

# CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

108. Jahrg. Nr. 3

S. 727–990

## Equileninderivate aus Steroiden des Equilintyps

Jean-Claude Hilscher

Chemisches Entwicklungslabor der Schering AG, Berlin und Bergkamen,  
D-1000 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

Eingegangen am 30. August 1974

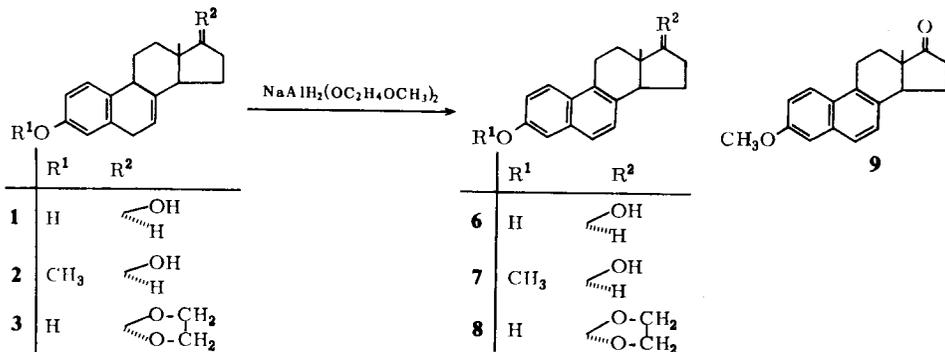
Durch Einwirkung von Natrium-dihydridobis(2-methoxyäthoxy)aluminat auf Steroide des Equilintyps in siedendem Toluol erhält man die entsprechenden Equileninderivate. Freie Ketogruppen in 17-Stellung der Steroide werden zu 17 $\beta$ -Hydroxygruppen reduziert.

### Equilenin Derivatives from Steroids of the Equilin Type

Reaction of sodium dihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminate in boiling toluene with equilin type steroids gives the analogous equilenin type derivatives. Steroidal 17-ketones are reduced to the 17 $\beta$ -alcohols.

Die Darstellung von Equileninderivaten aus den entsprechenden Equilinverbindungen ist bereits bekannt. Diese Aromatisierung des Steroid-B-ringes wird entweder über eine Bromierung<sup>1)</sup> oder über eine Epoxydierung<sup>2)</sup> der  $\Delta^7$ -Doppelbindung erreicht.

Bei der Umsetzung der Verbindungen 1–3 in siedendem Toluol oder Benzol mit Natrium-dihydridobis(2-methoxyäthoxy)aluminat,  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ , wurden die Equileninderivate 6–8 erhalten.



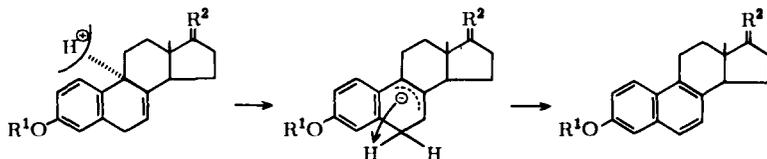
<sup>1)</sup> R. P. Stein, G. C. Buzby jr. und H. Smith, *Tetrahedron* **26**, 1917 (1970).

<sup>2)</sup> *Syntex Corp.* (Erf. R. Ginsig), US-Pat. 3.647.831 (7. März 1972) [C. A. **76**, 141192v (1972)].

Bei der Verwendung der 17-Ketone **4** und **5** fand gleichzeitig die erwartete Reduktion zu den 17 $\beta$ -Hydroxysteroiden **6** und **7** statt.

Zur Struktursicherung wurden **6**–**8** auch auf anderen Reaktionswegen hergestellt. Als Ausgangsverbindung wurde das nach *Wieske* und *Hain*<sup>3)</sup> aus 3-Methoxy-1,3,5(10),8-östratetraen-17-on synthetisierte 3-Methoxyequilenin **9** verwendet. Durch Ätherspaltung mit Halogenwasserstoffsäuren<sup>4)</sup> und folgende Natriumborhydrid-Reduktion wurde **6** erhalten. Acetalisierung der 17-Ketogruppe mit Äthylenglycol und *p*-Toluolsulfonsäure<sup>5)</sup> führte zu Verbindung **8**. Die Reduktion von **9** mit Natriumborhydrid ergab **7**. Die so hergestellten Equileninderivate stimmten in den analytischen Daten gut mit den direkt aus den Equilinverbindungen erhaltenen Produkten überein. Die Misch-Schmelzpunkte gaben keine Depressionen.

Eine mögliche Erklärung der B-Ringaromatisierung wäre folgende: NaAlH<sub>2</sub>(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> deprotoniert in 9-Stellung das Steroid unter Wasserstoffbildung. Das dabei entstehende Anion stabilisiert sich als Steroid-Aluminium-Komplex und geht unter Eliminierung eines Hydridwasserstoffs in den B-Aromaten über.



Bei Verwendung von Steroiden mit  $\Delta^8$ - oder  $\Delta^9(11)$ -Doppelbindung, wie z. B. 3-Methoxy-1,3,5(10),8-östratetraen-17 $\beta$ -ol oder 3-Methoxy-1,3,5(10),9(11)-östratetraen-17-on als Einsatzprodukte, konnte keine Aromatisierung des B-Ringes beobachtet werden.

Bei Einsatz von Lithiumaluminiumhydrid anstelle von NaAlH<sub>2</sub>(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> unter den Standardbedingungen konnte aus **2** nach Chromatographie nur 4.6% an reiner Substanz **7** isoliert werden.

Für die Durchführung der Analytik danke ich Herrn Dr. *J. Gruneberg*.

## Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf mit Kieselgel 60 F-254 beschichteten Fertigplatten verfolgt. Laufmittel Chloroform/Methanol (9 + 1). UV-Spektren: in Methanol, Beckman DK-II A. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Equileninderivate 6–8:* 2.00 g Equilinderivat **1–5** werden in 30 ml Toluol suspendiert. Bei Raumtemp. werden unter Rühren und trockenem Stickstoffstrom in 15 min 10 ml einer 70proz. NaAlH<sub>2</sub>(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Lösung in Benzol zugesetzt. Nach 24stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird unter Eiskühlung mit 5 ml Äthanol und anschließend mit 5 ml Äthanol/Wasser (1 + 1) zersetzt. Der nach Eindampfen i. Vak. verbleibende Rückstand wird, in 20 ml Methanol suspendiert, in 100 ml Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und bei Raumtemp. getrocknet. Der trockene Rückstand wird mit Methylchlorid/Methanol (2 + 1) ausgekocht, die un-

<sup>3)</sup> *Schering AG* (Erf. *R. Wieske* und *G. Hain*), D. O. S. 1.643.032 (11. März 1971).

<sup>4)</sup> *Schering AG* (Erf. *J.-C. Hilscher*), D. O. S. 1.924.222 (19. Nov. 1970) [*C. A.* **74**, 54118r (1971)].

<sup>5)</sup> *D. J. Marshall* und *R. Deghenghi*, *Can. J. Chem.* **47**, 3127 (1969).

löslichen Bestandteile werden abgetrennt, das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt, das verbleibende Öl durch Zugabe von Hexan kristallisiert, die Kristalle isoliert, mit Hexan gewaschen und bei Raumtemp. getrocknet.

*1,3,5(10),6,8-Östrapentaen-3,17β-diol (6)*

a) *Aus 1*: Ausb. 0.72 g (36%); Schmp. 240–242°C;  $[\alpha]_D^{20} = +54.8^\circ$  ( $c = 1$  in Dioxan) (Lit.<sup>6</sup>): Schmp. 246–248°C;  $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$  in Dioxan); DC-Gehalt: 98proz. — UV: 258 nm ( $\epsilon = 3170$ ), 268 (4370), 279 (5070), 291 (3670), 326 (2200), 339 (2580).

b) *Aus 4*: Ausb. 0.57 g (29%); Schmp. 239–242°C;  $[\alpha]_D^{20} = +54.9^\circ$  ( $c = 1$  in Dioxan); DC-Gehalt: 99proz. — UV: 258 nm ( $\epsilon = 3430$ ), 268 (4642), 279 (5120), 291 (3700), 326 (2230), 339 (2600).

c) *Aus Equilenin 9*<sup>3</sup>): Nach Ätherspaltung<sup>4</sup>) und anschließender Reduktion mit NaBH<sub>4</sub>. Schmp. 241–243.5°C;  $[\alpha]_D^{20} = +52.3^\circ$  ( $c = 1$  in Dioxan); DC-Gehalt: >99.5proz. — UV: 259 nm ( $\epsilon = 3490$ ), 268 (4750), 279 (5390), 291 (3940), 326 (2330), 339 (2730).

Misch-Schmelzpunkte mit den aus **1** bzw. **4** erhaltenen Verbindungen gaben keine Depressionen.

*3-Methoxy-1,3,5(10),6,8-östrapentaen-17β-ol (7)*

a) *Aus 2*: Ausb. 1.48 g (73%); Schmp. 147–148°C (Lit.<sup>7</sup>): 149.5–150.5°C);  $[\alpha]_D^{20} = +35.3^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>); DC-Gehalt: 98proz. — UV: 257 nm ( $\epsilon = 3750$ ), 267 (4910), 277 (5340), 288 (3640), 322 (2120), 330 (1920), 336 (2570).

Diese Reaktion wurde wiederholt, wobei das Toluol durch Benzol ersetzt wurde. Die Reaktionszeit verlängerte sich dadurch auf 48 h. Ausb. 1.30 g (65%); Schmp. 146–148°C;  $[\alpha]_D^{20} = +33.3^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>); DC-Gehalt: 98.5proz. — UV: 257 nm ( $\epsilon = 3810$ ), 266 (4990), 277 (5420), 287 (3700), 322 (2060), 330 (1950), 337 (2570).

b) *Aus 5*: Gegenüber der allgemeinen Vorschrift wurde die Reaktionszeit auf 50 h verlängert. Ausb. 1.05 g (53%); Schmp. 147–149°C;  $[\alpha]_D^{20} = +34.4^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>); DC-Gehalt: 98proz. — UV: 257 nm ( $\epsilon = 3730$ ), 267 (4910), 277 (5280), 288 (3590), 322 (2090), 329 (2030), 337 (2600).

c) *Aus dem 3-Methoxyequilenin 9 mit NaBH<sub>4</sub>*: Schmp. 149–150°C;  $[\alpha]_D^{20} = +34.5^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>);  $+43.8^\circ$  ( $c = 1$  in Dioxan); DC-Gehalt: 99.5proz. — UV: 257 nm ( $\epsilon = 3700$ ), 266 (4890), 277 (5340), 288 (3640), 321 (2120), 330 (2030), 336 (2710).

Misch-Schmelzpunkte mit den aus **2** bzw. **5** erhaltenen Verbindungen gaben keine Depressionen.

*17,17-Äthylendioxy-1,3,5(10),6,8-östrapentaen-3-ol (8)*

a) *Aus 3*: Ausb. 1.04 g (52%); Schmp. 163–177°C;  $[\alpha]_D^{20} = -48.2^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>); DC-Gehalt: 98.5proz. — Eine gereinigte Probe hatte den Schmp. 160.5–162.5°C (Lit.<sup>5</sup>): 161–163°C). — UV: 260 nm ( $\epsilon = 3240$ ), 269 (4570), 280 (5230), 291 (3760), 328 (2170), 340 (2530).

b) *Aus dem Equilenin 9*: Darstellung mit Äthylenglycol/*p*-Toluolsulfonsäure<sup>5</sup>). Schmp. 165–166°C;  $[\alpha]_D^{20} = -51.0^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>); Misch-Schmp. mit der aus **3** erhaltenen Verbindung ohne Depression. DC-Gehalt: >99.5proz. — UV: 258 nm ( $\epsilon = 3230$ ), 268 (4590), 278 (5220), 290 (3760), 327 (2230), 339 (2580).

<sup>6</sup>) C. D. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Romo, St. Kaufmann und J. Pataki, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 4534 (1950).

<sup>7</sup>) W. E. Bachmann und A. S. Dreiding, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1323 (1950).