

34. 19-Norsteroide II¹⁾. Ein einfaches Herstellungsverfahren für 19-Norandrostan-Derivate

Über Steroide, 193. Mitteilung²⁾

von H. Ueberwasser, K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, P. Wieland, G. Anner und A. Wettstein

(7. XII. 62)

Nichtaromatische 19-Norsteroide, insbesondere 19-Norandrostanderivate, sind in den letzten Jahren wegen ihrer besonderen Wirkungsqualitäten auf steigendes Interesse gestossen. Sie finden vor allem Anwendung als hochwirksame Anabolica³⁾ und Gestagene⁴⁾. Einfache, glatt verlaufende Verfahren zu ihrer Herstellung sind deshalb von grosser praktischer Bedeutung.

Zur Gewinnung von solchen 19-Norsteroiden waren bis vor kurzem neben Total-synthesen⁵⁾ drei Methoden bekannt. Das wichtigste, auch industriell verwendete Verfahren besteht in der Reduktion von Steroiden mit aromatischem Ring A durch ein Alkalimetall in flüssigem Ammoniak⁶⁾. Die mikrobiologische Hydroxylierung⁷⁾ der C-19-Methylgruppe von 3-Oxo- Δ^4 -Steroiden, die im Hinblick auf die leichte Eliminierbarkeit des oxigenierten angulären Substituenten⁸⁾ eine attraktive Methode darstellt, ist durch die Substratspezifität der Enzymsysteme erheblich eingeschränkt. Schliesslich erweist sich die Abwandlung^{8a)} von in Stellung 19 oxigenierten Naturstoffen (z. B. Strophanthidin) in therapeutisch verwendbare 19-Norsteroide wegen der grossen Zahl der notwendigen Reaktionsstufen als unwirtschaftlich.

Mit der Auffindung intramolekularer Reaktionen von Sauerstoffradikalen, die einen selektiven Angriff an nichtaktivierten, δ -ständigen Kohlenstoffatomen bewirken, wie er z. B. bei der Oxydation von Monohydroxyverbindungen mit Blei(IV)-

¹⁾ Ein Teil der hier beschriebenen Reaktionen wurde zusammen mit anderen ähnlichen Versuchen in einer vorläufigen Mitteilung (K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* 18, 464 (1962)), veröffentlicht. Diese stellt die 1. Arbeit dieser Reihe dar.

²⁾ 192. Mitt.: K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 45, 2575 (1962).

³⁾ Vgl. dazu z. B. C. D. KOCHAKIAN, *Klin. Wschr.* 39, 881 (1961); H. L. KRÜSKEMPER, *Internist* 3, 323 (1962); G. ANNER, *Ullmanns Enzykl. Techn. Chemie*, 3. Aufl. 13, 398 (1962).

⁴⁾ Vgl. z. B. G. PINCUS, *Vitamins and Hormones* 17, 307 (1959).

⁵⁾ Vgl. L. VELLUZ, G. NOMINÉ, R. BUCOURT, A. PIERDET & J. TASSIER, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* 257, 3903 (1961).

⁶⁾ A. J. BIRCH & H. SMITH, *Quart. Rev.* 12, 17 (1958).

⁷⁾ M. NISHIKAWA & H. HAGIWARA, *Chem. pharmaceut. Bull. Japan* 6, 226 (1958).

⁸⁾ a) G. W. BARBER & M. EHRENSTEIN, *J. org. Chemistry* 20, 1253 (1955); M. EHRENSTEIN & K. OTTO, *ibid.* 24, 2006 (1960). – b) H. HAGIWARA, S. NOGUCHI & M. NISHIKAWA, *Chem. pharmaceut. Bull. Japan* 8, 84 (1960).

acetat⁹⁾ und der Photolyse von Hypojoditen¹⁰⁾, Hypochloriten¹¹⁾ oder Nitriten¹²⁾ erfolgt, wurde in letzter Zeit ein neuer Zugangsweg zu 19-Norsteroiden eröffnet. Diese Methoden ermöglichen nämlich u. a. eine Substitution der angulären C-19-Methylgruppe. Im Verlauf unserer Arbeiten über die Hypojodit- und Blei(IV)-acetat-Reaktion mit verschiedenen Steroidalkoholen untersuchten wir in den vergangenen drei Jahren die Anwendbarkeit dieser Verfahren zur Synthese von 19-Norsteroiden^{1) 2) 10a) 10c) 13)}. Andere Forschergruppen haben ebenfalls über gelungene Synthesen solcher Verbindungen mit Hilfe von Radikal-Reaktionen berichtet¹⁴⁾. Im folgenden beschreiben wir einen weiteren Teil unserer Versuche, nämlich einen neuen Weg, der die einfache Herstellung einer Reihe bekannter hochwirksamer 19-Norsteroide gestattet.

BOWERS u. Mitarb.¹⁶⁾ zeigten, dass 6 β -Hydroxysteroidoide mit Blei(IV)-acetat 6 β ,19-Oxide liefern. Zu den gleichen Produkten gelangten wir in sehr guter Ausbeute unter den Bedingungen der Hypojoditreaktion^{10a) 10c) 15)}. Die einfachste Methode zur Herstellung von 6 β -Hydroxysteroiden besteht in der Anlagerung von unterhalogeniger Säure an eine 5,6-Doppelbindung. Die dabei erhaltenen 5 α -Halogen-6 β -hydroxy-Verbindungen bieten ferner die Möglichkeit, auf einer beliebigen Stufe der weiteren Synthese wieder eine vom Kohlenstoffatom 5 ausgehende Doppelbindung einzuführen. Aus diesem Grunde haben wir das leicht zugängliche 3 β -Acetoxy-17-oxo- Δ^5 -androst-1-en (I) durch Anlagerung von unterchloriger Säure¹⁷⁾ in das entsprechende 5 α , 6 β -Chlorhydrin übergeführt. Dieses lieferte bei der Hypojoditreaktion, z. B. durch Einwirkung von Blei(IV)-acetat in Gegenwart von Jod, in ca. 85-proz. Ausbeute das 3 β -Acetoxy-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-17-oxo-androst-1-en (III). Letzteres ist im Gegensatz zu den in Stellung 5 unsubstituierten 6 β ,19-Oxiden unter acyolytischen Bedingungen beständig. Es liess sich aber durch basische Hydrolyse der 3-Acetoxygruppe in den Hydroxyäther IV überführen. Verbindung IV wurde mit Chrom(VI)-oxid (in Pyridin bei 40° oder in Schwefelsäure-Aceton) in das Chlorketon V umgewandelt, das mit Pyridin oder Kaliumacetat in Methanol das 3,17-Dioxo-6 β ,19-oxido- Δ^4 -androst-1-en (VI) vom Smp. 184–186° ergab.

⁹⁾ G. CAINELLI, M. L. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **42**, 1124 (1959).

¹⁰⁾ a) CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **17**, 475 (1961); *Chimia* **15**, 575 (1961). – b) *Idem*, *Helv.* **45**, 1317 (1962). – c) K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2161 (1962).

¹¹⁾ a) F. D. GREENE, M. L. SAVITZ, H. H. LAU, F. D. OSTERHOLZ & W. N. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2196 (1961). – b) C. WALLING & A. PADWA, *ibid.* **83**, 2207 (1961). – c) M. AKHTAR & D. H. R. BARTON, *ibid.* **83**, 2214 (1961). – d) J. S. MILLS & V. PETROW, *Chemistry & Ind.* **1961**, 946.

¹²⁾ Vgl. die Übersicht: A. L. NUSSBAUM & C. H. ROBINSON, *Tetrahedron* **17**, 35 (1962).

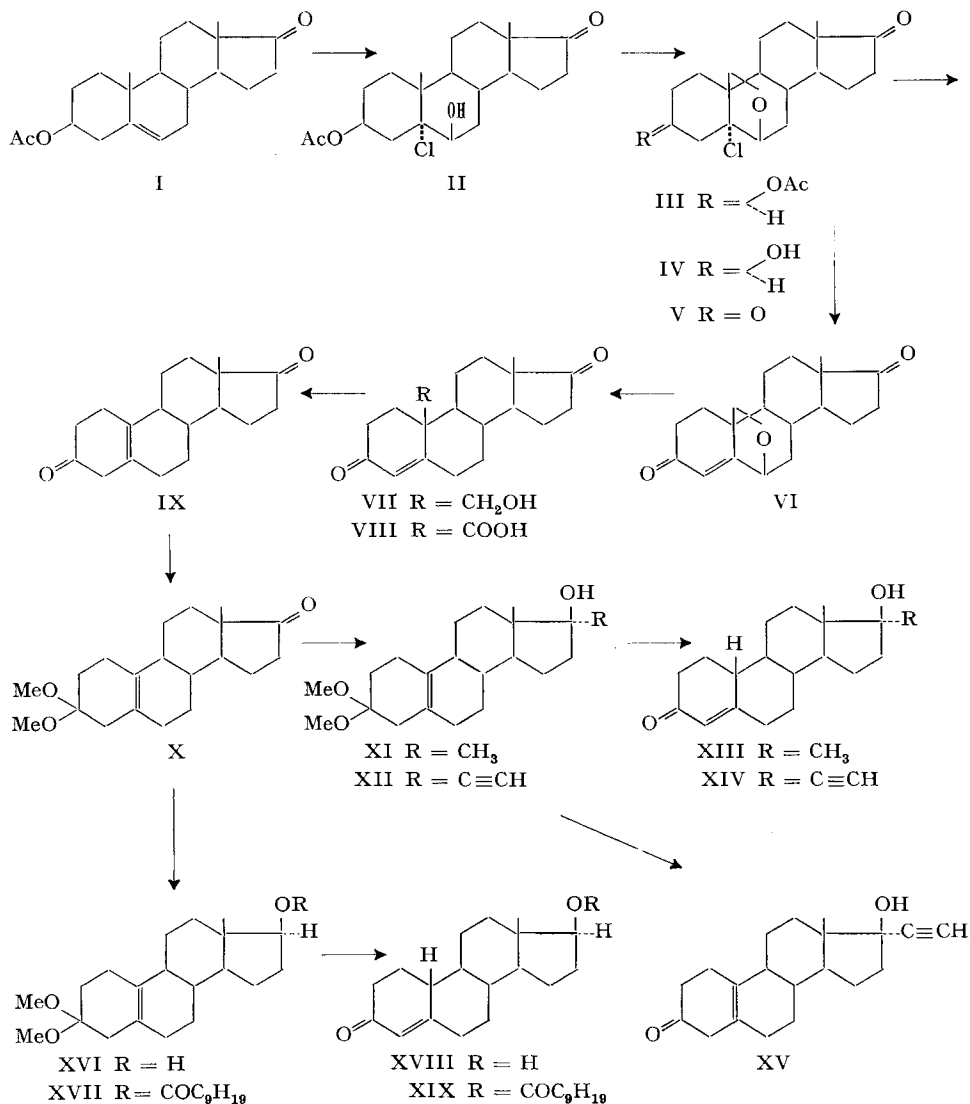
¹³⁾ CIBA S.A., Belg. Pat. N^{os} 606179–606182, Priorität vom 15. 7. 1960.

¹⁴⁾ a) R. GARDI & C. PEDRALLI, *Gazz. chim. ital.* **91**, 1420 (1961). – b) M. AKHTAR & D. H. R. BARTON, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1496 (1962). – c) A. BOWERS, R. VILLOTTI, J. A. EDWARDS, E. DENOT & O. HALPERN, *ibid.* **84**, 3204 (1962).

¹⁵⁾ Über Versuche mit 2 β - und 4 β -Hydroxysteroiden vgl. ²⁾. Die Umsetzung von 11 β -Hydroxysteroiden wird in einer nachfolgenden Mitteilung beschrieben (*Helv.* **46** (1963), im Druck).

¹⁶⁾ A. BOWERS, L. C. IBANEZ, M. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *Chemistry & Ind.* **1960**, 1299; A. BOWERS, E. DENOT, L. C. IBANEZ, M. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *J. org. Chemistry* **27**, 1862 (1962).

¹⁷⁾ Zur Methode vgl. S. MORI, *J. chem. Soc. Japan* **71**, 600 (1950).



Die Ätherbrücke von VI konnte, entsprechend dem Verhalten eines vinylogenen α -Alkoxyketons, leicht durch Erwärmen mit Zink und Eisessig reaktiv aufgespalten werden¹⁸⁾, wobei das bekannte 19-Hydroxyandrostendion VII¹⁹⁾ entstand. Letzteres wurde mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure in Aceton zur 3,17-Dioxo- Δ^4 -androst-19-säure (VIII)^{8b)} oxydiert. Kurzes Erwärmen dieser Säure mit Pyridin lieferte das 3,17-Dioxo- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androst-19-säure (IX)^{8b)}. Bekanntlich lässt sich die mit einer Doppelbindung in Stellung 4 konjugierte 3-Oxogruppe nur relativ schwer

¹⁸⁾ Über die reductiven Spaltungen von 5 α -Chlor-6 β ,19-äthern im Vergleich zu 5 α -Bromverbindungen^{14c)} wird später berichtet werden.

¹⁹⁾ A. S. MEYER, *Experientia* 11, 99 (1955).

mit aliphatischen Alkoholen ketalisieren²⁰⁾; im Gegensatz dazu kann man eine gesättigte 3-Oxo-Verbindung bereits unter milden Bedingungen in ein Ketal überführen²¹⁾. Es zeigte sich nun, dass auch das β,γ -ungesättigte Keton IX schon bei Raumtemperatur mit Methanol, in Gegenwart eines sauren Katalysators wie Malonsäure, Oxalsäure oder Selendioxid, in ausgezeichneter Ausbeute selektiv in 3-Stellung ketalisiert wird und so das bei 116° schmelzende 3,3-Dimethoxy-17-oxo- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsten (X) liefert.

Substanz X mit geschützter 3-Oxogruppe stellt eine Schlüsselverbindung dar für die Gewinnung verschiedenartig substituierter 19-Norsteroiden. So führte die Umsetzung von X mit Methylmagnesiumbromid zur Hydroxyverbindung XI, die durch Hydrolyse des Ketals mittels Salzsäure das reine 17 α -Methyl-19-nor-testosteron XIII²²⁾ ergab. Durch Anlagerung von Acetylen wurde andererseits aus X das Carbinol XII gewonnen, das durch *milde* Entketalisierung (z. B. mittels Malonsäure) das 3-Oxo-17 β -hydroxy-17 α -äthynyl- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsten (XV) (Norethindrel)²³⁾ durch Behandlung mit Salzsäure in Aceton jedoch die isomere Verbindung XIV (Norethisteron)²²⁾ mit Doppelbindung in 4,5-Stellung lieferte.

Die einfache Reduktion des Ketons X mit Lithiumaluminiumhydrid führte zum Alkohol XVI, der entweder direkt zum 19-nor-Testosteron (XVIII)²⁴⁾ oder nach Veresterung, z. B. mit Decanoylchlorid, über XVII zum entsprechenden Ester XIX²⁵⁾ hydrolysiert wurde.

Die oben beschriebene Methode wurde im technischen Maßstab ausgearbeitet²⁶⁾ und lieferte in allen Stufen Ausbeuten von 75–95%. Insbesondere gelang die Überführung des Chlorhydrins II in das 3,17-Dioxo- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsten (IX) in einer Ausbeute von 43%.

Experimenteller Teil)²⁷⁾

3 β -Acetoxy-5 α -chlor-6 β -hydroxy-17-oxo-androstan (II): 5,0 g *3 β -Acetoxy-17-oxo- Δ^6 -androsten (I)* wurden in 80 ml Äther gelöst und nach Zugabe von 8,0 g Chlorkalk und 300 ml Wasser 5 Min. heftig gerührt. Dann gab man 6,1 ml Eisessig zu und rührte das Reaktionsgemisch weitere 30 Min. bei Raumtemperatur. Durch Verdünnen mit Methylenchlorid und Äther wurde das teilweise ausgefallene Produkt aufgelöst und nach Abtrennen des Wassers die organische Schicht durch Ausschütteln mit Wasser neutralgewaschen. Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung lieferte nach Eindampfen im Wasserstrahlvakuum 5,9 g eines farblosen Kristallisates, das nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 2,90 g *3 β -Acetoxy-5 α -chlor-6 β -hydroxy-17-oxo-androstan (II)* vom Smp. 225–227° ergab. Aus der Mutterlauge konnten durch vorsichtiges Einengen weitere Mengen des gleichen Produktes gewonnen werden. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Banden bei 2,78 μ (OH), 5,78 μ (Acetat + Fünfringketon) und 8,11 μ (Acetat) auf.

²⁰⁾ Vgl. L. F. FIESER & M. FIESER, *Steroids*, S. 309, Reinhold Publishing Corporation, New York 1959.

²¹⁾ Vgl. E. P. OLIVETO, C. GEROLD & E. B. HERSHBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 6113 (1954).

²²⁾ C. DJERASSI, L. MIRAMONTES, G. ROSENKRANZ & F. SONDEHEIMER, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4092 (1954).

²³⁾ F. B. COLTON, U. S. Patent Nr. 2691 028.

²⁴⁾ A. J. BIRCH & S. M. MUKHERJI, *J. chem. Soc.* **1949**, 2531; A. J. BIRCH, *ibid.* **1950**, 367; A. L. WILDS & N. A. NELSON, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5366 (1953).

²⁵⁾ N. V. ORGANON, *Brit. Pat.* Nr. 840 957.

²⁶⁾ Versuche der Herren Dres. J.-R. BILLETER, J. HEER & N. TARKÖY.

²⁷⁾ Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle IR.-Spektren wurden in Methylenchlorid als Lösungsmittel aufgenommen. Die Drehungen wurden in einem 1-dm-Rohr, und wenn nichts anderes angegeben, in Chloroform bestimmt.

$[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$ ($c = 1,016$). Zur Analyse gelangte eine 3mal aus Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe vom Smp. 217–219° (Zers.).

$C_{21}H_{31}O_4Cl$ (382,93) Ber. C 65,87 H 8,16% Gef. C 65,76 H 7,89%

3 β -Acetoxy-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-17-oxo-androstan (III): Eine kurz auf 80° erwärmte Suspension von 90 g Blei(IV)-acetat (im Hochvakuum weitgehend von Essigsäure befreit) und 30 g Calciumcarbonat in 4 l Cyclohexan wurde mit 20,0 g Jod und 15 g Chlorhydrin II versetzt und unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe 60 Min. unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte, nur noch leicht gefärbte Gemisch wurde durch Celit filtriert, der Rückstand erschöpfend mit Äther ausgewaschen, das Filtrat mit 1 l 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene kristalline Rohprodukt lieferte nach einmaligem Umlösen aus Äther-Methanol 11,48 g *3 β -Acetoxy-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-17-oxo-androstan (III)* vom Smp. 181–182°. Aus der Mutterlauge konnten noch weitere 1,35 g eines unreineren Produktes gewonnen werden.

Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Absorptionsbanden bei 5,76 μ , 6,70 μ , 8,10 μ und 9,65 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = +51^\circ$ ($c = 0,740$). Zur Analyse gelangte eine dreimal aus Äther-Methanol umkristallisierte Probe vom Smp. 185°.

$C_{21}H_{29}O_4Cl$ (380,91) Ber. C 66,22 H 7,67% Gef. C 66,13 H 7,56%

3 β -Hydroxy-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-17-oxo-androstan (IV): 11,48 g des Acetoxyäthers III in 1 l Methanol wurden mit einer Lösung von 10,0 g Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde anschliessend unter Zugabe von Wasser im Wasserstrahlvakuum abgedampft, das auskristallisierte Produkt abgenutscht und erschöpfend mit Wasser gewaschen. Durch Trocknen im Vakuum erhielt man 9,25 g des in feinen Nadeln kristallisierten Verseifungsproduktes IV vom Smp. 223–226°. Nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther oder aus Methylenchlorid-Methanol schmolz die reine Verbindung bei 227–229°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,80 μ , 5,78 μ und 6,74 μ . $[\alpha]_D^{25} = +55^\circ$ ($c = 0,551$).

$C_{19}H_{27}O_3Cl$ (338,88) Ber. C 67,34 H 8,03% Gef. C 67,15 H 7,98%

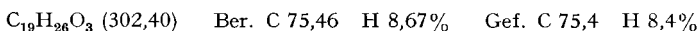
3,17-Dioxo-6 β ,19-oxido- Δ^4 -androsten (VI). – a) Ein frisch vorbereitetes Oxydationsgemisch aus 6,0 g Chrom(VI)-oxid in 120 ml Pyridin wurde mit einer Lösung von 3,38 g Hydroxyäther IV in 60 ml Pyridin versetzt, 20 Std. unter Rühren auf 45–50° erwärmt, dann abgekühlt und nach Zugabe von 100 g Eis und 100 ml 40-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung (innert 15 Min.) mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wusch man nacheinander mit Wasser, 2N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das aus Methylenchlorid-Methanol umgelöste Rohprodukt lieferte 2,12 g des Oxidodiketons VI vom Smp. 184–186°. IR.-Banden u. a. bei 5,78 μ , 6,01 μ und 6,82 μ . $[\alpha]_D^{25} = -34^\circ$ ($c = 1,083$).

$C_{19}H_{24}O_3$ (300,40) Ber. C 75,97 H 8,05% Gef. C 75,89 H 8,32%

b) 40 g *3 β -Hydroxy-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-17-oxo-androstan (IV)* wurden in 4 l Aceton gelöst und der auf +10° gekühlten Lösung 60 ml einer wässrigen Chromsäurelösung (in 100 ml 26,8 g Chromsäureanhydrid und 23 ml konz. Schwefelsäure enthaltend) unter Rühren auf einmal zugesetzt. Durch Kühlung wurde die Reaktionstemperatur bei 10–15° gehalten. Nach 30–60 Min. Rühren bei dieser Temperatur zeigte eine dem Reaktionsgemisch entnommene Probe nach Verdünnen mit Benzol, Neutralwaschen, Trocknen, Eindampfen im Vakuum, ein IR.-Spektrum, welches durch das Fehlen der Hydroxylbande und die Intensität der 6-Ring-Ketonbande den vollständigen Umsatz der Oxydation erkennen liess. Nun gab man 200 ml Isopropanol zum Reaktionsgemisch zu und liess noch 10 Min. bei 10–15°iterrühren. Nach Zugabe von 1,5 l Wasser und 1,5 l Methylenchlorid trennte man die organische (obere) Phase ab. Die wässrige Schicht wurde nochmals mit Methylenchlorid ausgerührt. Die organischen Lösungen wurden mit gesättigter Sodalösung gewaschen, dann mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. (Badtemperatur zuletzt 30°. Bei wenig schonendem Eindampfen fand HCl-Abspaltung in saurem Medium unter Gelbfärbung statt.) Als Rückstand blieben 38 g kristallines rohes *3,17-Dioxo-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-androstan (V)*, welche mit 70 g Kaliumacetat und 1,2 l Methanol unter Rotieren erhitzt wurden (Bad 90°), bis bei Normaldruck 750 ml Destillat aufgefangen waren; danach wurde im Vakuum völlig eingedampft. Der Rückstand wurde mit 1 l Wasser versetzt, das kristalline *3,17-Dioxo-6 β ,19-oxido- Δ^4 -androsten (VI)* abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Aus Isopropa-

nol umkristallisiert, erhielt man 34 g der Verbindung VI vom Smp. 186–187°, die sich mit der unter a) erhaltenen als identisch erwies.

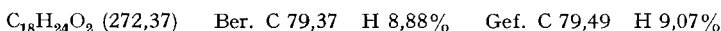
3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androgen (VII): 25 g Zinkstaub wurden durch mehrfaches Waschen mit verdünnter Essigsäure, zuletzt mit Eisessig aktiviert. Zum aktivierten Zinkbrei gab man die Lösung von 1 g 3,17-Dioxo-6 β ,19-oxido- Δ^4 -androgen (VI) in 20 ml Eisessig und rührte das Reduktionsgemisch 10 Min. bei 90–100°. Dann nutschte man vom unverbrauchten Zink ab, wusch mit Eisessig nach und engte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein. Man nahm den Rückstand in Chloroform auf, wusch die Lösung mit Wasser und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie im Vakuum ein. Aus dem kristallisierten Rückstand gewann man durch Waschen mit Äther-Petroläther-Gemisch 640 mg 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androgen (VII)^{1a}), welches, aus Aceton-Hexan umkristallisiert, bei 170–171° schmolz; die wieder erstarrte Schmelze zeigte dann einen Smp. von 181°. $[\alpha]_D^{25} = +190^\circ$ ($c = 1,00$).



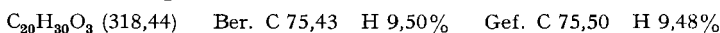
3,17-Dioxo- Δ^4 -androgen-19-säure (VIII): Eine Lösung von 10 g 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androgen (VII) in 1 l Aceton wurde bei +10° mit 30 ml einer wässrigen Chromsäurelösung, welche in 100 ml 27 g Chromtrioxid und 23 ml konz. Schwefelsäure enthält, versetzt und 30 Min. bei 10–15° gerührt. Man zerstörte den Chromsäureüberschuss mittels Isopropanol, verdünnte das Reaktionsgemisch mit 1 l Benzol und trennte die organische Lösung von ungelösten Salzen ab. Die organische Lösung wurde 3mal mit je 50 ml Wasser unter Zusatz von etwas Ammoniumsulfat, dann einmal mit 43-proz. Ammoniumsulfatlösung gewaschen, zweimal über Natriumsulfat getrocknet, dann im Vakuum eingedampft. Man erhielt 10 g 3,17-Dioxo- Δ^4 -androgen-19-säure (VIII)^{8b}), welche aus Äther umkristallisiert bei 146° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +246^\circ$ ($c = 0,998$).



3,17-Dioxo- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androgen (IX): Eine Mischung von 9,90 g 3,17-Dioxo- Δ^4 -androgen-19-säure (VIII) und 9,9 ml Pyridin wurde 1 Std. bei 50° gerührt und danach im Vakuum zuerst bei 50°, dann bei 40° Badtemperatur eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit Äther verrieben und abgesaugt. Nach dem Trocknen erhielt man 6,8 g des 3,17-Dioxo- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androgens (IX)^{8b}) vom Smp. 139–143°. Aus der Mutterlauge kristallisierten weitere 1,02 g, etwas weniger reines Produkt. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Hexan: Smp. 144–146°. $[\alpha]_D^{25} = +262,5^\circ$ ($c = 1,00$ in Dioxan).



3,3-Dimethoxy-17-oxo- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androgen (X): Man setzte 1 g 3,17-Dioxo- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androgen (IX) zu einer Lösung von 0,5 g Malonsäure in 15 ml Methanol, rührte bis zur Lösung und liess dann 4–5 Std. bei 20–25° stehen. Danach kühlte man auf 0° ab, stellte das Reaktionsgemisch mit kalter, überschüssiger, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch und schüttelte mit Äther aus. Die Ätherauszüge wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Man dampfte die Lösungsmittel im Vakuum ab und erhielt 1,08 g 3,3-Dimethoxy-17-oxo- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androgen (X), welches aus Heptan umgelöst bei 115–116° schmolz und im IR.-Spektrum charakteristische Banden bei 5,73 μ , 8,99 μ , 9,18 μ , 9,50 μ und 9,89 μ zeigte. $[\alpha]_D^{25} = +205^\circ$ ($c = 0,960$).



In der oben beschriebenen selektiven Ketalisierungsreaktion liess sich die Malonsäure als Katalysator ersetzen. Und zwar erhielten wir optimale Ausbeuten, wenn wir (ebenfalls bei 20–25°) folgende Katalysatoren und Reaktionszeiten anwandten:

Katalysator		Reaktionszeit
Oxalsäure	0,5 g	15–30 Min.
Monochloressigsäure	0,5 g	4–5 Std.
Eisessig	0,5 g	20–24 Std.
Selendioxid	1 g	5–6 Std.
Ammoniumnitrat	0,11 g	30–40 Std.

3,3-Dimethoxy-17 α - $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (XII): 3,68 g 3,3-Dimethoxy-17-oxo- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (X) wurden in 280 ml Äther und 20 ml Toluol gelöst. Nachdem diese Lösung bei 0° mit Acetylen gesättigt worden war, liess man bei -10° bis 0° innert 20 Min. 60 ml einer 1,8 N Lösung von Natrium-*t*-amylat in Toluol-*t*-Amylalkohol zutropfen. Danach leitete man noch während 15 Std. Acetylen in schwachem Strom bei 0-3° durch. Das Reaktionsgemisch wurde nun in 400 ml auf -5° vorgekühlte 20-proz. Ammoniumchloridlösung gegossen, nach kurzem Durchrühren im Scheidetrichter die wässrige Schicht abgetrennt und ausgeäthert. Die organischen Lösungen wurden mit eiskalter Ammoniumchloridlösung gewaschen, dann mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum erhielt man 4,6 g rohes 3,3-Dimethoxy-17 α - $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (XII), welches, aus Äther umgelöst, bei 132-133° schmolz und im IR.-Spektrum charakteristische Banden bei 2,77 μ , 3,01 μ , 5,99 μ , 7,23 μ , 7,32 μ , 7,50 μ , 9,02 μ , 9,17 μ , 9,50 μ , 10,87 μ und 11,95 μ zeigte. $[\alpha]_D^{25} = +77,5^\circ$ ($c = 0,961$).

C₂₂H₃₂O₃ (344,48) Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,80 H 9,29%

17 α - $\Delta^5(10)$ -19-nor-testosteron (XIV): Eine Lösung von 1,5 g 3,3-Dimethoxy-17 β -hydroxy-17 α - $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (XII) in 50 ml Aceton wurde mittels 5 ml 2 N Salzsäure sauer gestellt und 15 Std. bei Raumtemperatur belassen. Dann wurde durch kurzzeitiges Rühren mit 10 g feinkristallinem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, von anorganischen Salzen abgenutzt, mit Methylenchlorid nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt, in Methylenchlorid gelöst, durch eine Säule aus Kieselgel filtriert. Das Filtrat lieferte nach Eindampfen im Vakuum 0,8 g kristallisiertes 17 α - $\Delta^5(10)$ -19-nor-testosteron (XIV)²², welches nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 204-208° schmolz. Es erwies sich als identisch mit authentischem Material.

3-Oxo-17 α - $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (XV): 4,6 g rohes 3,3-Dimethoxy-17 α - $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (XII) wurden in 100 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2 g Malonsäure in 30 ml Wasser und 100 ml Aceton vermischt. Nach 3stündigem Stehen bei 20-24° verdünnte man mit 600 ml Benzol und 200 ml 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trennte ab und schüttelte die wässrige Schicht mit Benzol aus. Die organischen Lösungen wurden mit 50 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhielt 3,6 g Rohprodukt, welches auf Zusatz von wenig Äther 3,2 g kristallisiertes 3-Oxo-17 α - $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (XV)²³ vom Smp. 175-180° lieferte. Nach dem Umlösen aus Methanol schmolz die Verbindung XV bei 180-181,5°. $[\alpha]_D^{25} = +123,2^\circ$ ($c = 1,00$ in Dioxan).

C₂₀H₂₈O₂ (298,41) Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,36 H 8,71%

3,3-Dimethoxy-17 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (XI): Zu einer Mischung von 230 mg Lithium, das von anhaftendem Öl durch Behandeln mit Toluol befreit wurde, und 20 ml Äther gab man unter Rühren im Stickstoffstrom tropfenweise eine Lösung von 2,25 g Methyljodid in 5 ml Äther. Zum Einleiten der Reaktion wurde mit etwas Jod versetzt und schwach erwärmt. Nach 20 Min. gab man erneut 500 mg Methyljodid zu und liess nach Abklingen der Reaktion eine Std. unter Rückfluss kochen. Zur Abtrennung von unverbrauchtem Lithium presste man die Reaktionslösung unter Nachspülen mit wenig Äther mit Stickstoff durch einen Glaswollefilter in einen neuen vorher mit Stickstoff gefüllten Kolben mit Rührer und Rückflusskühler. Nun wurde unter Rühren eine Lösung von 500 mg des Dimethylketals X in 5 ml Äther zugegeben, wobei die Temperatur um 3° stieg. 14 Std. später liess man langsam unter Rühren und Eiskühlung 20 ml gesättigte Natriumsulfat-Lösung, die etwas Natriumthiosulfat enthielt, eintropfen. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Benzol wurden die organischen Lösungen dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das IR.-Spektrum des so erhaltenen Rohproduktes zeigte nur noch eine sehr schwache Fünfringketonbande. Zur Reinigung wurde an 20 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert, wobei man aus den mit Benzol eluierten Fraktionen durch Umlösen aus Petroläther 320 mg des Carbinols XI erhielt. Das aus Äther-Petroläther umkristallisierte Analysenpräparat schmolz bei 113-114°. Das IR.-Spektrum zeigte eine starke Hydroxylbande bei 2,74 μ .

C₂₁H₃₄O₃ (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25% Gef. C 75,42 H 10,30%

17 α -Methyl-19-nor-testosteron (XIII): Eine unter Rühren im Stickstoffstrom aus 50 g Lithium, 1 l Äther und 600 g Methyljodid in 250 ml Äther hergestellte Methyllithiumlösung (Dauer des Eintropfens 1 Std., anschließend 1 Std. bei Zimmertemperatur gerührt) wurde mit Stickstoff durch einen Glaswollefilter in einen mit Stickstoff gefüllten Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler unter Nachspülen mit 250 ml Äther gepresst. Darauf versetzte man mit einer Lösung von 98 g des Dimethylketals X in 750 ml Äther unter Nachspülen mit 125 ml Äther. Nach 22stündigem Rühren im Stickstoffstrom bei Zimmertemperatur wurde unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung langsam mit 120 ml gesättigter Natriumsulfat-Lösung, die etwas Natriumthiosulfat enthielt, und dann mit 600 ml Wasser versetzt. Die wässrige Schicht wurde zweimal mit Benzol extrahiert, worauf man die organischen Phasen dreimal mit Wasser ausschüttelte, trocknete und im Wasserstrahlvakuum eindampfte. Den Rückstand filtrierte man in Benzollösung durch 600 g Aluminiumoxid (Aktivität II) unter Nachwaschen mit 6 l Benzol und erhielt nach Eindampfen des Filtrates einen hellgelben Lack. Dieser wurde zur Ketalsspaltung in 1 l Methylenchlorid gelöst und 2 Std. bei 0–3° mit 20 ml konzentrierter Salzsäure gerührt. Darauf versetzte man mit Wasser, extrahierte die wässrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid und dampfte die mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschenen und getrockneten organischen Lösungen im Wasserstrahlvakuum ein. Bei der Chromatographie des Rückstandes an 3 kg Aluminiumoxid (Aktivität II) wurde mit Benzol zunächst das 3,17-Dioxo- Δ^4 -19-nor-androsten (5 g) eluiert. Dann folgte eine Mischfraktion. Aus den nachfolgenden Fraktionen konnten durch Kristallisation aus Äther-Petroläther 62,8 g des 17 α -Methyl-19-nor-testosterons (XIII)²² vom Smp. 150,5–152° gewonnen werden. Durch erneute Chromatographie der Mutterlauge und der oben erhaltenen Mischfraktion an 200 g Aluminiumoxid (Aktivität II) erhielt man neben 3,3 g 3,17-Dioxo- Δ^4 -19-nor-androsten weitere 4 g des Carbinols XIII vom Smp. 147,5–149,5°. Zur Analyse wurde aus Äther-Petroläther und aus Äther umkristallisiert. Smp. 157–158°. IR.-Spektrum identisch mit demjenigen eines authentischen Präparates.

$C_{19}H_{28}O_2$ (288,41) Ber. C 79,12 H 9,79% Gef. C 79,36 H 9,89%

3,3-Dimethoxy-17 β -hydroxy- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (XVI): 5 g 3,3-Dimethoxy-17-oxo- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (X) in 60 ml Methanol und 1 ml Pyridin wurden in einer Stickstoffatmosphäre bei 20–28° mit 4 g Natriumborhydrid in 80 ml Methanol versetzt und 30 Min. zum Sieden erhitzt. Dann kühlte man auf 40° ab, liess 1,6 g Kaliumhydroxid, in 10 ml Wasser gelöst, zulaufen und erwärmte nochmals 10 Min. zum Sieden. Nach dem Abkühlen versetzte man das Reaktionsgemisch mit 400 ml Benzol und 100 ml Wasser, trennte ab, schüttelte die organische Lösung 2mal mit je 100 ml Wasser aus und extrahierte die wässrigen Lösungen mit Benzol. Die vereinigten organischen Lösungen lieferten nach mehrfachem Trocknen mit Kaliumcarbonat und danach durch Eindampfen im Vakuum das rohe 3,3-Dimethoxy-17 β -hydroxy- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (XVI), welches im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 2,80 μ , 7,34 μ , 8,60 μ , 9,02 μ , 9,18 μ , 9,60 μ , 10,25 μ und 11,92 μ zeigte und, aus Äther-Heptan kristallisiert, bei 112–113° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +131,5^\circ$ ($c = 0,985$).

$C_{20}H_{32}O_3$ (320,46) Ber. C 74,96 H 10,06% Gef. C 74,92 H 10,01%

3-Oxo-17 β -decanoyloxy- Δ^4 -19-nor-androsten (XIX): 5 g 3,3-Dimethoxy-17 β -hydroxy- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (XVI), in 20 ml Pyridin gelöst, wurden nach Zusatz von 10 g feinpulvrigem Natriumhydrogencarbonat bei 10° mit 5 ml Caprinsäurechlorid verestert. Man rührte 48 Std. bei Raumtemperatur, verdünnte dann mit Äther und goss unter Rühren in ein Gemisch von Eis und Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Man trennte die organische Lösung ab, ätherte aus und reinigte nach dem Trocknen über Natriumsulfat die organische Lösung von darin gelöster Caprinsäure durch Filtrieren über eine Säule von 150 g Aluminiumoxid. Das Filtrat lieferte nach dem Verdampfen der Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum das 3,3-Dimethoxy-17 β -decanoyloxy- $\Delta^5(10)$ -19-nor-androsten (XVII) als nahezu farbloses Öl, welches in 100 ml Aceton gelöst, bei 10° mit 10 ml gekühlter 2N Salzsäure versetzt wurde. Nach 30 Min. Stehen bei 10° verdünnte man mit Benzol und wusch dann die organische Schicht mehrfach mit verdünnter Salzsäure, dann mit eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die mehrfach mit Natriumsulfat getrocknete Benzollösung lieferte nach dem Einengen im Wasserstrahlvakuum und Trocknen im Hochvakuum das 3-Oxo-17 β -decanoyloxy- Δ^4 -19-nor-androsten (XIX)²⁵ als nahezu farbloses Öl, welches nach Zusatz von 1 ml Pentan bei –8° kristallisierte und nach dem Umlösen aus 5 ml Pentan bei –8° in farblosen Kristallen (2,2 g) vom Smp. 38–39° erhalten wurde. $[\alpha]_D^{20} = +40,2^\circ$ ($c = 1,00$).

$C_{28}H_{44}O_3$ (428,63) Ber. C 78,45 H 10,35% Gef. C 78,43 H 10,35%

19-nor-Testosteron (XVIII): Man löste 1,7 g 3,3-Dimethoxy-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsten (XVI) in 50 ml Aceton, setzte 5 ml 2N Salzsäure hinzu, liess 15 Std. bei Raumtemperatur stehen und neutralisierte dann durch Zugabe von 10 g trockenem, feinkristallinem Natriumhydrogencarbonat. Nach kurzzeitigem Rühren des neutralisierten Reaktionsgemisches nutschte man ab, engte das Filtrat im Vakuum ein und nahm das Rohprodukt in Benzol auf. Nach Filtration der Benzollösung über eine Säule von Aluminiumoxid (Aktivität II) und Nachwaschen mit Benzol-Äther-Gemisch erhielt man durch Eindampfen im Vakuum 1,2 g kristallisiertes 19-nor-Testosteron (XVIII), welches nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 111–112° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +55,5^\circ$ ($c = 0,994$).

$C_{18}H_{26}O_2$ (274,39) Ber. C 78,79 H 9,55% Gef. C 78,66 H 9,57%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, E. GANZ und H. HÜRZELER ausgeführt bzw. bestimmt.

SUMMARY

A simple and efficient method for the production of various 19-nor-androstenes from dehydroepiandrosterone is described.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

35. Über Reaktionen von Alkoxyradikalen. Epimerisierungen in der Steroidreihe¹⁾

Über Steroide, 194. Mitteilung²⁾

von K. Heusler, J. Kalvoda, G. Anner und A. Wettstein

(7. XII. 62)

Die Reaktionen einfacher Alkoxyradikale, wie sie insbesondere bei der Zersetzung von Peroxiden entstehen, sind genau untersucht worden³⁾. Je nach Substrat und Art der zugesetzten Substanzen findet man als unmittelbare Folgereaktionen der Sauerstoffradikalbildung entweder Wasserstoffabstraktion, Anlagerung an eine CC-Doppelbindung, Umlagerung unter Bildung eines Kohlenstoffradikals, Kombination mit gleichzeitig gebildeten Kohlenstoffradikalen, Disproportionierung oder carbonylbildende Fragmentierung als Hauptreaktion.

In letzter Zeit sind eine Reihe intramolekularer Reaktionen untersucht worden, an denen Oxyradikale beteiligt sind; das Ziel dieser Versuche war vor allem die selektive Wasserstoffabstraktion, die dann die Substitution an bestimmten, nicht

¹⁾ Ein Teil der hier beschriebenen Reaktionen wurde an der Sommerversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft in Schuls, 8. 9. 1962 vorgetragen; vgl. J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Chimia* 17, 23 (1963).

²⁾ 193. Mitt. vgl. H. UEBERWASSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 46, 344 (1963).

³⁾ Vgl. die Übersicht von P. GRAY & A. WILLIAMS, *Chem. Reviews* 59, 239 (1959).