

17 β -Cyclobutenylsteroide

Rudolf Wiechert*, Michael Maikowski, Georg-A. Hoyer und Henry Laurent

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin und Bergkamen,
D-1000 Berlin 65, Müllerstr. 170–172

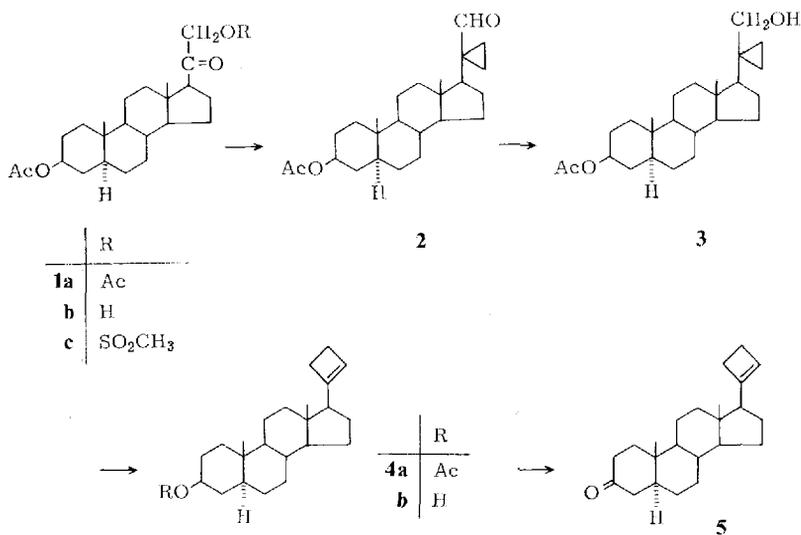
Eingegangen am 16. November 1972

Ausgehend vom 3 β ,21-Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (**1a**) gelangt man durch Umsetzung des 21-Mesylats **1c** mit Dimethyl(methylen)sulfoniumoxid zum Aldehyd **2**. Nach Reduktion zum Alkohol **3** erfolgt leicht Dehydratisierung unter Ringerweiterung zum Cyclobutenyl-Derivat **4a**. Nach Verseifung und Oxidation erhält man das 17 β -(1-Cyclobuten-1-yl)-5 α -androstan-3-on (**5**).

17 β -Cyclobutenylsteroids

The 21-mesylate derivative **1c** of 3 β ,21-diacetoxy-5 α -pregnan-20-one (**1a**) reacts with dimethyl(methylene)sulfonium oxide to give the aldehyde **2**. Reduction of the aldehyde leads to the corresponding alcohol **3**, which is easily dehydrated with ring expansion to the cyclobutenyl derivative **4a**. After saponification and oxidation 17 β -(1-cyclobuten-1-yl)-5 α -androstan-3-one (**5**) is obtained.

Nach der Synthese von 17-Spiro-cyclobutanon-steroiden^{1,2)} berichten wir in dieser Arbeit über die Darstellung von 17 β -Cyclobutenylsteroiden.



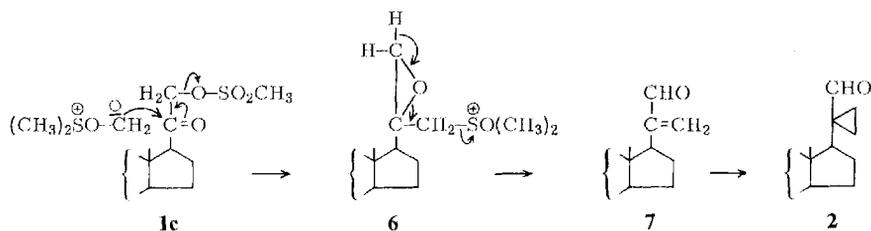
¹⁾ R. Wiechert, *Angew. Chem.* **82**, 219 (1970), *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 237 (1970).

²⁾ R. Wiechert, *Excerpta Med. Found. Int. Congr. Ser.* **210**, 4 (1970).

Aus 3 β ,21-Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (**1a**)³⁾ entsteht durch partielle Verseifung das 21-Hydroxypregnan **1b** und daraus durch Behandlung mit Methansulfochlorid in Pyridin das 21-Mesylat **1c**.

Setzt man das Mesylat **1c** mit einem 2.3fachen Überschuß von Dimethyl(methylen)sulfoniumoxid, dem Corey-Reagenz⁴⁾, um, so erhält man den Aldehyd **2** mit 26% Ausbeute. Das Vorliegen eines Cyclopropanringes wird durch charakteristische Schwingungen im nahen IR-Bereich bei 6135, 4545 und 4505 cm⁻¹ angezeigt. Im NMR-Spektrum findet man das Aldehyd-Proton als Singulett bei δ 9.48 ppm.

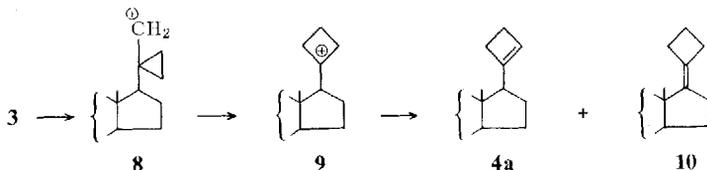
Für die Bildung des Aldehyds **2** aus dem 20-Oxo-21-mesylat **1c** wird folgender Mechanismus angenommen:



Der nucleophile Angriff des Dimethyl(methylen)sulfoniumoxids erfolgt am C-Atom 20. Unter Eliminierung der Mesyloxygruppe wird intermediär das Epoxid **6** gebildet, das nach Verlust von Dimethylsulfoxid den ungesättigten Aldehyd **7** ergibt. Dieser reagiert nunmehr mit einem weiteren Molekül Corey-Reagenz unter Bildung des Cyclopropanderivats **2**.

21-Chlor-20-oxosteroide liefern unter den angegebenen Bedingungen ebenfalls den Cyclopropancarbaldehyd vom Typ **2**, während entsprechende 21-Jod-20-oxosteroidoide zu 17-(Cyclopropylcarbonyl)androstanen führen²⁾.

Die Reduktion des Aldehyds **2** mit Natriumborant in Dioxan führt zum Cyclopropylmethanol **3**. Die beiden Protonen am C-Atom 21 erscheinen im NMR-Spektrum als AB-System bei δ 3.00 und 3.92 ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J = 11$ Hz. Bei dem Versuch, **3** bei -5° in das Mesylat zu überführen, entsteht das 17 β -Cyclobutenylsteroid **4a**.



Dabei bildet sich offenbar außerordentlich leicht das Cyclopropylmethyl-Kation **8**, das unter Demjanov-Isomerisierung⁵⁾ in das Cyclobutyl-Kation **9** übergeht. Dieses stabilisiert sich durch Abgabe eines Protons zum Cyclobutenylsteroid **4a**. Das ebenfalls

³⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und A. Fürst, *Helv. Chim. Acta* **26**, 2274 (1943); A. H. Soloway, W. J. Conside, D. K. Fukushima und T. F. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2941 (1954); A. Marquet, M. Dvolaitzky, H. B. Kagan, L. Mamlok, C. Ouannes und J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. France* **1961**, 1822.

⁴⁾ E. J. Corey und M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1353 (1965).

⁵⁾ N. Demjanov und M. Luschnikov, *J. Russ. Physik.-Chem. Ges.* **35**, 26 (1903).

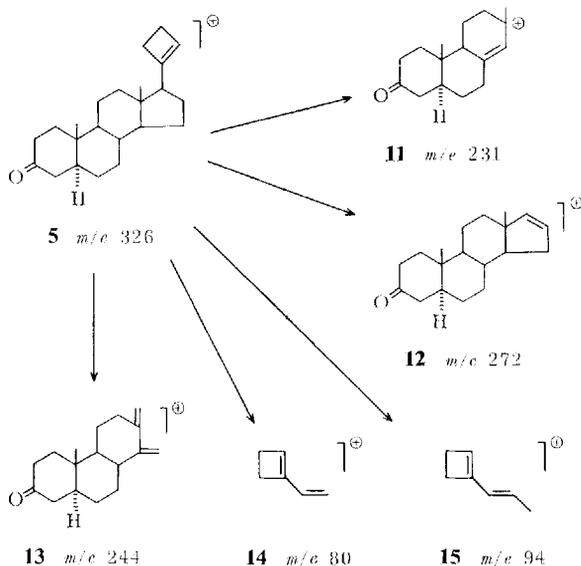
zu erwartende Cyclobutyliden-Derivat **10** [NMR: δ 0.78 ppm (s, 18-H), 0.82 (s, 19-H), 2.00 (s, 3-OAc), 4.66 (m, $W_{1/2} = 22$ Hz, 3-H), 2.88–2.34 (m, Cyclobutyliden-2- und -4-H) im Verhältnis 3:3:3:1:4] konnte in den Mutterlaugen von **4a** angereichert, aber nicht rein isoliert werden.

10 besitzt kein olefinisches Proton im NMR-Spektrum wie **4a**. Außerdem läßt sich die Signallage der 13-Methylgruppe für die entsprechende 17-Methylenverbindung abschätzen. Ausgehend von 17-Methylen-4-androsten-3-on (18-H δ 0.84 ppm)⁶⁾ unter Verwendung der Inkremente von Zürcher⁷⁾ erhält man einen Wert von δ 0.78 ppm, der sehr gut mit dem für Verbindung **10** übereinstimmt.

Die Lage der Doppelbindung im Cyclobutenylsteroid **4a** folgt aus dem NMR-Spektrum. Es erscheint nur ein olefinisches Proton als verbreitertes Singulett bei δ 5.65 ppm, die restlichen vier Protonen des Cyclobutenringes ergeben ein Multiplett bei δ 2.38 ppm.

Durch Verseifung des 3-Acetats **4a** und nachfolgende Oxidation der 3 β -Hydroxy-Gruppe in **4b** mit Jones-Reagenz⁸⁾ wurde das 17 β -(1-Cyclobuten-1-yl)-5 α -androstan-3-on (**5**) dargestellt.

Im Massenspektrum des Cyclobutenyl-3-ketons **5** findet man als intensivsten Peak den Molekülpeak bei m/e 326. Charakteristische Schlüsselbruchstücke der Massen 94 und 80 sowie 272, 244 und 231 lassen auf das Vorhandensein des Cyclobutenylrestes schließen.



⁶⁾ B. S. Macdonald, P. J. Sykes, P. M. Adhikary und R. A. Harkness, *Steroids* **18**, 753 (1971).

⁷⁾ R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963).

⁸⁾ K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39; R. G. Curtis, I. Heilbron, E. R. H. Jones und G. F. Woods, *ebenda* **1953**, 457.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die spezifischen Drehungen wurden bei 25° in 0,5proz. Lösung in Chloroform im Perkin-Elmer 141, die IR-Spektren in getemperten KBr-Tabletten im Perkin-Elmer 621, die Nah-IR-Spektren in Chloroform im Beckman DK-1A, die NMR-Spektren in CDCl₃ im Varian HA-100 mit Tetramethylsilan als internem Standard und die Massenspektren im Varian MAT CH 4 bei 70 eV gemessen. Von den MS-Daten werden nur die charakteristischen und intensiven Ionen (Molekül- und Bruchstück-Ionen) mit einer Erklärung ihrer Entstehung wiedergegeben. Der Basispeak ist jeweils kursiv gedruckt. Die Chromatographien wurden mit der 50–100fachen Menge an Kieselgel nach der Gradientenmethode vorgenommen. Die Elementaranalysen sind in unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dipl.-Ing. J. Huber ausgeführt worden.

3 β -Acetoxy-21-hydroxy-5 α -pregnan-20-on (1b): Zu einer durch Eis/Kochsalz gekühlten und unter Stickstoff stehenden Lösung von 55,7 g 3 β ,21-Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (**1a**)³⁾ in 240 ml Methanol und 360 ml Methylenchlorid wird die Lösung von 3,6 g Kaliumhydroxid in 120 ml Methanol gegeben. Nach 30 min versetzt man mit 5,5 ml Essigsäure, engt i. Vak. weitgehend ein und fällt mit Eiswasser. Der Niederschlag wird abgesaugt und in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, der Rückstand wird chromatographiert. Mit 6–10% Aceton/Methylenchlorid erhält man nach Umkristallisieren aus Diisopropyläther/Methylenchlorid 41,0 g (82%) **1b**, Schmp. 150–151°, [α]_D²⁵: +70°. — IR: HO 3460, Ester-C=O und 20-C—O 1725, C—O 1260 und 1040 cm⁻¹. — NMR: δ 0,62 ppm (s, 18-H), 0,81 (s, 19-H), 2,00 (s, 3-OAc), 4,14 (s, 21-H), 4,66 (m, $W_{1/2}$ = 22 Hz, 3-H) im Verhältnis 3:3:3:2:1.

C₂₃H₃₆O₄ (376,5) Ber. C 73,37 H 9,64 O 16,99 Gef. C 73,45 H 9,94 O 16,81

3 β -Acetoxy-21-mesyloxy-5 α -pregnan-20-on (1c): Die Lösung von 36,0 g **1b** in 500 ml Pyridin wird auf -20° gekühlt und tropfenweise mit 23 ml Methansulfonchlorid versetzt. Danach wird noch 2 h stehengelassen, dann in Eis/Wasser eingerührt, der Niederschlag abgesaugt und in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Aus Diisopropyläther/Methylenchlorid 42,0 g (97%) **1c**, Schmp. 166–168°, [α]_D²⁵: +70°. — IR: Ester-C=O und 20-C—O 1725, SO₂O 1355 und 1170, C—O 1250 und 1035 cm⁻¹. — NMR: δ 0,64 ppm (s, 18-H), 0,81 (s, 19-H), 2,00 (s, 3-OAc), 3,20 (s, 21-SO₂CH₃), 4,65 (m, $W_{1/2}$ = 22 Hz, 3-H), 4,81 und 4,66 (AB-System, J = 16 Hz, 21-H) im Verhältnis 3:3:3:3:1:2.

C₂₄H₃₈O₆S (454,6) Ber. C 63,41 H 8,43 O 21,11 S 7,05
Gef. C 63,46 H 8,58 O 20,02 S 7,00

3 β -Acetoxy-17 β -(1-formylcyclopropyl)-5 α -androstan (2): Durch Zugabe von 8,5 g gepulvertem Natriumhydroxid zu einer Lösung von 43,5 g Trimethyloxosulfoniumjodid in 1,3 Liter Dimethylsulfoxid wird innerhalb 30 min unter Rühren das Corey-Reagenz⁴⁾ hergestellt. Man setzt 39,0 g **1c** hinzu und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit Eiswasser unter Zusatz von Essigsäure gefällt. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Bei der Chromatographie eluiert man mit 4–6% Aceton/Hexan 8,5 g (26%) **2**, Schmp. 169–170° (aus Hexan), [α]_D²⁵: +3°. — IR: CHO 2730, Ester-C=O 1730, Aldehyd-C=O 1705, C—O 1240 und 1025 cm⁻¹. — Nah-IR: Cyclopropan 6135, 4545, 4505 cm⁻¹. — NMR: δ 0,68 ppm (s, 18-H), 0,83 (s, 19-H), 2,02 (s, 3-OAc), 4,66 (m, $W_{1/2}$ = 22 Hz, 3-H), 9,48 (s, CHO) im Ver-

hältnis 3:3:3:1:1. — MS: m/e 386 (M^+), 368 ($M^+ - H_2O$), 358 ($M^+ - CO$), 326 ($M^+ - CH_3CO_2H$), 314, 311 (326 — CH_3), 308 (326 — H_2O), 290 ($M^+ - CH_2 - CH - C_3H_4 - CHO^9$), 275 ($M^+ - CH_3CH_2CH - C_3H_4 - CHO^9$), 230 (290 — CH_3CO_2H), 215 (275 — CH_3CO_2H), 201, 147, 43 (CH_3CO).

$C_{25}H_{38}O_3$ (386.6) Ber. C 77.67 H 9.91 O 12.42 Gef. C 77.97 H 9.98 O 12.34

3 β -Acetoxy-17 β -[1-(hydroxymethyl)cyclopropyl]-5 α -androstan (3): Die Lösung von 6.3 g **2** in 140 ml Dioxan versetzt man mit 600 mg Natriumboranat in 80 ml Dioxan. Nach Zugabe von 15 ml Wasser und 2 ml 2N NaOH wird über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wird mit Eiswasser gefällt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Der abgesaugte Niederschlag wird in Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingengt und der Rückstand aus Hexan umkristallisiert. Ausb. 6.0 g (95%), Schmp. 191 bis 192°, $[\alpha]_D^{25}$: +14°. — IR: HO 3500, Ester-C=O 1730, C—O 1260 und 1030 cm^{-1} . — NMR: δ 0.71 ppm (s, 18-H), 0.82 (s, 19-H), 2.01 (s, 3-OAc), 3.00 und 3.92 (AB-System, $J = 11$ Hz, CH_2O), 4.66 (m, $W_{1/2} = 22$ Hz, 3-H) im Verhältnis 3:3:3:2:1.

$C_{25}H_{40}O_3$ (388.6) Ber. C 77.27 H 10.38 O 12.35 Gef. C 77.20 H 10.39 O 12.45

3 β -Acetoxy-17 β -(1-cyclobuten-1-yl)-5 α -androstan (4a): Zu 4.0 g **3** in 60 ml Pyridin werden bei —5° 2.0 ml Methansulfochlorid getropft. Nach 1 h wird in Eiswasser eingerührt. Die Lösung des abgesaugten und in Methylenchlorid aufgenommenen Niederschlags wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Bei der Chromatographie des Rohproduktes eluiert man mit 2–4% Aceton/Pentan 1.42 g (37%) **4a**. Schmp. 146–148° (aus Methanol), $[\alpha]_D^{25}$: +17°. — IR: Ester-C=O 1730, C=C 1625, C—O 1260 und 1040 cm^{-1} . — NMR: δ 0.60 ppm (s, 18-H), 0.83 (s, 19-H), 2.01 (s, 3-OAc), 4.67 (m, $W_{1/2} = 22$ Hz, 3-H), 5.65 (m, $W_{1/2} = 3$ Hz, Cyclobuten-2-H), 2.38 (m, $W_{1/2} = 15$ Hz, Cyclobuten-3- und -4-H) im Verhältnis 3:3:3:1:1:4. — MS⁹⁾: 370 (M^+), 355 ($M^+ - CH_3$), 342 ($M^+ - C_2H_4$), 341 ($M^+ - C_2H_5$), 327 (342 — CH_3), 316 ($M^+ - C_4H_6$), 310 ($M^+ - CH_3CO_2H$), 295 (355 — CH_3CO_2H), 288 ($M^+ - CH_2 = CH - C_4H_7$), 275 ($M^+ - CH_3CH_2CH - C_4H_5$), 215 ($M^+ - CH_3CO_2H - CH_3CH_2CH - C_4H_5$), 203, 147, 94 ($C_4H_5 - CH = CHCH_3$), 80 ($C_4H_5 - CH = CH_2$), 43 (CH_3CO).

$C_{25}H_{38}O_2$ (370.6) Ber. C 81.03 H 10.33 O 8.64 Gef. C 80.80 H 10.22 O 9.03

17 β -(1-Cyclobuten-1-yl)-5 α -androstan-3 β -ol (4b): Zu einer Lösung von 2 g Kaliumcarbonat in 100 ml Methanol und 10 ml Wasser werden 2.0 g **4a** gegeben. Die Suspension wird 24 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit 2 ml Essigsäure neutralisiert und in Eiswasser eingerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, in Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. verdampft und das Rohprodukt aus Hexan umkristallisiert. Ausb. 1.3 g (73%), Schmp. 132–134°, $[\alpha]_D^{25}$: +24°. — IR: HO 3300, C=C 1620, C—O 1040 cm^{-1} . — NMR: δ 0.62 ppm (s, 18-H), 0.82 (s, 19-H), 3.58 (m, $W_{1/2} = 22$ Hz, 3-H), 5.65 (m, $W_{1/2} = 3$ Hz, Cyclobuten-2-H), 2.38 (m, $W_{1/2} = 15$ Hz, Cyclobuten-3- und -4-H) im Verhältnis 3:3:1:1:4. — MS⁹⁾: 328 (M^+), 313 ($M^+ - CH_3$), 300 ($M^+ - C_2H_4$), 299 ($M^+ - C_2H_5$), 295 ($M^+ - H_2O - CH_3$), 285 (300 — CH_3), 274 ($M^+ - C_4H_6$), 246 ($M^+ - CH_2 = CH - C_4H_7$), 233 ($M^+ - CH_3CH_2CH - C_4H_5$), 215 ($M^+ - H_2O - CH_3CH_2CH - C_4H_5$), 203, 94 ($C_4H_5 - CH = CHCH_3$), 80 ($C_4H_5 - CH = CH_2$).

$C_{23}H_{36}O$ (328.5) Ber. C 84.09 H 11.04 O 4.87 Gef. C 83.28 H 11.43 O 5.42

⁹⁾ $C_3H_4 = \triangleleft$; $C_4H_6 =$ Cyclobuten; $C_4H_5 =$ Cyclobutenyl; $C_4H_7 =$ Cyclobutyl.

17 β -(1-Cyclobuten-1-yl)-5 α -androstan-3-*on* (**5**): 2.0 g **4b** werden mit 2 ml Jones-Reagenz⁸⁾ in 50 ml Aceton bei Raumtemp. oxidiert. Anschließend wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand chromatographiert. Man eluiert mit 1.5–2% Aceton/Pentan und kristallisiert aus Methanol. Ausb. 950 mg (48%), Schmp. 124–126°, $[\alpha]_D^{25}$: +52°. — IR: C=O 1715, C=C 1620 cm⁻¹. — NMR: δ 0.64 ppm (s, 18-H), 1.03 (s, 19-H), 5.66 (m, $W_{1/2}$ = 3 Hz, Cyclobuten-2-H), 2.37 (m, $W_{1/2}$ = 15 Hz, Cyclobuten-3- und -4-H) im Verhältnis 3:3:1:4. — MS⁹⁾: 326 (M⁺), 311 (M⁺ – CH₃), 298 (M⁺ – C₂H₄), 297 (M⁺ – C₂H₅), 283 (298 – CH₃), 272 (**12** = M⁺ – C₄H₆), 244 (**13** = M⁺ – CH₂=CH–C₄H₇), 231 (**11** = M⁺ – CH₃CH₂CH–C₄H₅), 94 (**15** = C₄H₅–CH=CHCH₃), 80 (**14** = C₄H₅–CH=CH₂).

C₂₃H₃₄O (326.5) Ber. C 84.60 H 10.50 O 4.90 Gef. C 84.35 H 10.51 O 5.21

[415/72]