

FRANCISC HODOȘAN, IOAN JUDE, NICOLAE ȘERBAN und
ÁRPÁD BALOGH

**Ein neuer Weg zur Herstellung der Androgen-Hormone,
ausgehend vom Pregnandiol-(3 α .6 α)-on-(20)**

Aus dem Chemischen Institut der Akademie der Rumänischen Volksrepublik
und dem Chemisch-Pharmazeutischen Forschungsinstitut, Cluj (Klausenburg), Rumänien

(Eingegangen am 18. Oktober 1961)

Die Anwendung der Baeyer-Villiger-Reaktion auf Pregnandiol-(3 α .6 α)-on-(20)
nach vorheriger Veresterung der Hydroxylgruppen mit Salpetersäure weist
einen neuen Weg zum 17 α -Methyl-testosteron.

Von den Arbeiten zur Herstellung von Steroidhormonen, ausgehend vom Pregnandiol-(3 α .6 α)-on-(20) (I), das durch Abbau der Seitenkette der Hydodesoxycholsäure (3 α .6 α -Dihydroxy-cholansäure)¹⁾ leicht zugänglich ist, beschäftigt sich eine einzige mit der Gewinnung von Androgen-Hormonen²⁾. Hiernach wird das $\Delta^{17(20)}$ -Enolacetat des Pregnandiol-(3 α .6 α)-on-(20)-diacetats ozonisiert, und man erhält nach alkalischer Hydrolyse 5 β -Androstandiol-(3 α .6 α)-on-(17) (VI). Dieses wird darauf über die Zwischenstufe des Δ^7 -Androstenol-(3 β)-ons-(17) in das 17 α -Methyl-testosteron übergeführt.

In der vorliegenden Arbeit wird der Übergang von I in die Androstanreihe durch Oxydation mit Persäuren (Reaktion von Baeyer-Villiger) erreicht, die bekanntlich die Umwandlung der Methyl-Keton-Seitenkette in eine 17 β -Acetoxy-Gruppe bewirkt. Der weitere Syntheseweg hängt dann davon ab, wie die Hydroxylgruppen der Ausgangssubstanz I geschützt sind. In Anlehnung an Arbeiten von I. TĂNĂȘESCU und Mitarbb.³⁾ veresterten wir die Hydroxylgruppen von I mit Salpetersäure. Die Stabilität der Salpetersäureester gegenüber Alkalien unter Bedingungen, unter denen die Ester organischer Säuren glatt verseift werden, erlaubte uns, die Durchführung der folgenden Reaktionen, die schließlich zum 17 α -Methyl-testosteron führten:

Das Dinitrat II wurde in Acetanhydrid als Lösungsmittel in nahezu 90-proz. Ausbeute erhalten und durch Oxydation mit Perbenzoesäure in Chloroform in Abwesenheit von sauren Katalysatoren mit 68-proz. Ausbeute in 5 β -Androstan-triol-(3 α .6 α .17 β)-dinitrat-(3 α .6 α)-acetat-(17 β) (III) übergeführt. Alkalische Hydrolyse von III führte zum 17 β -Hydroxy-Derivat IV, das aber nach den üblichen Methoden

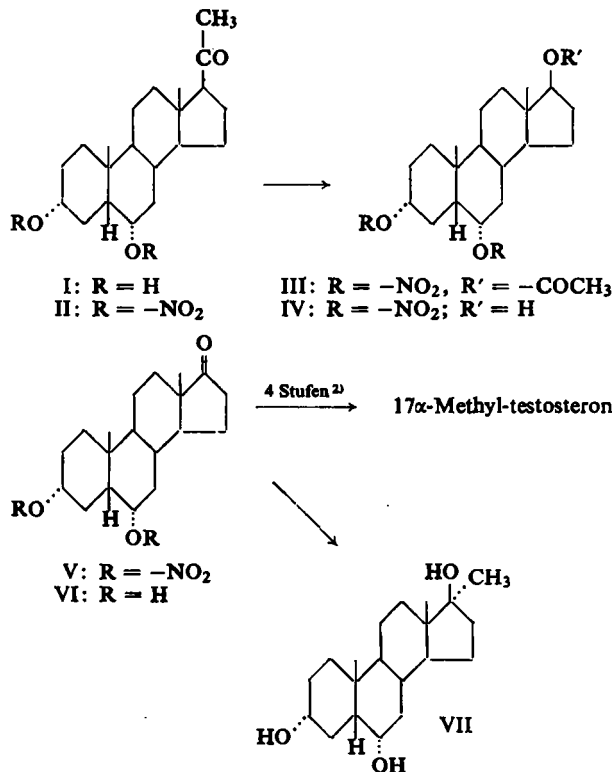
1) R. B. MOFFETT, J. E. STAFFORD, J. LINSK und W. H. HOEHN, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1857 [1946]; R. JUSTONI und R. PESSINA, Farmaco [Pavia] (Ed. sci.) **9**, 359 [1954]; K. R. BHARUCHA, G. C. BUCKLEY, C. K. CROSS, L. J. RUBIN und P. ZIEGLER, Canad. J. Chem. **34**, 982 [1956].

2) K. R. BHARUCHA, Experientia [Basel] **14**, 5 [1958].

3) I. TĂNĂȘESCU, I. GANEA, F. HODOȘAN und M. TERDİC, Studii Cercetări Chim. **4**, 21 [1956], C. A. **1957**, 1998 g; I. TĂNĂȘESCU, F. HODOȘAN und I. JUDE, ebenda **4**, 201 [1956], C. A. **1957**, 10555 g; I. TĂNĂȘESCU, F. HODOȘAN und I. JUDE, Comunicările Acad. R. P. R. **8**, 41 [1958], C. A. **1959**, 8196 h; I. TĂNĂȘESCU, F. HODOȘAN und I. JUDE, Chem. Ber. **91**, 799 [1958].

nicht gereinigt werden konnte. Das Rohprodukt gab, mit Chromt. oxyd oxydiert, das Keton V in 80-proz. Ausbeute, bezogen auf III. Durch Reduktion mit Zink und Eisessig wurde das freie 5 β -Androstandiol-(3 α .6 α)-on-(17) (VI)⁴⁾ erhalten. VI kann nach der Methode von K. R. BHARUCHA²⁾ in 4 Stufen in 17 α -Methyl-testosteron übergeführt werden.

Da Nitroester mit Magnesiumorganen reagieren, wobei neben Hydroxylaminderivaten die Ausgangsalkohole⁵⁾ entstehen, versuchten wir, das 17 α -Methyl-5 β -androstantriol-(3 α .6 α .17 β) (VII)⁴⁾ mit Hilfe eines Überschusses an Methylmagnesiumjodid direkt aus V zu gewinnen. Wie nach den Literaturangaben²⁾, nach denen die Substanz VII aus VI (bzw. aus dessen Diacetat) nur in niedriger Ausbeute entsteht, vorauszusehen war, erzielten wir in unserem Fall auch nur eine etwa 20-proz. Ausbeute. Infolgedessen kommt für die Gewinnung des 17 α -Methyl-testosterons nur der oben zitierte 4-Stufen-Weg in Betracht.



⁴⁾ Die Substanzen VI und VII wurden mit Proben verglichen, die uns Herr Dr. K. R. BHARUCHA (Canada Packers Ltd.) zur Verfügung gestellt hat. Wir möchten ihm an dieser Stelle dafür danken.

⁵⁾ R. BOSCHAN, R. T. MERROW und R. W. VAN DOLAH, Chem. Reviews 55, 485 [1955].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe des Mikroheiztisches nach BOETIUS bestimmt, die Drehungen im 2-dm-Rohr in Dioxan gemessen. Die Elementaranalysen wurden im Laboratorium für Mikroanalysen unter der Leitung von Frau M. IONESCU ausgeführt, die IR-Spektren wurden (0.03 m in CCl₄) mit einem Natriumchloridprisma im Zeiss-Spektrophotometer UR 10 von Frau E. HAMBURG im spektroskopischen Laboratorium, jeweils des Chem. Institutes der Akademie der R. V. R. in Cluj, unter der Leitung von H. MANTSCH gemessen.

Pregnandiol-(3 α .6 α)-on-(20)-dinitrat-(3.6) (II): Einer auf -5° abgekühlten Mischung von 20 ccm Salpetersäure (d 1.51) und 150 ccm Acetanhydrid fügt man unter Rühren innerhalb von 2–3 Min. 2 g *Pregnandiol-(3 α .6 α)-on-(20) (I)* (Schmp. $190-192^{\circ}$) zu. Man rührt weitere 20 Min. bei -5° bis -10° . Dann gießt man die Mischung in ca. 800 ccm Eiswasser, saugt den Niederschlag nach 1–2 Stdn. ab und wäscht ihn mit Wasser. Nach Trocknen an der Luft digeriert man in der Kälte mit sehr wenig Methanol und saugt nochmals ab. Nach 2maligem Umkristallisieren aus 12–15 ccm Methanol schmilzt *II* bei $117-118^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25}$: $+27^{\circ}$. Ausb. 85–90% (mit den aus der Mutterlauge gewonnenen Mengen).

C₂₁H₃₂N₂O₇ (424.5) Ber. C 59.41 H 7.60 N 6.60 Gef. C 59.71 H 7.83 N 6.66

IR-Spektrum: 1710/cm (CO), 860, 1280, 1640/cm (ONO₂).

Dinitrophenylhydrazon: Schmp. $201-202^{\circ}$ (Zers.) aus Methanol.

C₂₇H₃₆N₆O₁₀ (604.6) Ber. C 53.64 H 6.00 N 13.96 Gef. C 53.41 H 6.05 N 14.17

17 β -Acetoxy-5 β -androstandiol-(3 α .6 α)-dinitrat (III): Eine mit 3.4 g *II* versetzte Lösung von 1.7 g *Perbenzoesäure* in 12 ccm Chloroform läßt man 12 Tage bei Raumtemperatur stehen. Dann wäscht man das Reaktionsgemisch mit NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknet erst über Na₂SO₄, dampft i. Vak. ein und löst den Rückstand in 30 ccm siedendem, 10% *Essigsäure* enthaltendem Äthanol. Nach dem Abkühlen saugt man den krist. Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Äthanol und trocknet. Ausb. 2 g *III* vom Schmp. $130-131^{\circ}$ (aus Methanol). Die Mutterlauge aus der Umkristallisation wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 10 ccm absol. Benzol gelöst. Dann fügt man 20 ccm absol. Petroläther hinzu, bringt die Lösung auf eine Säule von 8 g Al₂O₃, das mit Petroläther/Benzol (3:1) eingeschlämmt wurde. Durch Elution mit 50 ccm Petroläther/Benzol (3:1) gewinnt man noch 0.4 g *III* vom Schmp. 134 bis 135° . $[\alpha]_D^{25}$: -23° . Gesamtausb. 68%.

C₂₁H₃₂N₂O₈ (440.5) Ber. C 57.26 H 7.32 N 6.36 Gef. C 57.14 H 7.07 N 6.39

IR-Spektrum: 1245, 1740/cm (OCOCH₃), 860, 1280, 1640/cm (ONO₂).

5 β -Androstandiol-(3 α .6 α)-on-(17)-dinitrat-(3.6) (V): Man kocht 1 g *III* 3 Stdn. in einer Lösung aus 2 g Natriumhydroxyd in 60 ccm Wasser und 60 ccm Äthanol. Das erkaltete Reaktionsgemisch gießt man in 700–800 ccm mit Salzsäure angesäuertes Wasser, saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn gut und trocknet. Das so erhaltene rohe *5 β -Androstantriol-(3 α .6 α .17 β)-dinitrat-(3.6) (IV)* löst man in 70 ccm Eisessig und versetzt unter Rühren bei $+5^{\circ}$ innerhalb von ca. 30 Min. mit einer Lösung von 2 g CrO₃ in 50 ccm Essigsäure. Man läßt bei Raumtemperatur über Nacht stehen, gießt dann in Wasser, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Nadeln (aus Methanol), Schmp. $173-175^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25}$: $+31^{\circ}$. Ausb. 80%.

C₁₉H₂₈N₂O₇ (396.4) Ber. C 57.55 H 7.12 N 7.06 Gef. C 57.72 H 7.43 N 7.05

IR-Spektrum: 1750/cm (CO), 860, 1280, 1640/cm (ONO₂).

Oxim: Durch Kochen mit Hydroxylamin-hydrochlorid und K₂CO₃ in wäßr. Methanol. Schmp. $117-120^{\circ}$ (aus Methanol mit Tierkohle).

C₁₉H₂₉N₃O₇ (411.4) Ber. N 10.21 Gef. N 10.17, 9.89

5 β -Androstandiol-(3 α .6 α)-on-(17) (VI): Einer Lösung von 0.5 g V in 50 ccm Eisessig fügt man unter Rühren portionsweise innerhalb von 15 Min. 2.5 g Zinkpulver zu und hält dabei die Temperatur zwischen +10° und +17°. Man rührt noch 45 Min. bei der gleichen Temperatur, saugt dann ab und engt das Filtrat i. Vak. auf $\frac{1}{3}$ des Ausgangsvolumens ein. Nach Zugabe von 150 ccm einer gesätt. NaCl-Lösung saugt man ab, wäscht mit Wasser und trocknet den erhaltenen Niederschlag. Schmp. 246–249° (aus Methanol). Der Mischschmelzpunkt mit authent. Substanz^{2,4)} war ohne Depression. $[\alpha]_D^{25}$: +51°. Ausb. 70%.

$C_{19}H_{30}O_3$ (306.4) Ber. C 74.43 H 9.87 Gef. C 74.36 H 9.98

Diacetat: Schmp. 139–141° aus Methanol (Lit.²⁾: 141–143°). $[\alpha]_D^{25}$: +65.5°.

$C_{23}H_{34}O_5$ (390.5) Ber. C 70.74 H 8.78 Gef. C 70.38 H 8.94

17 α -Methyl-5 β -androstantriol-(3 α .6 α .17 β) (VII): Zu einer *Methylmagnesiumjodid*-Lösung, hergestellt aus 2.1 g Magnesium und 12.6 g Methyljodid in 60 ccm absol. Äther, gibt man 1.5 g V, gelöst in 40 ccm absol. Benzol. Man kocht 15 Stdn. unter Stickstoff, gießt darauf in 800 ccm mit Salzsäure angesäuertes Eiswasser. Mit Benzol/Essigester (1:1) wird extrahiert, die Extrakte werden mit NaHCO₃, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Schmp. 219–221° (zweimal aus Essigester). Die Rückstände der Mutterlaugen ergeben nach Chromatographie an Al₂O₃ noch eine kleine Menge vom gleichen Schmp., $[\alpha]_D^{25}$: –31°, Ausb. 20%. Obwohl der Schmp. niedriger ist als der in der Literatur angegebene (230–232°)²⁾, liefert die Substanz bei der Elementaranalyse richtige Werte und gibt keine Schmelzpunktsdepression mit einem nach Literaturangaben^{2,4)} hergestellten Präparat. Das IR-Spektrum (in KBr) zeigt eine leichte Verunreinigung mit einem carbonylhaltigen Derivat an, bei dem es sich nur um Verbindung VI handeln kann.

$C_{20}H_{34}O_3$ (322.5) Ber. C 74.48 H 10.63 Gef. C 74.86 H 10.67