

Rudolf Wiechert, Otto Engelfried, Ulrich Kerb, Henry Laurent, Hans Müller und Gerhard Schulz

1.2 β -Methylen-steroid

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 21. September 1965)

1.2 β -Methylen-3-ketone der Steroidreihe wurden aus Δ^1 -3 β -Hydroxy-Verbindungen durch Methylierung mit Bis(jodmethyl)-zink-zinkjodid und anschließende Oxydation sowie aus Δ^1 -3-Keto-AB-*cis*-steroiden mittels Dimethylmethylensulfoniumoxid und Basen hergestellt. Die 1.2 β -Stellung der Methylengruppe wurde durch chemische Reaktionen sichergestellt. Verätherungen, Acetalisierungen, Dehydrierungen, Doppelbindungsisomerisierungen und Reduktionen werden teilweise durch den Cyclopropanring entscheidend beeinflusst.

Das biologische Spektrum von Steroid-Hormon-Grundstrukturen kann durch Einführung der 1.2 α -Methylengruppe qualitativ und quantitativ verändert werden¹⁾. Von besonderem Interesse sind die in dieser Stoffgruppe aufgefundenen antiandrogenen Wirkungen²⁾ auf Organe und Organsysteme, die funktionell oder morphologisch vom männlichen Keimdrüsenhormon, dem Testosteron, abhängig sind.

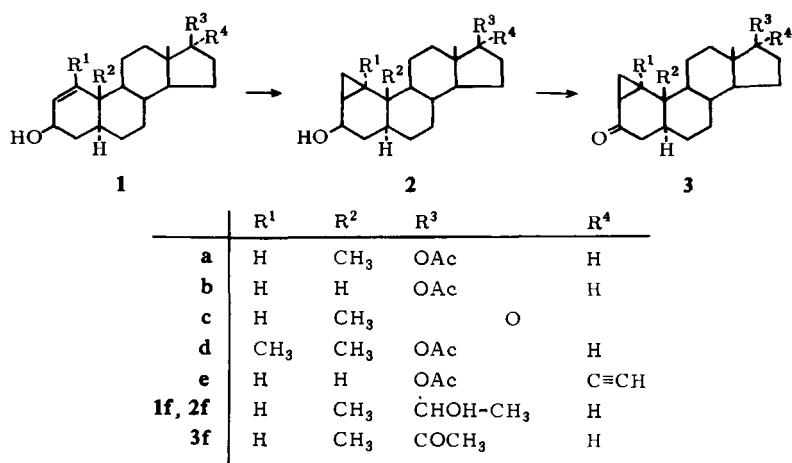
In Fortsetzung dieser Arbeiten schienen uns die Synthesen von 1.2 β -Methylensteroiden wünschenswert.

Wir wählten zunächst als Ausgangsmaterialien die Δ^1 -AB-*trans*-3 β -Hydroxy-Verbindungen **1a**–**1f**³⁾ und erhielten daraus mit Hilfe der Simmons-Smith-Reaktion⁴⁾ durch *cis*-Addition⁵⁾ die 1.2 β -Methylen-Verbindungen **2a**–**2f**.

1) a) R. Wiechert und F. Neumann, Arzneimittel-Forsch. **15**, 244 (1965); b) F. Neumann und R. Wiechert, ebenda **15**, 1168 (1965); c) R. Wiechert und E. Kaspar, Chem. Ber. **93**, 1710 (1960); d) Schering AG (Erf. R. Wiechert), Dtsch. Bundes-Pat. 1 158966, C. A. **59**, 722h (1963).

2) a) Schering AG (Erf. R. Wiechert und F. Neumann), Dtsch. Bundes-Pat. 1189991, C. A. **63**, 1842e (1965); b) H. Hamada, F. Neumann und K. Junkmann, Acta endocrinol. [Copenhagen] **44**, 380 (1963); c) F. Neumann und M. Kramer, Endocrin. **75**, 428 (1964); d) K. Junkmann und F. Neumann, Acta endocrinol. [Copenhagen], Suppl. **90**, 139 (1964).

3) **1a**: Schmp. 142–143°. Aus 17 β -Acetoxy- Δ^1 -5 α -androstanon-(3) (A. Butenandt und H. Dannenberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 206 (1940)) durch LiAl(t-BuO)₃H-Reduktion. **1b**: Schmp. 120–121°. Aus 17 β -Acetoxy-19-nor- Δ^1 -5 α -androstanon-(3) (R. Villotti, H. J. Ringold und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **82**, 5693 (1960)) durch LiAl(t-BuO)₃H-Reduktion. **1c**: Schmp. 169–171°. Aus **1a** durch Schutz der 3-ständigen Hydroxygruppe mit Dihydropyran, Verseifung der 17-Acetoxygruppe, Oxydation der freigesetzten Hydroxygruppe mit Chromsäure in Pyridin und saure Spaltung des Tetrahydropyranyläthers. **1d**: Schmp. 134.5–135.5°. Aus 17 β -Acetoxy-1-methyl- Δ^1 -5 α -androstanon-(3) (R. Wiechert und E. Kaspar, Chem. Ber. **93**, 1710 (1960)) durch LiAl(t-BuO)₃H-Reduktion. **1e**: Schmp. 139–140.5°. Aus 17 α -Äthinyl-19-nor-5 α -androstanol-(17 β -on-(3) (Syn-tex S. A. (Erf. H. J. Ringold, A. Bowers und G. Rosenkranz), D. A. S. 1 084 261, C. **1961**, 14389, C. A. **55**, 16606g (1961)) durch Acetylierung, Bromierung und Dehydrobromierung und LiAl(t-BuO)₃H-Reduktion des entstandenen 17 β -Acetoxy-17 α -äthinyl-19-nor- Δ^1 -5 α -androstons-(3) vom Schmp. 152–153°. **1f**: Schmp. 161.5–163°. Aus Δ^1 -5 α -Pregnen-dion-(3.20) (M. Rubin, H. Wishinsky und F. Bompard, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2338 (1951)) durch LiAlH₄-Reduktion.



Die Umsetzung erfolgt mit einem Überschuß an Zink/Kupfer und Methylenjodid in Äthylenglykoldimethyläther/Diäthyläther in der Siedehitze mit Ausbeuten von 25–60%. Im Nah-IR läßt sich der Cyclopropanring in **2a–2f** durch charakteristische Banden bei 6050–6070 und 4490–4510/cm erkennen⁶⁾.

Die 1.2 β -Stellung der Methylengruppe nehmen wir einmal in Analogie zu bekannten *cis*-Methylen-Additionen an Allylalkoholen⁵⁾, zum anderen aus im Verlaufe dieser Arbeit beschriebenen Folgereaktionen an.

Eine Besonderheit der Verbindungen **2** ist die überraschend leichte, fast quantitative Verätherung der 3-Hydroxygruppe unter Strukturhaltung bereits bei Raumtemperatur in saurer alkoholischer Lösung. So wurden die Methyläther von **2a** und **2c** erhalten. Diese Tatsache ist um so bemerkenswerter, als die Methyläther der Allylalkohole **1a** und **1c** nicht isoliert werden konnten. Da diese Verätherung selektiv in Gegenwart anderer Hydroxygruppen verläuft, kommt ihr als intermediärer Schutz bei der Weiterverarbeitung dieser Verbindungen Bedeutung zu⁷⁾.

2a–2f wurden nach Jones oder Oppenauer zu **3a–3f** oxydiert, deren Cyclopropanringbanden im Nah-IR bei 6070–6090 und 4500–4510/cm liegen.

Zur Synthese von 1.2 β -Methylen-corticoiden methylenierten wir nach *Simmons* und *Smith*⁴⁾ die $\Delta^{1.5}$ -Diene **4a–4c**⁸⁾ mit geschützter C-17-Hydroxyacetyl-Seiten-

4) a) *H. E. Simmons* und *R. D. Smith*, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 5323 (1958) und **81**, 4256 (1959); b) *E. P. Blanchard* und *H. E. Simmons*, ebenda **86**, 1337 (1964); c) *H. E. Simmons*, *E. P. Blanchard* und *R. D. Smith*, ebenda **86**, 1347 (1964).

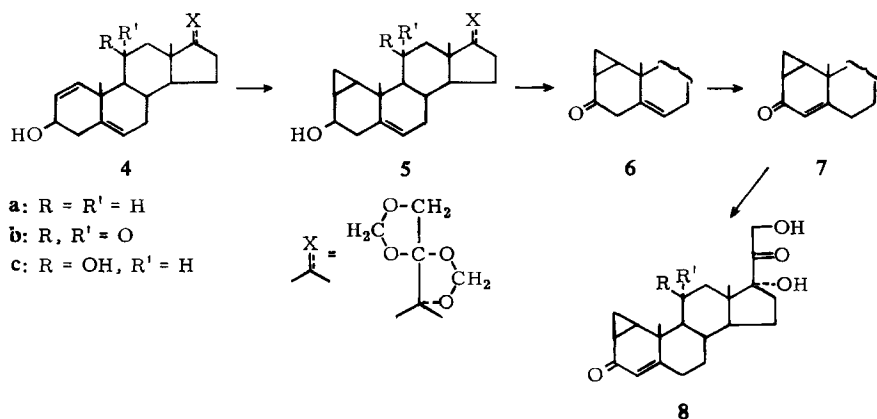
5) a) *S. Winstein* und *J. Sonnenberg*, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 3235 (1961); b) *W. G. Dauben* und *G. H. Berezin*, ebenda **85**, 468 (1963); c) *W. G. Dauben* und *A. C. Ashcraft*, ebenda **85**, 3673 (1963).

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

7) *Schering AG*, unveröffentlichte Versuche.

8) **4a**: Schmp. 197–200°; **4b**: Schmp. 232–234°; **4c**: Schmp. 174–177°. Dargestellt durch LiAlH₄- bzw. LiAl(t-BuO)₃H-Reduktion der nach *E. L. Shapiro*, *T. Legatt*, *L. Weber*, *E. P. Oliveto*, *M. Tanabe* und *D. F. Crowe*, *Steroids* **3**, 183 (1964), erhaltenen $\Delta^{1.5}$ -3-Ketone.

ketten⁹⁾ (17,20;20,21-Bis-methylenedioxy-) selektiv an der Δ^1 -Doppelbindung zu **5a** bis **5c**. Die Nah-IR-Banden in **5a**–**5c** findet man bei 6060–6110 und 4490–4520/cm.

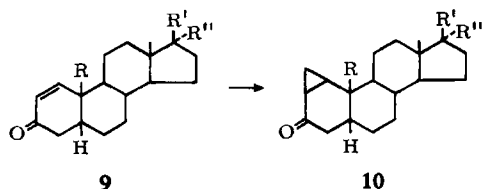


Aus der 11β -Hydroxy-Verbindung **4c** entstehen durch eine nicht weiter untersuchte Nebenreaktion ca. 5% des 11-Ketons **5b**.

Nach der Jones-Oxydation von **5a** bzw. Oppenauer-Oxydation von **5b**–**5c** isoliert man die Δ^5 -3-Ketone **6a**–**6c** ohne Isomerisierung der Doppelbindung. Diese wird durch 4stündiges Erhitzen in $2n$ H_2SO_4 /Äthanol/Methylenchlorid erzielt (**7c**). Von **6b**–**6c** nach **8b**–**8c**, unter gleichzeitiger Spaltung des Seitenketten-Schutzes, gelangt man durch ca. 8stündiges Erhitzen in $2n$ H_2SO_4 /Äthanol. **8a** entsteht aus **6a** durch 15 Minuten Erhitzen in 50 Vol.-proz. Schwefelsäure/Methanol und anschließendes 1stündiges Erhitzen in 60 Vol.-proz. Ameisensäure.

Die $1,2\beta$ -Methylengruppe verursacht in den Δ^4 -3-Ketonen **8a**–**8c** gegenüber den Stammverbindungen¹⁰⁾ ein zusätzliches Maximum bei 212–220 $m\mu$ und eine Extinktionserniedrigung sowie Rotverschiebung um 3–4 $m\mu$ des Maximums bei 240 $m\mu$ (Nah-IR-Banden bei 6100–6110 und 4500–4515/cm).

Eine weitere Möglichkeit zur $1,2\beta$ -Methylenierung ist die Umsetzung mit Dimethylmethylensulfoniumoxid nach Corey¹¹⁾ und Franzen¹²⁾; aus den Δ^1 -3-Keto-AB-cis-steroiden **9a**–**9e**¹³⁾ entstanden zu 36–73% **10a**–**10e**.



	R	R'	R''
a	CH ₃	OAc	H
b	H	OAc	H
c	H		O
d	CH ₃	OH	CH ₃
e	H	OAc	C≡CH

⁹⁾ R. E. Beyler, R. M. Moriarty, F. Hoffmann und L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1517 (1958).

¹⁰⁾ W. Neudert und H. Röpke, Steroid-Spektrenatlas, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965.

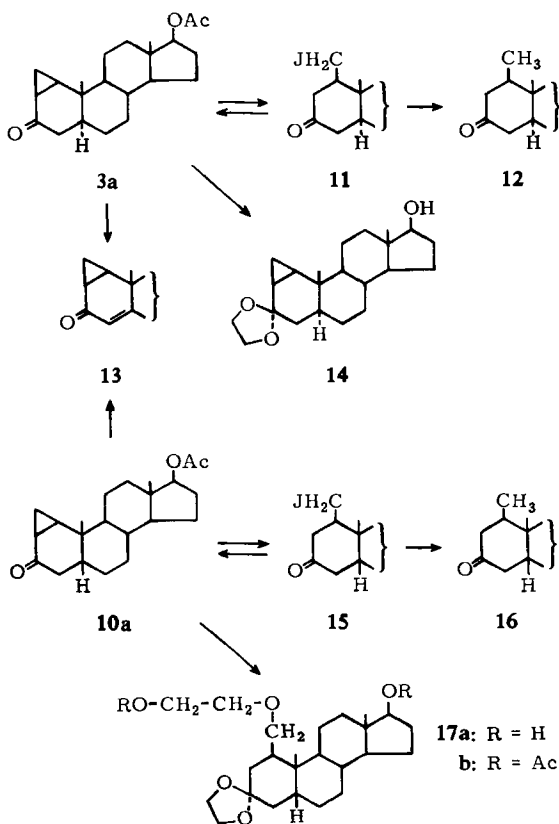
Die Methylengruppe in **10a**–**10e** ist wiederum im Nah-IR zu erkennen (6090 bis 6120 und 4520–4530/cm). Die Addition von der Vorderseite des Moleküls in die β -Stellung nehmen wir analog der 1β -Methylierung durch 1.4-Grignard-Addition¹⁴⁾ an das Δ^1 -3-Keto-AB-*cis*-System an. Außerdem ist **10a** nicht identisch mit 17β -Acetoxy-1.2 α -metylen-5 β -androstanon-(3)¹⁵⁾. Um die β -Stellung der 1.2-Methylengruppe auch chemisch zu beweisen, wurden **3a** und **10a** in die 1β -Methyl-Verbindungen¹⁶⁾ **12** und **16** übergeführt, was sowohl durch katalytische Hydrierung und Rückoxydation der mitangegriffenen 3-Ketogruppe als auch mit Kaliumjodid/Ameisensäure über die 1β -Jodmethyl-Verbindungen **11** und **15** und Zinkstaubbehandlung gelingt. Durch Collidinbehandlung von **11** und **15** lassen sich **3a** und **10a** zurückgewinnen. Unterschiedliches Verhalten zeigen die in der AB-Ringverknüpfung Isomeren **3a** und **10a** nach der Verseifung beim Acetalisieren mit Äthylenglykol. Während aus **3a** dabei glatt das erwartete Äthylenacetal **14** entsteht, wurde aus **10a** der Äther **17** gewonnen. Die Struktur von **17a** nehmen wir aus den IR- und NMR- sowie Massenspektren an.

Im Nah-IR-Spektrum von **17a** fehlen die charakteristischen Banden des Cyclopropanringes. Im IR-Spektrum findet sich eine deutliche ν OH-Bande bei ca. 3470/cm, ferner 4 kräftige Banden zwischen 1150 und 1050/cm (Äther- oder Acetal-Banden), jedoch keine Carbonyl-Bande.

Das NMR-Spektrum von **17a** zeigt ein sehr komplexes Signal mit der Intensität von insgesamt 7 Protonen zwischen $\delta = 3.40$ und 3.95 ppm und ein Signal mit der Intensität von 4 Protonen zwischen 3.90 und 4.00 ppm. Das letztere kann einer Äthylenacetalgruppierung zugeordnet werden, das erstere dürfte zustande kommen durch die Überlagerung der Signale von 3 an Sauerstoff gebundenen CH_2 -Gruppen mit dem Signal des H-Atoms an C-17.

Das Molekulargewicht von **17a** beträgt auf Grund des Massenspektrums 408, was der Summenformel $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5$ entspricht. Im Massenspektrum finden sich ferner Bruchstücke, die aus dem Molekül-Ion durch Abspaltung von $\cdot\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ($m/e = 363$), $\cdot\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ (347), $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ (346) und

- 11) E. J. Corey und M. Chaykovsky, J. Amer. chem. Soc. **84**, 867 (1962) und **84**, 3782 (1962).
- 12) V. Franzen und H. E. Driessen, Tetrahedron Letters [London] **1962**, 661.
- 13) **9a**: Laboratoires Français de Chimiothérapie (Erf. R. Joly und J. Warnant), Franz. Pat. 71333, C. **1962**, 3265. **9b**: G. D. Searle u. Co. (Erf. R. E. Counsell), Amer. Pat. 3007947, C. **1963**, 9419, C. A. **56**, 7393b (1962). **9c**: Schmp. 139.5–140.5°. Aus 19-Nor-5 β -androstandion-(3.17) (R. T. Rapala und F. Farkas, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1008 (1958)) durch Monobromierung und anschließende Dehydrobromierung. **9d**: Schmp. 172–172.5°. Aus **9a** durch Acetalisierung, Verseifung, Oxydation, Grignardierung und Acetalspaltung. **9e**: Schmp. 209–211°. Aus 19-Nor-5 β -androstandion-(3.17) (s. o.) durch 3-Acetalisierung, Äthinylierung, Acetalspaltung, Acetylierung, Monobromierung und Dehydrobromierung.
- 14) a) W. J. Wechter, J. org. Chemistry **29**, 163 (1964); b) D. Bertin und J. Perronnet, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **257**, 1946 (1963); c) W. J. Wechter, G. Slomp, F. A. MacKellar, R. Wiechert und U. Kerb, Tetrahedron [London] **21**, 1625 (1965).
- 15) 17β -Acetoxy-1.2 α -metylen-5 β -androstanon-(3): Schmp. 166–166.5°. Dargestellt durch katalytische Hydrierung von 1.2 α -Methylen-testosteronacetat^{1d)}.
- 16) **12**: Schmp. 119–120°. Aus 1β -Methyl-5 α -androstanol-(17 β)-on-(3) (A. Popper, Dissertat., Techn. Univ. Berlin 1958) durch Acetylierung. **16**: Schmp. 122–124°. Aus **9a** durch 1.4-Grignard-Addition und Reactylierung.



$\cdot\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ (333) entstehen. Von den nach *Djerassi*¹⁷⁾ und *Audier*¹⁸⁾ für Äthylenacetale von unsubstituierten 3-Keto-steroiden charakteristischen Ionen finden sich im Spektrum von **17a** nur die mit den Massenzahlen 112 und 125, dagegen ist das bei der Massenzahl 99 zu erwartende Bruchstück um 74 Masseneinheiten verschoben und liefert einen Peak bei der Massenzahl 173 (intensivster Peak des Spektrums). Daraus folgt, daß in **17a** die C-Atome 4 bis 7 unsubstituiert sind und daß an den C-Atomen 1 oder 2 ein H-Atom durch einen Substituenten der Masse 75, z. B. $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, ersetzt ist.

17a bildet ein Diacetat (**17b**). Die mögliche Öffnung des Methylenringes zur 1 β -substituierten Verbindung möchten wir analog den Ringöffnungen mit Wasserstoff oder Jodwasserstoffsäure annehmen.

Die Dehydrierung von **3a** und **10a** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon-(1,4) (DDQ) zu 1,2 β -Methylen-testosteronacetat (**13**) ist nur in mäßigen Ausbeuten (10–30%) unter drastischen Bedingungen möglich. Die Ursache dürfte sowohl in

¹⁷⁾ Z. Pelah, D. H. Williams, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 86, 3722 (1964).

¹⁸⁾ H. Audier, J. Bottin, A. Diara, M. Fétizon, P. Foy, M. Golfier und W. Vetter, Bull. Soc. chim. France 1964, 2292.

einer sterischen Hinderung als auch in einer erhöhten Ringspannung des ungesättigten Ketons zu suchen sein, zumal die Dehydrierung des 17 β -Acetoxy-1-methyl- $\Delta^{1-5\alpha}$ -androstens-(3) ohne Schwierigkeiten verläuft¹⁹⁾.

Bei der Lithium-Ammoniak-Reduktion²⁰⁾ von **13** entsteht als Hauptprodukt (45 %) das AB-*cis*-Isomere **10a** neben 10 % **3a**. Danach sollte die thermodynamisch stabilere Verbindung²¹⁾ die *cis*-Verbindung sein.

Das 1.2 β -Methylen- Δ^4 -3-keto-System läßt sich mit sauren Katalysatoren und Acetanhydrid in üblicher Weise nicht enolacetylieren; ebenso ist die protonenkatalysierte Δ^6 -Dehydrierung so erschwert, daß man trotz langer Reaktionszeit mit DDQ das Dien nur spurenweise dünnschichtchromatographisch nachweisen kann. Beide Reaktionen laufen über das $\Delta^{3.5}$ -Dienol-(3) als gemeinsame Zwischenstufe²²⁾, dessen Bildung in Gegenwart der 1.2 β -Methylengruppe offensichtlich stark erschwert ist. Da auch die Doppelbindungsverschiebung von Δ^5 nach Δ^4 (**6a–6c** nach **7a–7c**) über das $\Delta^{3.5}$ -Dienol-(3) abläuft²³⁾, ist es verständlich, warum auch diese Isomerisierung ungewöhnlich schwer erfolgt, obwohl sie einen Resonanzenergiegewinn liefert.

Über die Biologie und die Konformationsanalysen dieser Stoffklasse wird an anderer Stelle berichtet werden.

Wir danken den Herren Dr. W. Neudert und Dr. G. Cleve für die Aufnahme und Auswertung der IR- und UV-Spektren, sowie Herrn J. Huber für die im analytischen Kontrollabor der Schering AG ausgeführten Analysen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden in Methanol, die spezif. Drehungen in Chloroform gemessen. Für die Chromatographien verwandte man die 50–100fache Menge Silicagel mit 10 % Wassergehalt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Methylenierung nach Simmons und Smith⁴⁾: 0.1 Mol des $\Delta^{1-3\beta}$ -Ols werden in 600 ccm Äther, der 10–50 % Äthylenglykoldimethyläther enthält, mit 0.6 Mol Methylenjodid und 0.9 Mol Zink-Kupfer-Paar²⁴⁾ 5–20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die durch Filtrieren und Auswaschen des anorganischen Rückstandes erhaltene äther. Lösung wird mit gesätt. NH₄Cl-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Chromatographieren und/oder Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel gereinigt (s. Tab. 1, 2).

3 β -Methoxy-17 β -acetoxy-1.2 β -methylen-5 α -androstan (2a-3-Methyläther): Das Gemisch aus 5.0 g **2a** in 150 ccm Methanol und 0.5 ccm konz. Salzsäure bleibt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Am nächsten Tag rührt man das Reaktionsgut in eisgekühlte NaCl-Lösung ein, filtriert den entstandenen Niederschlag ab, wäscht ihn auf dem Filter neutral und nimmt noch feucht in Methylenchlorid auf. Nach Trocknen und Eindampfen wird der

¹⁹⁾ Schering AG, unveröffentlichte Versuche.

²⁰⁾ A. Bowers, H. J. Ringold und E. Denot, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6115 (1958).

²¹⁾ D. H. R. Barton und C. H. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1954**, 3045.

²²⁾ S. K. Pradhan und H. J. Ringold, J. org. Chemistry **29**, 601 (1964).

²³⁾ S. K. Malhotra und H. J. Ringold, J. Amer. chem. Soc. **87**, 3238 (1965).

²⁴⁾ R. S. Shank und H. Shechter, J. org. Chemistry **24**, 1825 (1959).

Rückstand mit *Acetanhydrid* und Pyridin bei Raumtemperatur reacyliert. Nach Chromatographieren mit Hexan/Essigester (98 : 2) und Umkristallisieren aus Pentan/Diisopropyläther Ausb. 4.6 g vom Schmp. 118–118.5°. $[\alpha]_D^{25}$: +68° ($c = 0.60$).

$C_{23}H_{36}O_3$ (360.5) Ber. C 76.62 H 10.07 O 13.31 Gef. C 76.72 H 10.07 O 13.47

3β-Methoxy-1.2β-methylen-5α-androstanon-(17) (2c-3-Methyläther): Aus **2c** analog **2a-3-Methyläther**; Ausb. 85%; Schmp. 89–89.5° (Pentan); $[\alpha]_D^{25}$: +163° ($c = 1.00$).

$C_{21}H_{32}O_2$ (316.5) Ber. C 79.70 H 10.19 O 10.11 Gef. C 79.77 H 10.15 O 10.37

Tab. 1. Aus den Δ^1 -3β-Hydroxy-steroiden **1** dargestellte 1.2β-Methylen-3β-hydroxy-steroiden **2**

Name	% Ausb. Schmp.	$[\alpha]_D^{25}$ (c)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	O
17β-Acetoxy-1.2β-methylen-5α-androstanol-(3β) (2a)	60 173–174° a)	+49° (0.94)	$C_{22}H_{34}O_3$ (346.5)	Ber. 76.26 Gef. 75.71	9.89 9.89	13.85 13.45
17β-Acetoxy-1.2β-methylen-19-nor-5α-androstanol-(3β) (2b)	43 162–163° a)	+59° (1.09)	$C_{21}H_{32}O_3$ (332.5)	Ber. 75.86 Gef. 75.58	9.70 9.98	14.44 14.39
1.2β-Methylen-5α-androstanol-(3β)-on-(17) (2c)	39 180–181° a)	+139° (1.00)	$C_{20}H_{30}O_2$ (302.5)	Ber. 79.42 Gef. 79.24	10.00 10.32	10.58 10.74
17β-Acetoxy-1α-methyl-1.2β-methylen-5α-androstanol-(3β) (2d)	35 140–141.5° a)	+70° (1.25)	$C_{23}H_{36}O_3$ (360.5)	Ber. 76.62 Gef. 76.45	10.07 9.94	13.31 13.03
17β-Acetoxy-17α-äthynyl-1.2β-methylen-19-nor-5α-androstanol-(3β) (2e)	— 162–165° b)	—	—	—	—	—
1.2β-Methylen-5α-pregnan-diol-(3β,20β) (2f)	— 205–206° c)	—	—	—	—	—

a) Aus Diisopropyläther. b) Rohprodukt mit Diisopropyläther verrieben. c) Rohprodukt mit Äther verrieben.

Tab. 2. Aus den $\Delta^{1.5}$ -3β-Hydroxy-steroiden **4** dargestellte 1.2β-Methylen-3β-hydroxy-steroiden **5**

Name	% Ausb. Schmp.	$[\alpha]_D^{25}$ (c)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	O
17.20;20.21-Bis-methylenedioxy-1.2β-methylen- Δ^5 -pregnenol-(3β) (5a)	36 205–211° a)	–70° (1.00)	$C_{24}H_{34}O_5$ (402.5)	Ber. 71.60 Gef. 71.69	8.52 8.60	19.88 19.76
17.20;20.21-Bis-methylenedioxy-1.2β-methylen- Δ^5 -pregnenol-(3β)-on-(11) (5b)	25 216–220° b)	–54° (0.99)	$C_{24}H_{32}O_6$ (416.5)	Ber. 69.20 Gef. 68.73	7.75 7.82	23.05 23.45
17.20;20.21-Bis-methylenedioxy-1.2β-methylen- Δ^5 -pregnen-diol-(3β,11β) (5c)	49 244–250° c)	–84° (1.04)	$C_{24}H_{34}O_6$ (418.5)	Ber. 68.87 Gef. 68.60	8.19 8.18	22.94 23.03

a) Aus Äther. b) Aus Aceton/Hexan. c) Aus Essigester/Methylenchlorid.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Oxydation nach Oppenauer oder Jones

a) *Oppenauer-Oxydation*: Aus der Lösung von 0.1 Mol eines *Steroidalkohols* und 315 ccm Cyclohexanon in 1500 ccm absol. Toluol wird durch azeotrope Destillation das Wasser entfernt. Dann gibt man in ca. 15 Min. 16.5 g *Aluminiumisopropylat* in 165 ccm absol. Toluol hinzu und läßt eine Stde. abdestillieren. Die nach dem Erkalten mit Benzol verdünnte Reaktionslösung wird mit verd. Schwefelsäure, wäbr. $NaHCO_3$ -Lösung sowie Wasser gewaschen und anschließend mit Wasserdampf destilliert. Das in der wäbr. Phase ausgefallene Produkt wird mit Äther extrahiert. Man erhält nach Waschen, Trocknen und Eindampfen des Extraktes und Umkristallisieren des Rückstandes das entsprechende *Steroidketon*.

b) *Jones-Oxydation*: 0.1 Mol eines einwertigen oder 0.05 Mol eines zweiwertigen *Steroidalkohols* werden in 1200 ccm Aceton unter Rühren bei +10° mit 0.075 Mol *Chrom(VI)-oxid* in 28 ccm 8*n* H_2SO_4 versetzt. Man rührt noch 5 Min., zerstört das überschüss. Oxydationsmittel mit etwas Methanol und gießt in eisgekühlte $NaCl$ -Lösung. Der dabei auftretende

Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren erhält man das entsprechende *Steroidketon*. Die durch Oxydation dargestellten Steroide zeigt Tab. 3.

Tab. 3. Aus den 1.2 β -Methylen-3 β -hydroxy-steroiden 2 durch Oxydation nach Oppenauer (A) oder Jones (B) dargestellte 1.2 β -Methylen-3-oxo-steroide 3

Name	% Ausb. Schmp.	$[\alpha]_D^{25}$ (c)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	O
17 β -Acetoxy-1.2 β -methylen-5 α -androstanon-(3) (3a) (B)	82 212–214 ^{a)}	+105° (1.38)	C ₂₂ H ₃₂ O ₃ (344.5)	Ber. 76.70 Gef. 76.77	9.37 9.49	13.93 13.63
17 β -Acetoxy-1.2 β -methylen-19-nor-5 α -androstanon-(3) (3b) (B)	85 183–184 ^{a)}	+137° (1.10)	C ₂₁ H ₃₀ O ₃ (330.5)	Ber. 76.33 Gef. 76.04	9.15 9.20	14.52 14.63
1.2 β -Methylen-5 α -androstandion-(3.17) (3c) (B)	84 196.5–197 ^{a)}	+206° (1.01)	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ (300.4)	Ber. 79.96 Gef. 79.86	9.39 9.40	10.65 10.74
17 β -Acetoxy-1 α -methyl-1.2 β -methylen-5 α -androstanon-(3) (3d) (B)	78 168–168.5 ^{a)}	+104° (0.92)	C ₂₃ H ₃₄ O ₃ (358.5)	Ber. 77.05 Gef. 76.83	9.56 9.46	13.39 13.47
17 β -Acetoxy-17 α -äthynyl-1.2 β -methylen-19-nor-5 α -androstanon-(3) (3e) (A)	82 164–165 ^{a)}	+81° (1.00)	C ₂₃ H ₃₀ O ₃ (354.5)	Ber. 77.93 Gef. 77.53	8.53 8.68	13.54 13.28
1.2 β -Methylen-5 α -pregnandion-(3.20) (3f) (B)	75 227–230 ^{b)}	+188° (0.99)	C ₂₂ H ₃₂ O ₂ (328.5)	Ber. 80.43 Gef. 80.19	9.82 10.00	9.75 9.55

a) Aus Diisopropyläther. b) Aus Aceton.

1.2 β -Methylen- Δ^4 -pregnendiol-(17 α .21)-dion-(3.20) (8a): 30.0 g 5a werden nach Jones oxydiert. Das Rohprodukt 6a vom Schmp. 216–221° ist bei 245 m μ UV-inaktiv. Es wird mit 1100 ccm Methanol und 110 ccm 50 Vol.-proz. *Schwefelsäure* 15 Min. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird in Eiswasser gefällt, abgesaugt, neutral gewaschen, getrocknet und mit 1000 ccm 60 Vol.-proz. *Ameisensäure* 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Man fällt in Eiswasser. Aus Essigester Ausb. 7.90 g; Schmp. 211–213°; $[\alpha]_D^{25}$: –182° (c = 1.00).

UV: ϵ_{212} = 8850, ϵ_{244} = 11400.

C₂₂H₃₀O₄ (358.5) Ber. C 73.71 H 8.43 O 17.86 Gef. C 73.49 H 8.56 O 18.04

1.2 β -Methylen- Δ^4 -pregnendiol-(17 α .21)-trion-(3.11.20) (8b): 910 mg 5b werden nach Oppenauer oxydiert. Schmp. 209–214° (Rohprodukt 6b); UV-inaktiv bei 240 m μ . Das Oxydationsprodukt wird mit 60 ccm Äthanol und 10 ccm 2n H₂SO₄ 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man verdampft das Äthanol weitgehend i. Vak., versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht den Extrakt mit NaHCO₃-Lösung und Wasser neutral, trocknet und engt i. Vak. ein. Das Rohprodukt wird mit Chloroform/Aceton (9:1) chromatographiert und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 137 mg; Schmp. 219–222°; $[\alpha]_D^{25}$: –60° (c = 0.90).

UV: ϵ_{218} = 11500, ϵ_{241} = 8930.

C₂₂H₂₈O₅ (372.5) Ber. C 70.94 H 7.58 O 21.48 Gef. C 71.19 H 7.65 O 21.63

1.2 β -Methylen- Δ^4 -pregnendiol-(11 β .17 α .21)-dion-(3.20) (8c): 12.0 g 5c werden nach Oppenauer oxydiert. Roh-Schmp. 251–257°; UV-inaktiv bei 245 m μ . Nach Umsetzen wie bei 8b Ausb. 4.49 g; Schmp. 191.5–192.5° (Aceton/Diisopropyläther), $[\alpha]_D^{25}$: –147° (c = 0.97).

UV: ϵ_{214} = 9730, ϵ_{245} = 10900.

C₂₂H₃₀O₅ (374.5) Ber. C 70.56 H 8.08 O 21.36 Gef. C 70.95 H 7.80 O 21.56

17.20;20.21-Bis-methylenoxy-1.2 β -methylen- Δ^4 -pregnenol-(11 β -on-(3) (7c): 4.0 g 5c oxydiert man nach Oppenauer, löst das Rohprodukt in 270 ccm Äthanol und 65 ccm Methylchlorid, setzt 35 ccm 2n H₂SO₄ hinzu und erhitzt 4 Stdn. zum Sieden. Aufarbeitung wie bei 8b. Ausb. 2.56 g; Schmp. 270–274° (Aceton/Diisopropyläther), $[\alpha]_D^{25}$: –256° (c = 1.00).

UV: ϵ_{214} = 9530, ϵ_{246} = 10400.

C₂₄H₃₂O₆ (416.5) Ber. C 69.20 H 7.75 O 23.05 Gef. C 69.09 H 7.87 O 22.83

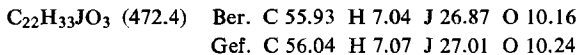
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Methylenierung nach Corey und Franzen: Man gibt zu einer Lösung von 1.2 mMol *Trimethylsulfoxoniumjodid* in 5 ccm Dimethylsulfoxid 1.1 mMol *Natriumhydrid* (als 50-proz. Ölsuspension) und rührt unter Stickstoff 20–30 Min. bei Raumtemperatur. Hierauf wird 1 mMol *Steroid* zugesetzt, 16 Stdn. gerührt und in essigsäurehaltigem Eiswasser gefällt. Zur Reinigung wird chromatographiert und umkristallisiert (Tab. 4).

Tab. 4. Aus den Δ^1 -3-Keto-steroiden **9** dargestellte 1.2 β -Methylen-3-oxo-steroiden **10**

Name	% Ausb. Schmp.	$[\alpha]_D^{25}$ (c)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C	H	O
17 β -Acetoxy-1.2 β -methylen-5 β -androstanon-(3) (10a)	40 173–174° ^{a)}	+22° (1.00)	C ₂₂ H ₃₂ O ₃ (344.5)	Ber. 76.70 Gef. 76.91	9.37 9.63	13.93 13.99
17 β -Acetoxy-1.2 β -methylen-19-nor-5 β -androstanon-(3) (10b)	67 157–158° ^{a)}	+50° (1.00)	C ₂₁ H ₃₀ O ₃ (330.5)	Ber. 76.33 Gef. 75.81	9.15 9.56	14.52 14.66
1.2 β -Methylen-19-nor-5 β -androstanon-(3.17) (10c)	73 184–186° ^{b)}	+126° (1.00)	C ₁₉ H ₂₆ O ₂ (286.4)	Ber. 79.68 Gef. 79.67	9.15 9.24	11.17 11.45
17 α -Methyl-1.2 β -methylen-5 β -androstanol-(17 β)-on-(3) (10d)	36 232–233° ^{c)}	–4° (0.50)	C ₂₁ H ₃₂ O ₂ (316.5)	Ber. 79.70 Gef. 79.70	10.19 10.25	10.11 10.23
17 β -Acetoxy-17 α -äthynyl-1.2 β -methylen-19-nor-5 β -androstanon-(3) (10e)	64 171.5–173° ^{b)}	+2° (1.00)	C ₂₃ H ₃₀ O ₃ (354.5)	Ber. 77.93 Gef. 78.02	8.53 8.56	13.54 13.72

a) Aus Essigester/Hexan. b) Aus Essigester. c) Aus Diisopropyläther.

17 β -Acetoxy-1 β -jodmethyl-5 α -androstanon-(3) (**11**): 1.0 g **3a** und 6 g *KJ* in 27 ccm *Ameisensäure* werden 6 Tage im Dunkeln bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wird mit NaCl-Lösung verdünnt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, gewaschen, in Methylchlorid gelöst und nacheinander mit Na₂S₂O₃-, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Chromatographie mit Hexan/Essigester (9 : 1) erhält man 1.17 g **11** vom Schmp. 146–147° (Aceton/Diisopropyläther). $[\alpha]_D^{25}$: +62° (c = 1.10).

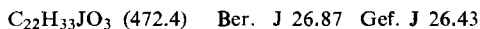


17 β -Acetoxy-1 β -methyl-5 α -androstanon-(3) (**12**)

a) Aus 450 mg **11**, 450 mg *Zinkstaub*, 225 mg Kaliumacetat, 25 ccm Eisessig und 2.5 ccm Wasser unter Rühren auf dem Dampfbad (1 Stde.). Nach Eiswasserfällung und Extraktion mit Methylchlorid wird gewaschen, getrocknet, eingedampft und mit Hexan/Essigester (9 : 1) chromatographiert. Man erhält 175 mg **12** vom Schmp. 121–121.5° (Diisopropyläther), das mit einer authent. Probe keine Schmp.-Depression gibt. $[\alpha]_D^{25}$: +90° (c = 1.20).

b) Aus 344 mg **3a** mit 344 mg vorhydriertem PtO₂ in 10 ccm Eisessig durch Hydrieren. Die *Wasserstoff*-Aufnahme beträgt nach 9 Stdn. 2.1 mMol. Das Rohprodukt wird nach Jones oxydiert und mit Hexan/Essigester (9 : 1) chromatographiert. Man verreibt die einheitlichen Fraktionen mit Pentan und erhält 58 mg **12** vom Schmp. 115–117°, das mit einer authent. Probe keine Schmp.-Depression gibt.

17 β -Acetoxy-1 β -jodmethyl-5 β -androstanon-(3) (**15**): 2.0 g **10a** werden analog **3a** mit *KJ* und *Ameisensäure* umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 2.83 g **15** (als Rohprodukt). Schmp. der Analysenprobe 146–148° (Äther/Hexan).



17 β -Acetoxy-1 β -methyl-5 β -androstanon-(3) (**16**)

a) 1.35 g **15** werden analog **11** mit *Zinkstaub* enthalogeniert. Man erhält 0.9 g **16**. Aus Hexan Schmp. 124.5–126°. Identität mit authent. Material wird durch Misch-Schmp. und Spektrenvergleich bestätigt.

b) 3.1 g **10a** werden in 90 ccm Eisessig in Gegenwart von 900 mg PtO₂ bis zur Aufnahme von 2.1 mMol *Wasserstoff*/mMol Substanz hydriert (55 Min.). Das Rohprodukt wird nach

Jones oxydiert und mit Benzol/Methylenchlorid (7 : 3) chromatographiert. Ausb. 1.4 g; Schmp. 126.5–128° (Hexan). Misch-Schmp. und Vergleich der IR-Spektren bestätigen die Identität mit authent. Material.

3-Äthylendioxy-1.2 β -methylen-5 α -androstanol-(17 β) (14): 600 mg 3a werden in 6 ccm Methanol mit 600 mg K₂CO₃ in 1.5 ccm Wasser 90 Min. unter Stickstoff rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 0.6 ccm Eisessig hinzu und fällt in Wasser. Umkristallisieren des Rückstandes aus Diisopropyläther/Aceton liefert 400 mg 1.2 β -Methylen-5 α -androstanol-(17 β)-on-(3) vom Schmp. 195–195.5°.

400 mg 1.2 β -Methylen-5 α -androstanol-(17 β)-on-(3) werden in 80 ccm absol. Benzol mit 4 ccm Äthylenglykol und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure 16 Stdn. unter Stickstoff rückfließend erhitzt. Die Benzolphase wird gewaschen, getrocknet und eingengt. Man erhält nach Umkristallisieren des Rückstandes aus Diisopropyläther/Aceton 190 mg 14 vom Schmp. 177 bis 178°. [α]_D²⁵: +58° (c = 1.16).

C₂₂H₃₄O₃ (346.5) Ber. C 76.26 H 9.89 O 13.85 Gef. C 76.14 H 9.80 O 14.08

3-Äthylendioxy-1 β -[2-hydroxy-äthoxymethyl]-5 β -androstanol-(17 β) (17a): 7.7 g 10a werden analog 3a verseift. Ausb. 6.5 g 1.2 β -Methylen-5 β -androstanol-(17 β)-on-(3), Schmp. 249–253° (Rohprodukt). 1.5 g Verseifungsprodukt werden wie bei der 5 α -Verbindung mit Äthylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol umgesetzt. Nach Chromatographie mit Methylenchlorid/Essigester (1 : 1) erhält man 800 mg 17a vom Schmp. 138.5–139° (Essigester). [α]_D²⁵: +11° (c = 1.00).

C₂₄H₄₀O₅ (408.5) Ber. C 70.55 H 9.87 O 19.58 Gef. C 70.18 H 10.20 O 19.56

200 mg 17a werden mit 1.0 ccm Pyridin und 1.0 ccm Acetanhydrid 40 Stdn. bei Raumtemperatur acetyliert. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Hexan erhält man 17b vom Schmp. 78.5–80°.

17 β -Acetoxy-1.2 β -methylen- Δ^4 -androstenon-(3) (13)

a) 300 mg 3a und 600 mg 2.3-Dichlor-5.6-dicyan-benzochinon-(1.4) werden in 5 ccm Benzol 50 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die filtrierte Lösung wird eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Methylenchlorid chromatographiert. Man erhält nach Verreiben mit Pentan 100 mg 13 vom Schmp. 159–160°. [α]_D²⁵: –243° (c = 0.88).

UV: ϵ_{220} = 8560, ϵ_{243} = 11500.

C₂₂H₃₀O₃ (342.5) Ber. C 77.16 H 8.83 O 14.01 Gef. C 77.00 H 8.96 O 13.82

b) Aus 1.0 g 10a erhält man analog 180 mg 13, Schmp. 159–160°.

Reduktion von 1.2 β -Methylen-testosteronacetat (13): 2.05 g 13 werden nach Bowers, Ringold und Denot²⁰) reduziert. Nach Reacetylierung wird mit Methylenchlorid chromatographiert: Ausb. 10 % 3a vom Schmp. 213–215° (Hexan) und 45 % 10a vom Schmp. 174–175° (Hexan). [448/65]