

SYNTHESE VON PENTACYCLISCHEN 7 β ,15 β -ETHANO-STEROIDEN

Klaus Nickisch*, Dieter Bittler und Henry Laurent

*Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin und Bergkamen
Müllerstraße 170-178, D-1000 Berlin 65*

Abstract: The synthesis of pentacyclic 7 β ,15 β -ethano-androstene derivatives by intramolecular opening of a 15 β ,16 β -methylene-17-oxo moiety with a 7 β -malonyl ester function is described.

Die Synthese pentacyclischer bzw. überbrückter Steroide ist in letzter Zeit von verschiedenen Arbeitsgruppen mitgeteilt worden. So wurde die 1- und 11-Position¹ als auch die 11- und 18-Position² des Steroidgerüsts in der Corticoid- und Gestagenreihe durch eine Ethano- bzw. Propanogruppe überbrückt. Der Ringschluß von C-1 nach C-11 kann außerdem durch eine Oxethanogruppe bewerkstelligt werden^{3,4}. Über die Verbrückung der 2- und 10-Position mittels einer Ethanogruppe wurde aus der Reihe der 5 α -Reduktasehemmer berichtet⁵. 14,17-Ethano-Derivate wurden vom Progesteron⁶, Estradiol⁷ und in der Reihe der antigestagen wirksamen 11 β -Arylsteroiden⁸ dargestellt.

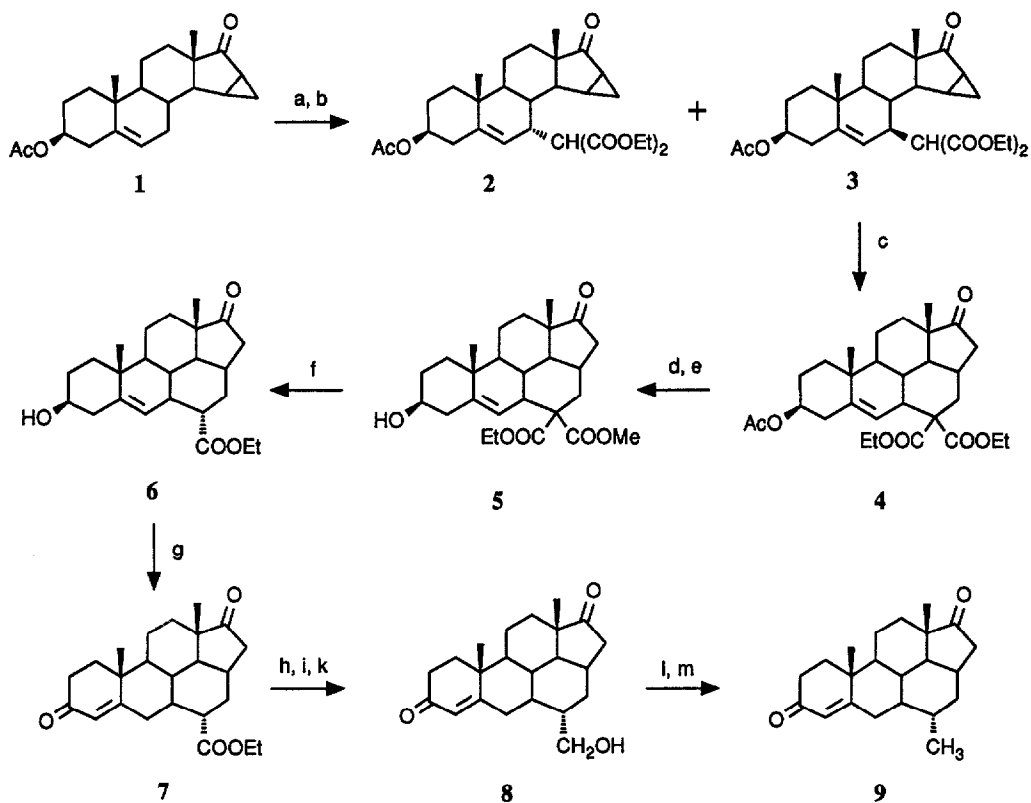
Durch die Einführung eines weiteren Ringes erhält man einerseits einen besseren Einblick in den Raumspruch, den ein Rezeptor an ein Substrat stellt, andererseits kann dadurch die konformative Flexibilität des Moleküls verringert werden, wodurch die Korrelation zwischen biologischer Wirkung und Konformation besser verstanden werden kann. Idealerweise sollte bei ausreichender Information ein optimal an den Rezeptor bindendes Derivat erhalten werden können.

In dieser Arbeit berichten wir über den Aufbau von 7 β ,15 β -Ethano-Steroiden. Unsere Arbeiten auf dem Gebiet der Aldosteronantagonisten hatten gezeigt, daß 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-^{9,10} sowie 7 α -Alkoxy-carbonyl-15 β ,16 β -methylene-Spirolactone¹¹ eine hohe biologische Wirkung besitzen. Wir waren deshalb u. a. an der Synthese von 7-Alkoxy-carbonylmethyl-Derivaten interessiert.

Als Startmaterial wählten wir das 3β -Acetoxy- $15\beta,16\beta$ -methylen-5-androsten-17-on (**1**)¹². Zur Einführung der Essigsäureeinheit in die 7-Position wurde mit N-Bromsuccinimid in CCl_4 bromiert und das erhaltene Rohprodukt ohne Aufreinigung mit Natriumhydrid/Malonsäurediethylester in THF umgesetzt. Durch Säulenchromatographie ließ sich das im Überschuß vorliegende 7β -Derivat **3** von dem 7α -Isomeren **2** abtrennen und in 36%iger Ausbeute isolieren. Bei dem Versuch, **3** durch Decarbalkoxylierung mittels NaCN/DMSO in den Monoester zu überführen¹³, trat nicht die gewünschte Reaktion ein, vielmehr wurde der pentacyclische Diester **4** in 51%iger Ausbeute erhalten. Die Bildung dieses Produktes läßt sich durch intramolekulare Öffnung des durch die 17-Ketogruppe polarisierten Cyclopropanringes erklären. Das als Nukleophil zugesetzte Natriumcyanid wirkt in diesem Falle als Base und deprotoniert die Malonesterguppe, die dann den Dreiring öffnet. Entsprechende inter- und intramolekulare Öffnungen von Akzeptor-substituierten Cyclopropanringen sind literaturbekannt¹⁴.

Führt man die Decarbalkoxygenierung mit NaCl ¹⁵ statt mit NaCN durch, so wird ausschließlich der erwartete nicht zyklisierte Monoester gebildet. Um den Einfluß der $7\beta,15\beta$ -Ethanobrücke auf die biologische Wirkung festzustellen, sollte eine Estergruppe der Verbindung **4** entfernt und die andere in eine Methylgruppe überführt werden. Da die Diesterfunktion der Verbindung **4** gegenüber Kochen sowohl mit NaCN als auch mit NaCl in DMF inert war, wurde **4** mit zwei Äquivalenten Natriumhydroxid zur Monosäure umgesetzt und anschließend mit Diazomethan in den Methylethylester **5** überführt (83 % bezogen auf **4**). Mit LiCl in DMSO ergab **5** durch selektive Methylesterspaltung in 76%iger Ausbeute den Monoester **6** (Fp. 171.5°C). Die Konfiguration der Esterfunktion ließ sich spektroskopisch auf dieser Stufe nicht zweifelsfrei klären. Die spektroskopischen Daten zeigten jedoch, daß es sich bei Verbindung **6** um eine stereochemisch einheitliche Verbindung handelt. Oppenauer-Oxidation mit Cyclohexanon/Aluminiumisopropylat/Toluol führte zum Diketon **7** in 72%iger Ausbeute (Fp. 174°C , $[\alpha]_{\text{D}} = +158^\circ$). Nach Ketalisierung der 3- und 17-Ketofunktion mit Ethylenglycol/Orthoameisensäureester/p-TsOH in Dichlormethan, Reduktion des Diketals mit LiAlH_4 in THF und anschließende Säurespaltung des Ketals erhielt man das Diketon **8** in 30%iger Ausbeute. Mesylierung der Hydroxyfunktion mit Methansulfonsäurechlorid/Triethylamin in Dichlormethan und Reduktion mit Zink/Natriumiodid lieferte die gewünschte Methylverbindung **9** in 65%iger Ausbeute (Fp. 158°C , $[\alpha]_{\text{D}} = +185^\circ$).

Die Konfiguration der Substituenten im annelierten Sechsring konnte auf dieser Stufe durch NMR-Untersuchungen geklärt werden. Die Methylgruppe in Verbindung **9** erscheint als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 6.5 Hz, was bei Cyclohexan-Derivaten für eine equatoriale Anordnung spricht¹⁶. Beim Vorliegen eines axialen Substituenten wäre eine Kopplungskonstante von 7.5 Hz zu erwarten gewesen.



- (a) NBS, CCl_4 , Δ . (b) NaH, $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$, THF, RT. (c) NaCN, DMSO, 150°C .
 (d) 2 eq. NaOH, EtOH, H_2O . (e) CH_2N_2 , THF. (f) LiCl, DMSO, 150°C .
 (g) Cyclohexanon, Aluminiumisopropylat, Toluol, 110°C . (h) Ethylenglykol, $\text{CH}(\text{OEt})_3$, p-TsOH.
 (i) LiAlH_4 , THF, 0°C . (k) H_2SO_4 , THF, MeOH. (l) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 .
 (m) NaI, Zn, Glyme, 60°C .

Da die Decarbalkoxylierung unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen durchgeführt wurde (DMSO, LiCl, 150°C), entspricht der spektroskopische Befund den Erwartungen. Dadurch wird, obwohl spektroskopisch nicht unmittelbar belegt, auch die equatoriale Anordnung der Ester- bzw. Hydroxymethylfunktionen in den Verbindungen 6 - 8 wahrscheinlich gemacht.

Bei der pentacyclischen Verbindung 9 handelt es sich um ein Androstan-Derivat, deshalb wurde diese sowohl auf Bindung an den Androgenrezeptor als auch auf aromatasemhemmende Wirkung *in vitro* untersucht. In beiden Tests konnte nur eine sehr geringe Aktivität gefunden werden, was dafür spricht, daß der Rezeptor bzw. das Enzym im Bereich der 7β - und 15β -Position den zusätzlichen Raumbedarf nicht toleriert.

Herrn Dr. D. Rosenberg, Fachbereich Physikochemie und Informatik der Schering AG, danken wir für die Durchführung der spektroskopischen Untersuchungen und für die Strukturaufklärung.

Literatur und Fußnoten

- ¹ P. Wieland, J. Kalvoda, *Tetrahedron Lett.* **24**, 5603 (1983).
- ² C. G. Pitt, D. H. Rector, C. E. Cook, M. C. Wani, *J. Med. Chem.* **22**, 966 (1979).
- ³ M. Curini, R. Coccia, P. Ceccherelli, T. D. J. Halls, B. Porter, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **49**, 2054 (1984).
- ⁴ B.-R. Tolf, D. F. Crowe, J. G. Johansson, R. H. Peters, M. Tanabe, *Tetrahedron Lett.* **25**, 4855 (1984).
- ⁵ H.-Y. Lan-Hargest, J. D. Elliot, D. S. Eggleston, D. A. Holt, M. A. Levy, B. W. Metcalf, *Tetrahedron Lett.* **28**, 6117 (1987).
- ⁶ A. J. Solo, J. N. Kapoor, *J. Med. Chem.* **16**, 270 (1973).
- ⁷ J. R. Bull, R. I. Thomson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 451.
- ⁸ S. Scholz, H. Hofmeister, G. Neef, E. Ottow, C. Scheidges, R. Wiechert, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 151.
- ⁹ H. Laurent, D. Bittler, H. Hofmeister, K. Nickisch, R. Nickolson, K. Petzoldt, R. Wiechert, *J. Steroid Biochem.* **19**, 771 (1983).
- ¹⁰ K. Nickisch, D. Bittler, J. Casals-Stenzel, H. Laurent, R. Nickolson, Y. Nishino, K. Petzoldt, R. Wiechert, *J. Med. Chem.* **28**, 546 (1985).
- ¹¹ K. Nickisch, H. Laurent, P.-E. Schulze, H. J. Grill, K. Pollow, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **25**, 171 (1987).
- ¹² R. Wiechert, D. Bittler, G.-A. Hoyer, *Chem. Ber.* **106**, 888 (1973).
- ¹³ E. E. van Tamelen, R. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8225 (1972).
- ¹⁴ S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **12**, 66 (1979).
- ¹⁵ A. P. Krapcho, A. J. Lovey, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 957.
- ¹⁶ ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.82 (s, 1 H, 4-H), 1.21 (s, 3 H, 18-H), 1.23 (s, 3 H, 19-H), 1.04 (d, 3 H, J = 6.5 Hz, CH₃-CH) ppm.

(Received in Germany 8 August 1989)