

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 079-082 (1982)

Über Synthesen von in 17-Stellung substituierten 1'-H-5 α -Androst-2-eno[3,2-d]pyrazolen

Hans Berbalk*, Karl Eichinger und Rudolf Schuster

Abteilung für Analytische Chemie des Institutes für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien
Eingegangen am 2. März 1981

Die Synthesen der neuen in 17-Stellung substituierten 1'-H-5 α -Androst-2-eno[3,2-d]pyrazole **7**, **8** und **9**, welche dem Anabolicum „Stanozolol“ ähneln, werden beschrieben.

Syntheses of 1'-H-5 α -Androst-2-eno[3,2-d]pyrazoles Substituted in Position 17

Syntheses of the new 17-substituted 1'-H-5 α -androst-2-eno[3,2-d]pyrazoles **7**, **8** and **9** are described. The products resemble the anabolicum „stanozolol“.

In 2,3-Stellung heterocyclisch anellierte, von leicht zugänglichen 2-Hydroxymethylen-5 α -androst-3-onen abgeleitete 5 α -Androstene, sind seit langem literaturbekannt, ihre biologischen Wirksamkeiten sind gut untersucht¹⁾.

Die von uns bearbeitete 1-(1-Ethynyl)-epoxid/1,3-Diketon-Umwandlung^{2,3,4)}, deren prinzipielle Anwendbarkeit zur Herstellung von 3-Acyl-2-oxo-steroiden⁺) am Beispiel der Synthesen von 3-Acyl-5 α -cholestan-2-onen von uns gezeigt wurde⁵⁾, schien grundsätzlich geeignet, aus leicht erhältlichen in 17-Stellung funktionalisierten 5 α -Androstan-3-onen nun auch 3-Acyl-5 α -androst-2-one und aus diesen pharmakologisch potentiell interessante 1'-H-5 α -Androst-2-eno[3,2-d]pyrazole zu synthetisieren.

Nach Marguet et al.⁶⁾ hergestelltes **1** wurde durch Grignard-Reaktion der 3-Oxo-Gruppe mit Phenylethynylmagnesiumbromid, Verseifung des Rohproduktes, Acetylieren der 17-OH-Gruppe und Dehydratisierung mittels Eisessig/Perchlorsäure, ohne daß die Reinisolierung der Zwischenstufen notwendig gewesen wäre, das Enin **2** dargestellt. Epoxidierung mittels Monoperphthalsäure lieferte das als Ausgangsmaterial für die 1-(1-Ethynyl)-epoxid 1,3-Diketon-Umwandlung benötigte Ethynylepoxid **3**. Die Struktur von **2** als Δ^2 -Olefin ergab sich aus ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen, Elementaranalysen und Vergleichen mit den für die Dehydratisierung von 3 α - und 3 β -Ethynyl-5 α -cholestan-3-olen in einer früheren Publikation⁵⁾ bewiesenen Ergebnissen, jene von **3** unter der Annahme der α -Orientierung der Epoxidierungsreaktion. Bei der

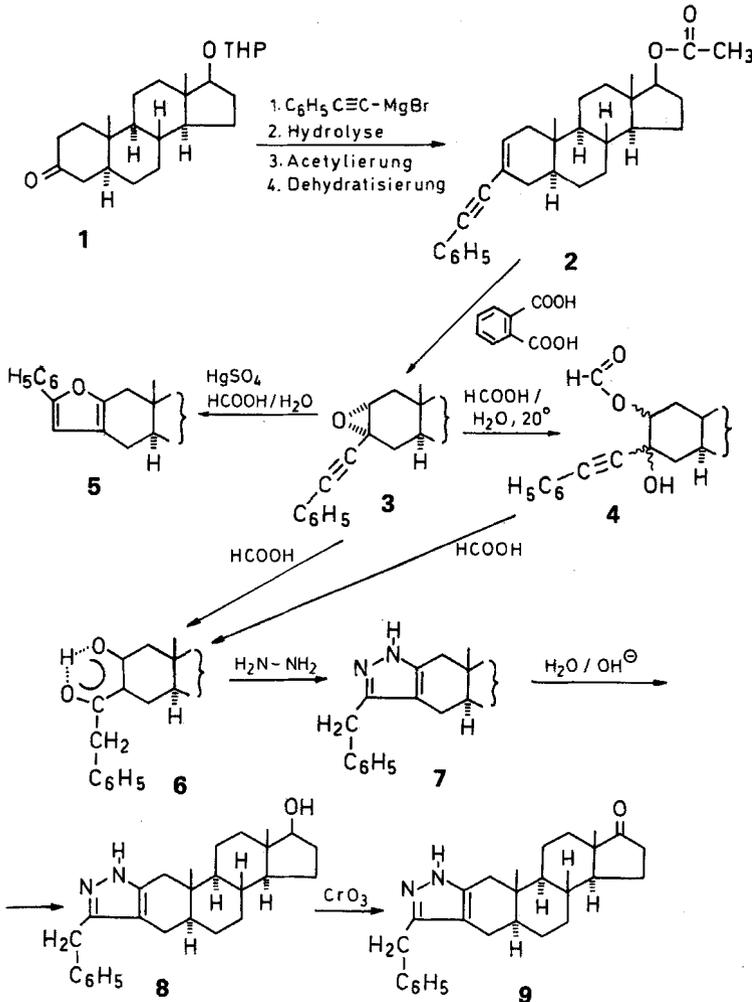
Die Autoren danken dem österreichischen Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung für die Bereitstellung von Mitteln zur Durchführung dieser Arbeit (Projekt Nr. 4173).

⁺) Anmerkung zur Nomenklatur: die von uns hergestellten 3-Acyl-2-oxo-steroiden liegen zu praktisch 100 % in ihrer Enolform vor und sind, da ihre Enolisierungsrichtung nicht festliegt, im Formelschema als symmetrische Enole gezeichnet, jedoch als 1,3-Diketone bekannt.

Reaktion von **3** mit wäßriger Ameisensäure bei 20° konnte als Zwischenprodukt das Diolformiat **4**⁺⁺⁾ isoliert werden, welches, ebenso wie **3**, beim Kochen mit dem gleichen Reagens in das 1,3-Diketon **6** übergeführt werden konnte.

Ein von den vorstehend beschriebenen Reaktionsweisen von **3** oder **4** mit Ameisensäure abweichendes Reaktionsverhalten wurde beim Kochen von **3** oder **4** mit wäßriger Ameisensäure unter Katalyse mit HgSO_4 bemerkt. Unter letzteren Bedingungen entstand das Furan **5** in guter Ausbeute, jedoch keinerlei 1,3-Diketon **6**.

Zur Einführung der für weitere Umsetzungen im Ring D potentiell brauchbaren Oxo-Gruppe in 17-Stellung wurde nach Verseifung der Acetylgruppe in **7** zu **8** die gebildete 17 β -OH-Gruppe mittels Chromsäure zu **9** oxidiert.



⁺⁺⁾ Die sterische Struktur von **4** wurde nicht ermittelt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Mikroanalysen: Dr. J. Zak, Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien. *Schmp.:* nach Kofler. *IR-Spektren:* Perkin-Elmer-377-Spektrometer in KBr-Preßlingen (cm^{-1}). *¹H-NMR-Spektren:* Perkin-Elmer-R 12 A-Spektrometer (δ (ppm): Kopplungskonstanten J in Hz) mit TMS als inn. Stand., wenn nicht anders angegeben in 10proz. Lösungen in CDCl_3 . Zur Beschreibung der Spektren sind nur die wichtigsten bzw. charakteristischsten Banden bzw. Peaks angegeben. Als Trocknungsmittel für Lösungen diente stets wasserfreies Na_2SO_4 .

17 β -Acetoxy-3-phenylethynyl-5 α -androst-2-en (2)

9,5 g (0,025 mol) **1**⁶⁾ werden, gelöst in 100 ml absol. THF zu einer Grignard-Lösung aus 0,97 g (0,04 mol) Mg, 4,36 g (0,04 mol) Ethylbromid und 5,11 g (0,05 mol) Phenylacetylen in 50 ml absol. THF gefügt und 2 h rückflußgekocht. Nach Zersetzen mit gesätt. $\text{NH}_4\text{-Cl}$ -Lösung wird die organ. Phase mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Ethanol (96 %) gelöst, 1 ml konz. HCl zugefügt und 10 min gekocht. Nach Eindampfen wird in Et_2O gelöst, mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Dieser Rückstand wird mit 100 ml Ac_2O 2 h gekocht und i. Vak. eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 150 ml Eisessig gelöst, 0,25 ml 70proz. HClO_4 werden zugefügt und es wird 50 min auf 90° erwärmt. Nach Gießen auf Eis wird in CH_2Cl_2 aufgenommen und die organ. Phase mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung und H_2O neutralgewaschen, Nach Trocknen und Eindampfen wird aus Essigester umkristallisiert. Ausb.: 6,5 g (70 % d. Th.) schwach gelbliche Nadeln, Schmp: 170–172°. IR: 1735 (C=O). ¹H-NMR: 7,5–7,1 (m, 5H Phenyl), 6,1–5,9 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{C-CH}_2$), 4,55 (t, breit, 1H, CH_3COOCH), 2,0 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-}$). $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_2$ (416,61) Ber.: C 83,6 H 8,71; Gef.: C 83,7 H 8,89.

17 β -Acetoxy-2 α ,3 α -epoxy-3-phenylethynyl-5 α -androstan (3)

2,5 g (6 mmol) **2** werden in 50 ml CHCl_3 gelöst und 3,28 g (0,018 mol) Monoperphthalsäure, gelöst in 20 ml CHCl_3 , bei Raumtemp. zugefügt. Nach 26 h bei Raumtemp. wird i. Vak. das CHCl_3 weitgehend entfernt, der Rückstand in Et_2O aufgenommen, mit 5proz. NaOH und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, eingedampft und aus MeOH umkrist. Ausb.: 1,66 g (64 % d. Th.) farblose Krist., Schmp.: 158–160°. ¹H-NMR: 7,6–7,1 (m, 5H Phenyl), 4,55 (t, breit, 1H, $\text{CH}_3\text{COOCH-}$), 3,30 (d, breit, 1H Epoxid, J = 6). $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (432,61) Ber.: C 80,5 H 8,39; Gef.: C 80,3 H 8,54.

17 β -Acetoxy-2 ξ -formyloxy-3 ξ -hydroxy-3-phenylethynyl-5 α -androstan (4)

2,2 g (5 mmol) **3** werden bei Raumtemp. in 100 ml 97 proz. HCOOH gelöst. Nach 10 min fallen farblose Kristalle aus, die mit MeOH gewaschen und aus EtOH/Essigester (10 : 1/v : v) umkrist. werden. Ausb.: 1,0 g (41 % d. Th.) farblose Krist., Schmp.: 204–206°. IR: 3500, 1720. ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HCOO-), 7,5–7,1 (m, 5H Phenyl), 5,4–5,1 (dd, HCOOCH- CH_2), 4,55 (t, 1H, breit, CH_3COOCH), 2,65 (s, 1H, OH), 2,00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-}$). $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (478,63) Ber.: C 75,3 H 8,00; Gef.: C 75,2 H 8,13.

5'-Phenyl-5 α -androst-2-eno[2,3-b]furan (5)

5 aus **3**: 0,15 g (35 mmol) **3** werden mit 5 ml 97 proz. HCOOH und 0,05 g HgSO_4 25 min gekocht, in H_2O gegossen, mit CHCl_3 extrahiert, die org. Phase mit H_2O und gesätt. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus MeOH/Essigester umkrist. Ausb.: 0,11 g (73 % d. Th.) farblose Krist., Schmp.: 199–202°. ¹H-NMR: 7,7–7,0 (m, 5H Phenyl), 6,35 (s, 1H Furan), 4,55 (t, breit, 1H, J = 8, $\text{CH}_3\text{COOCH-}$), 2,00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-}$). $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (432,61) Ber.: C 80,5 H 8,39; Gef.: C 80,3 H 8,51.

5 aus 4: 0,20 g (42 mmol) **4** werden mit 5 ml 97 proz. HCOOH und 0,05 g HgSO₄, wie bei der Darstellung von **5** aus **3** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 0,12 g (66 % d. Th.) farblose Krist., Schmp.: 199–202°, nach Mischschmp. und ¹H-NMR-Spektren identisch mit **5** aus **3**.

17β-Acetoxy-3-phenylacetyl-5α-androstan-2-on (6)

6 aus 3: 0,40 g (93 mol) **3** werden mit 20 ml 80 proz. HCOOH 30 min gekocht. Nach Verdünnen mit H₂O wird mit Et₂O extrahiert, die organische Phase mit gesätt. NaHCO₃-Lösung neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus iso-Pröpanol umkrist. Ausb.: 0,21 g (47 % d. Th.) farblose Krist., Schmp.: 161–163° (Sintern ab 155°). **6** gibt in MeOH-Lösung mit FeCl₃ in MeOH-Lösung eine rotviolette Färbung. ¹H-NMR: 10,75 (s, 1H, Enol-H), 7,4–7,0 (s, breit, 5HPhenyl), 3,66 (s, breit, 2H, C₆H₅-CH₂-CO). C₂₉H₃₈O₄ (450,62) Ber.: C 77,3 H 8,50; Gef.: C 77,4 H 8,65.

6 aus 4: 1,0 g (21 mmol) **4** werden mit 30 ml 80 proz. HCOOH, wie für **6** aus **3** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 0,65 g (65 % d. Th.) farblose Krist., Schmp.: 161–163°. Nach Mischschmp. und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit **6** aus **3**.

17β-Acetoxy-3'-phenylmethyl-1'H-5α-androst-2-eno[3,2-d]pyrazol (7)

1,0 g (21 mmol) **6** werden in 20 ml EtOH mit 0,5 g Hydrazinhydrat 2 h unter Rühren gekocht, eingedampft und der Rückstand aus MeOH umkrist. Ausb.: 0,85 g (91 % d. Th.) farblose Krist., Schmp.: 191–193°. IR: 3500, 3200 (breit), 3140 (breit), 1735, 1720, 1250. C₂₉H₃₈N₂O₂ (446,64) Ber.: C 78,0 H 8,58 N 6,3; Gef.: C 77,8 H 8,77 N 6,2.

17β-Hydroxy-3'-phenylmethyl-1'H-5α-androst-2-eno[3,2-d]pyrazol (8)

0,50 g (11 mmol) **7** werden in 30 ml EtOH gelöst und dazu 0,20 g (36 mmol) KOH in 1 ml H₂O gefügt und 2 h gekocht. Nach Eindampfen wird der Rückstand mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase mit H₂O gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus MeOH umkrist. Ausb.: 0,32 g (69 % d. Th.) farblose Krist., Schmp.: 137–139°. IR: 3700 bis 2800 (sehr breit); ¹H-NMR (5 proz. in C₅D₅N): 8,65 (s, breit, 1H, =NH), 7,7–7,0 (m, 5HPhenyl), 4,10 (s, 2H, C₆H₅-CH₂-), 3,80 (t, breit, 1H, =CH-OH). C₂₇H₃₆N₂O (404,60) Ber.: C 80,2 H 8,97 N 6,9; Gef.: C 80,0 H 8,82 N 6,9.

3'-Phenylmethyl-1'H-5α-androst-2-eno[3,2-d]pyrazol-17-on (9)

0,40 g (95 mmol) **8** werden in 20 ml Aceton gelöst und dazu unter Eiskühlung 0,11 g (11 mmol) CrO₃ in 0,8 ml 40 proz. H₂SO₄ zugefügt. Nach 10 min wird mit MeOH das überschüssige Oxidationsmittel zerstört, mit H₂O verdünnt und der Niederschlag aus DMF umkrist. Ausb.: 0,31 g (78 % d. Th.) farblose Krist., Schmp.: 355–358° (Sintern ab 350°, leichte Zers.). IR: 3360, 1720. C₂₇H₃₄N₂O (402,58) Ber.: C 80,6 H 8,51 N 7,0; Gef.: C 80,6 H 8,64 N 6,8.

Literatur

- 1 G. R. Cunningham, D. J. Tindall und A. R. Means, Steroids 33, 261 (1979).
- 2 K. Eichinger, Monatsh. Chem. 107, 1493 (1976).
- 3 K. Eichinger, Monatsh. Chem. 108, 959 (1977).
- 4 K. Eichinger, Monatsh. Chem. 108, 981 (1977).
- 5 H. Berbalk, K. Eichinger und R. Schuster, Synthesis, im Druck.
- 6 A. Marquet, H. B. Kagan, M. Dvolaitzky, J. Lematre und J. Jacques, Bull. Soc. Chim. Fr. 1960, 539.