessen. Zur Aufnahme der IR-Spektren dienten getemperte KBr-Tabletten. Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian A-60 in Deuteriochloroform hergestellt, Tetramethylsilan als interner Standard. Die Massenspektren nahm man mit einem Atlas CH 4-Gerät auf. Die Chromatographien wurden an der 50fachen Menge Kieselgel mit einem linearen Lösungsmittel-Gradienten vorgenommen.

Die Elementaranalysen stammen aus unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dipl.-Ing. J. Huber.

3 β -Cyclopropyl-5 α -androstandiol-(3 α .17 β) (**5a**)

a) Unter N_2 erhitzt man 2,43 g *Magnesiumspäne*, 100 ccm absol. Tetrahydrofuran, einige Jodkristalle und 9,2 ccm *Cyclopropylbromid* zum Sieden, bis sich das Magnesium löst. Man tropft die Lösung von 5,81 g 17 β -Hydroxy-5 α -androstanon-(3) (**4**)⁹⁾ in 50 ccm Tetrahydrofuran hinzu und erhitzt 3 Stdn. zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit Wasser zersetzt und die Substanz mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen der organischen Phase erhält man ein Öl, das, mit Diisopropyläther verrieben, Kristalle ergibt. Ausb.

⁹⁾ A. Butenandt, K. Tscherning und G. Hanisch, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 2097 (1935); A. Marquet, H. B. Kagan, M. Dvolaitzky, J. Lematre und J. Jacques, Bull. Soc. chim. France **1960**, 539.

2.82 g **5a** vom Schmp. 176–182°. $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$. IR: OH 3450/cm. Nah-IR: Cyclopropan 6140, 4490/cm. NMR: Cyclopropan d 0.32 ($J = 6.5$ Hz), 18-CH₃ s 0.74, 19-CH₃ s 0.77 ppm.

C₂₂H₃₆O₂ (332.5) Ber. C 79.47 H 10.91 O 9.62 Gef. C 79.63 H 10.86 O 10.18

b) 150 mg *2a.3a-Epoxy-3β-cyclopropyl-5a-androstanol-(17β)* (**7**) werden in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 150 mg *LiAlH₄* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen zersetzt man mit Wasser und extrahiert mit Äther. Die Ätherphasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand gibt aus Aceton/Hexan 117 mg **5a** vom Schmp. 179–183°. $[\alpha]_D^{25} = +13^\circ$. Identifizierung durch IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

17β-Acetoxy-3β-cyclopropyl-5a-androstanol-(3a) (**5b**): 250 mg **5a** werden in 2.0 ccm *Pyridin* und 1.0 ccm *Acetanhydrid* 16 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man gießt in Wasser, saugt die ausgefällte Substanz ab, wäscht mit Wasser und trocknet i. Vak. Ausb. 170 mg **5b** vom Schmp. 176–180° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25} = +6^\circ$. IR: 3-OH 3550, 17-OAc 1720/cm. Nah-IR: Cyclopropan 6100, 4480/cm. NMR: Cyclopropan d 0.32 ($J = 6.5$ Hz), 18-CH₃ s 0.78, 19-CH₃ s 0.78, 17-OAc s 2.03 ppm.

C₂₄H₃₈O₃ (374.6) Ber. C 77.00 H 10.20 O 12.80

Gef. C 77.23 H 10.36 O 12.92 Mol.-Gew. 374 (massenspektrometr.)

3a-Hydroxy-3β-cyclopropyl-5a-androstanon-(17) (**5c**): Man versetzt 30 ccm *Pyridin* portionsweise mit 3.0 g *CrO₃*, gibt zu der Mischung die Lösung von 3.0 g **5a** in 30 ccm *Pyridin* und rührt 16 Stdn. bei Raumtemp. Das Reaktionsgemisch wird an Kieselgel (750 g) chromatographiert und die Substanz mit 0–25% Aceton/Pentan eluiert. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 242 mg **5c** vom Schmp. 127–129°. $[\alpha]_D^{25} = +87^\circ$. IR: 3-OH 3530, 17-CO 1735/cm. Nah-IR: Cyclopropan 6140, 4500/cm. NMR: Cyclopropan d 0.32 ($J = 6.5$ Hz), 19-CH₃ s 0.77, 18-CH₃ s 0.85 ppm.

C₂₂H₃₄O₂ (330.5) Ber. C 79.95 H 10.37 O 9.68 Gef. C 80.23 H 10.38 O 10.00

17β-Acetoxy-3a-cyclopropyl-5a-androstanol-(3β) (**6b**): Die Mutterlaugen von **5a** werden chromatographiert. 2–6% Aceton/Methylenchlorid eluieren ca. 7 g Substanzgemisch, das mit 20 ccm *Acetanhydrid* und 40 ccm *Pyridin* bei Raumtemp. acetyliert wird. Das Rohprodukt wird nochmals chromatographiert. 2.1–2.4% Aceton/Pentan eluieren 857 mg **6b** vom Schmp. 100–136° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25} = +27^\circ$. IR: 3-OH 3510, 17-OAc 1735/cm. Nah-IR: Cyclopropan 6100, 4480/cm. NMR: Cyclopropan m 0.23–0.47, 18-CH₃ s 0.80, 19-CH₃ s 0.86, 17-OAc s 2.03 ppm.

C₂₄H₃₈O₃ (374.6) Ber. C 77.00 H 10.20 O 12.80

Gef. C 76.79 H 10.29 O 13.38 Mol.-Gew. 374 (massenspektrometr.)

2a.3a-Epoxy-3β-cyclopropyl-5a-androstanol-(17β) (**7**): Eine Lösung von 650 mg *3-Cyclopropyl-Δ²-5a-androstenol-(17β)* (**8a**) in 13 ccm Methylenchlorid wird mit 163 mg *Kaliumacetat*, 650 mg wasserfr. *Natriumsulfat* und 0.65 ccm *Peressigsäure* versetzt. Man rührt 2 Stdn. bei Raumtemp., versetzt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Extrakt wird mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet, i. Vak. eingengt und das Rohprodukt chromatographiert. 4.5–6.3% Aceton/Pentan eluieren 240 mg **7** vom Schmp. 125–126° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25} = +33^\circ$. IR: 17-OH 3430/cm. NMR: Cyclopropan m 0.20–0.45, 19-CH₃ s 0.73, 18-CH₃ s 0.77, H-2 d 2.99 ppm ($J = 5.3$ Hz).

C₂₂H₃₄O₂ (330.5) Ber. C 79.95 H 10.37 O 9.68 Gef. C 78.56 H 10.36 O 9.92

3-Cyclopropyl-Δ²-5a-androstenol-(17β) (**8a**): 300 mg **5a** läßt man in 6 ccm Dioxan mit 300 mg *p-Toluolsulfonsäure* 30 Min. bei Raumtemp. stehen. Die Lösung wird in Eiswasser eingeehrt, die ausgefallene Substanz abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausb. 242 mg **8a**

vom Schmp. 106–108° (Rohprodukt). $[\alpha]_D^{25} = +61^\circ$. UV: $\epsilon_{194} = 10400$. IR: 17-OH 3400/cm. Nah-IR: 6100, 4490/cm. NMR: Cyclopropan m 0.30–0.60, 19-CH₃ s 0.72, 18-CH₃ s 0.75, H-2 m 5.35 ppm ($H_W = 8$ Hz).

C₂₂H₃₄O (314.5) Ber. C 84.01 H 10.90 O 5.09 Gef. C 83.84 H 11.00 O 5.33

17 β -Acetoxy-3-cyclopropyl- Δ^2 -5 α -androgen (8b)

a) 500 mg **8a** (aus Mutterlaugen) werden in Analogie zur Darstellung von **5b** mit 1 ccm Acetanhydrid und 2 ccm Pyridin acetyliert. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 1.4 bis 1.5% Aceton/Pentan eluieren 255 mg **8b** vom Schmp. 122–124° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25} = +52^\circ$. UV: $\epsilon_{195} = 9380$. IR: 17-OAc 1730/cm. Nah-IR: Cyclopropan 6080, 4480/cm. NMR: Cyclopropan m 0.30–0.60, 19-CH₃ s 0.71, 18-CH₃ s 0.79, 17-OAc s 2.03, H-2 m 5.35 ppm ($H_W = 8$ Hz).

C₂₄H₃₆O₂ (356.6) Ber. C 80.84 H 10.18 O 8.98 Gef. C 81.19 H 10.44 O 8.59

b) 250 mg **6b** werden in Analogie zur Darstellung von **8a** mit *p*-Toluolsulfonsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 0.4–0.9% Aceton/Pentan eluieren 147 mg **8b** vom Schmp. 120–122° (Aceton/Hexan). Identifizierung durch IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

3-Cyclopropyl- Δ^2 -5 α -androgen-(17) (8c)

a) Eine Lösung von 1.0 g **5c** in 20 ccm Dioxan wird mit 1.0 g *p*-Toluolsulfonsäure 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Man gießt in Eiswasser, das Natriumacetat und Natriumchlorid enthält, saugt die ausgefällte Substanz ab, wäscht mit Wasser, trocknet i. Vak. und kristallisiert aus Methanol um. Ausb. 621 mg **8c** vom Schmp. 109–111°. $[\alpha]_D^{25} = +148^\circ$. UV: $\epsilon_{195} = 10500$. IR: 17-CO 1750/cm. Nah-IR: Cyclopropan 6100, 4480/cm. NMR: Cyclopropan m 0.30–0.60, 19-CH₃ s 0.73, 18-CH₃ s 0.87, H-2 m 5.33 ppm ($H_W = 8$ Hz).

C₂₂H₃₂O (312.5) Ber. C 84.55 H 10.33 O 5.12 Gef. C 84.78 H 10.69 O 5.39

b) Die Lösung von 50 mg **8a** in 5 ccm über KMnO₄ destilliertem Aceton versetzt man mit 0.08 ccm Jones-Reagens¹⁰⁾, rührt 30 Min. bei Raumtemp., gießt in Eiswasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 16 mg **8c** vom Schmp. 108–110°, identifiziert durch Misch-Schmp. (109–112°) und Dünnschichtchromatogramm.

3 ξ -Chlor-3 ξ -[3-chlor-propyl]-5 α -androstanol-(17 β) (**9a**): Eine Lösung von 2.0 g **5a** in 100 ccm Aceton wird mit 12 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Dann verdampft man das Lösungsmittel i. Vak., löst den Rückstand in Methylenchlorid, wäscht mit NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknet und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird chromatographiert. 4.8–6.8% Aceton/Pentan eluieren 1.35 g **9a** vom Schmp. 124–133° (mit Hexan verrieben). $[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$. IR: 17-OH 3350/cm.

C₂₂H₃₆Cl₂O (387.4) Ber. C 68.20 H 9.37 Cl 18.30 O 4.13

Gef. C 68.63 H 9.54 Cl 16.36 O 5.14

Mol.-Gew. 386/388/390 (massenspektrometr.)

3 ξ -Chlor-17 β -acetoxy-3 ξ -[3-chlor-propyl]-5 α -androstan (**9b**): 1.4 g **9a** werden in Analogie zur Darstellung von **5b** mit 6 ccm Pyridin und 3 ccm Acetanhydrid acetyliert. Ausb. 654 mg **9b** vom Schmp. 159–160° (Aceton). $[\alpha]_D^{25} = +13^\circ$. IR: 17-OAc 1730/cm. NMR: 18-CH₃ s 0.77, 19-CH₃ s 0.79, 17-OAc s 2.04, –CH₂Cl t 3.60 ppm ($J = 6$ Hz).

C₂₄H₃₈Cl₂O₂ (429.5) Ber. C 67.12 H 8.92 Cl 16.51 O 7.45

Gef. C 68.58 H 9.14 Cl 16.38 O 7.02

¹⁰⁾ R. G. Curtis, I. Heilbron, E. R. H. Jones und G. F. Woods, J. chem. Soc. [London] 1953, 457.

3ξ-Chlor-3ξ-[3-chlor-propyl]-5α-androstanon-(17) (9c): 850 mg **5c** in 25 ccm Aceton werden mit 8.5 ccm konz. *Salzsäure* versetzt. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. dampft man das Aceton i. Vak. ab, löst den Rückstand in Methylenchlorid, wäscht die Lösung mit NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknet und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird zweimal aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 534 mg **9c** vom Schmp. 131–138°. $[\alpha]_D^{25} = +79^\circ$. IR: 17-CO 1740/cm. NMR: 19-CH₃ s 0.79, 18-CH₃ s 0.87, -CH₂Cl t 3.60 ppm ($J = 5$ Hz).

C₂₂H₃₄Cl₂O (385.4) Ber. C 68.56 H 8.87 O 4.16 Cl 18.41
Gef. C 69.05 H 9.05 O 3.98 Cl 18.11

3ξ-Chlor-17β-acetoxy-3ξ-[3-chlor-propyl]-5α-androstan (9b) aus 6b: 250 mg **6b** werden in Analogie zur Darstellung von **9a** in Aceton mit *Salzsäure* umgesetzt und chromatographiert. Ausb. 35 mg **9b**. Identifizierung durch IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

[342/68]