

Notiz zur Reduktion von 17 α -Äthynylöstradiolen mit Aluminiumalkylen

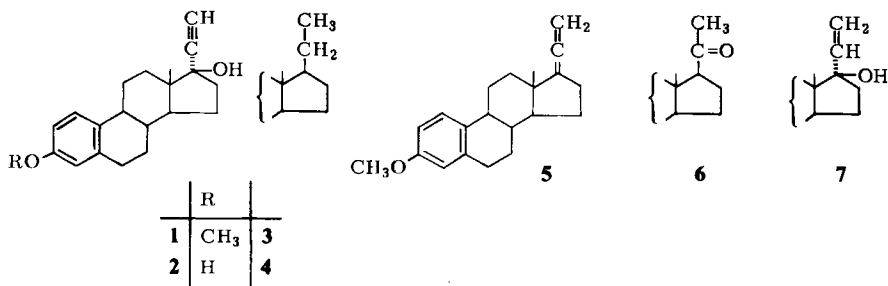
Jean-Claude Hilscher

Chemisches Entwicklungslabor der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
D-1000 Berlin 65, Müllerstr. 170 – 178

Eingegangen am 16. Juli 1975

Die Reduktion von 17 α -Äthynyl-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol (1) mit Aluminiumhydrid – aus Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid – führte zum 3-Methoxy-19-nor-1,3,5(10),17(20),20-pregnapentaen (5), wie von *van Dijck* und Mitarbb. beschrieben wurde¹⁾. Auch sind Untersuchungen von Reaktionen mit Aluminiumalkylen an monosubstituierten Acetylenen durchgeführt worden²⁾.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Spaltung von Steroidäthern³⁾ zeigte sich, daß bei der Umsetzung von 1 oder der entsprechenden 3-Hydroxy-Verbindung 2 mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in siedendem Toluol oder Triisobutylaluminium in siedendem Benzol die Reduktion der 17 α -Äthynyl-17 β -hydroxy-Gruppe nicht bei der Allenstruktur 5 stehen blieb, sondern zum 17 β -Äthyl-1,3,5(10)-östratrien-3-ol (4) führte.



Wie erwartet trat bei dieser Umsetzung eine Spaltung des aromatischen 3-Methyläthers ein³⁾.

Zur Identifizierung wurde aus 4 das bekannte 3-O-Methyl-Derivat 3⁴⁾ hergestellt. Die analytischen Daten stimmten gut mit den Literaturwerten überein. Zur Sicherung der 17 β -Stellung der Äthylgruppe wurde 3-Methoxy-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-on (6) durch eine Huang-Minlon-Reduktion in 3 übergeführt. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem aus der Reaktionsfolge 1 → 4 → 3 hergestellten Produkt gab keine Depression.

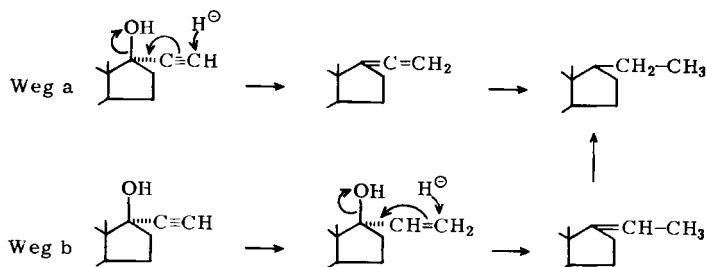
¹⁾ L. A. van Dijck, B. J. Lankwerden, J. G. C. M. Vermeer und A. J. M. Weber, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **90**, 801 (1971).

²⁾ G. Wilke und H. Müller, *Liebigs Ann. Chem.* **629**, 222 (1960).

³⁾ Schering AG (Erf. J.-C. Hilscher), D.O.S. 2409991 (4. Sept. 1975).

⁴⁾ A. M. Krubiner, N. Gottfried und E. P. Oliveto, *J. Org. Chem.* **34**, 3502 (1969).

Es ist wahrscheinlich, daß bei der Reduktion von **1** mit Aluminiumalkylen die Reaktionswege a und b nebeneinander zu **4** führen.



Bei der Herstellung von **5** nach *van Dijk* und Mitarbb.¹⁾ wurde bei der Chromatographie des Rohproduktes als Nebenprodukt **7** isoliert. Auch die Untersuchungen von *Wilke* und *Müller*²⁾ sprechen für den Reaktionsweg b. Bei einer Kontrolle des Reaktionsverlaufes durch Dünnschichtchromatographie an mit Kieselgel beschichteten Fertigplatten im System Benzol/Essigester (1 + 1) zeigt die große Zahl der auftretenden Zwischenverbindungen eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Annahme von mindestens zwei Reaktionswegen.

Für die Diskussion und Deutung der Spektren danke ich Herrn Dr. A. Seeger (Schering AG).

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch auf mit Kieselgel 60 F-254 beschichteten Fertigplatten verfolgt; Laufmittel Benzol/Essigester (1 + 1). UV-Spektren: in Methanol, Beckman DK-IIA. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die optischen Drehungen wurden, wenn nicht besonders angegeben, bei $c = 1$ in Dioxan durchgeführt.

17 β -Äthyl-1,3,5(10)-östratrien-3-ol (**4**)

a) *Aus 1*: 2.00 g **1** werden in 20 ml Toluol gelöst und bei Raumtemp. unter Rühren und trockenem Stickstoffstrom in 10 min zu 25 ml Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (20proz.) (DIBAH) in Toluol getropft. Nach 7stdg. 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 und in 100 ml 2proz. Salzsäure eingegossen und bis zur Kristallisation nachgerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und bei Raumtemp. getrocknet. Das Rohprodukt (Schmp. 90–105°C) wird aus einem Äther-Pentan-Gemisch mit Kohle umkristallisiert. Ausb. 1.31 g (71%); Schmp. 110–114°C; $[\alpha]_D^{20} = +61.9^\circ$; DC-Gehalt: 96proz. – UV: 280 nm ($\epsilon = 2080$).

Diese Reaktion wurde mit 1.00 g **1** wiederholt, wobei Toluol durch Benzol und DIBAH durch Triisobutylaluminium ersetzt wurde. Die Reaktionszeit verlängerte sich dadurch auf 16 h. Ausb. 0.62 g (68%); Schmp. 112–115°C; $[\alpha]_D^{20} = +62.6^\circ$; DC-Gehalt: 97proz. – UV: 280 nm ($\epsilon = 2050$).

b) *Aus 2*: Einsatz 10 g **2**, wie bei a) mit DIBAH-Reagenz beschrieben. Ausb. 7.68 g (80%); Schmp. 114–120°C; $[\alpha]_D^{20} = +64.7^\circ$; DC-Gehalt: 95proz. – UV: 280 nm ($\epsilon = 2180$).

Eine Probe wurde an Silicagel mit 0 bis 30% Aceton/Hexan chromatographiert. Schmp. 116 bis 118°C; $[\alpha]_D^{20} = +65.7^\circ$; DC-Gehalt: >99proz. – UV: 281 nm ($\epsilon = 2080$). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.9$ ppm (m, 17 β -C₂H₅).

17 β -Äthyl-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien (3)

a) *Aus 4*: Mit Dimethylsulfat und Natriumhydroxid in Äthanol. Einsatz 3.00 g **4**; Ausb. 2.48 g (79%); Schmp. 87–104°C. Eine gereinigte Probe (aus Äthanol) hatte den Schmp. 111–113°C; $[\alpha]_D^{20} = +74.1^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.62$ ppm (s, 3H) (Lit. ⁴⁾; Schmp. 111.5–112.5°C; $[\alpha]_D^{25} = +82.8^\circ$ in CHCl_3 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.61$ ppm (s, 3H)). – UV: 278 nm ($\epsilon = 2050$), 287 ($\epsilon = 1910$). – DC-Gehalt: 99.5 proz.

b) *Aus 3-Methoxy-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-on (6)*: 1.00 g **6**⁵⁾ werden mit 66.7 ml Äthylen-glycol und 4.55 ml 80proz. wäBr. Hydrazinhydrat 50 min bei 130–140°C gerührt, dann werden 7.43 g Natriumhydroxid in 7.43 ml Wasser zugesetzt und innerhalb von 2 h auf 230–240°C erwärmt. Nach Kühlung auf Raumtemp. wird in 660 ml Eiswasser gefällt, 30 min nachgerührt, abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei Raumtemp. getrocknet. Nach chromatographischer Reinigung über Aluminiumoxid, Laufmittel Methylenchlorid, werden 0.27 g (28%) **3** erhalten. Schmp. 107–111°C; $[\alpha]_D^{20} = +70.3^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3); DC-Gehalt: 98 proz. – UV: 278 nm ($\epsilon = 2010$), 287 ($\epsilon = 1860$). Misch-Schmp. mit der aus **4** erhaltenen Verbindung ohne Depression.

^{5) 5a)} *Aromatisierung*: F. Sondheimer, M. Velasco und G. Rosenkranz, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5673 (1955). – ^{5b)} *Äther*: C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Iriarte, J. Berlin und J. Romo, ebenda **73**, 1523 (1951).

[326/75]

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1976 – Printed in Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Hans Musso, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München. Anzeigenleitung: H. Both, verantwortlich für den Anzeigenteil: H. Schwöbel, Weinheim. Verlag Chemie, GmbH, (Geschäftsführer Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), Pappelallee 3, Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim – Telefon (06201) 14031, Telex 465516 vchwh d. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind. – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – by photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken gem. §54 (2) UrhG und verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG Wissenschaft GmbH, Großer Hirschgraben 17/21, D-6000 Frankfurt/Main 1, von der die einzelnen Zahlungsmodalitäten zu erfragen sind. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. – Preis jährlich DM 540. – zuzügl. Versandgebühren; Einzelheft DM 58. – (In diesen Preisen sind 5.5% Mehrwertsteuer enthalten). Die Bezugsbedingungen für die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker werden auf Anfrage von der Geschäftsstelle, Carl-Bosch-Haus, Varrentrappstraße 40–42, Postfach 900440, D-6000 Frankfurt 90, mitgeteilt. – Abbestellungen nur bis spätestens 2 Monate vor Ablauf des Kalenderjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. – Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Erscheint monatlich. – Druck: Werk- und Feindruckerei Dr. Alexander Krebs, Hemsbach/Bergstr.

In der Zeitschrift werden keine Rezensionen veröffentlicht; zur Besprechung eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.