

32. 19-nor-Steroide V¹). Neue Synthese von 6-Dehydro-19-nor-Steroiden

Über Steroide, 208. Mitteilung²)

von **J. Kalvoda** und **G. Anner**

(3. XII. 66)

Herrn Prof. Dr. A. WETTSTEIN zum 60. Geburtstag gewidmet

Vor einiger Zeit haben wir in einer Kurzmitteilung [3] u. a. auf ein Verfahren hingewiesen, das die gleichzeitige Einführung einer Δ^6 -Doppelbindung und einer Acetoxy-Gruppe in Stellung 19 des Steroidgerüsts gestattet und somit einen neuen, einfacheren Zugangsweg zu den 6-Dehydro-19-nor-Steroiden³) eröffnet.

Wir möchten im folgenden die Synthese einiger $\Delta^{4,6}$ - und $\Delta^{5(10),6,3}$ -oxo-19-nor-Steroide beschreiben, bei der dieses Prinzip⁴), kombiniert mit zwei verschiedenartigen Abbauverfahren für die als Zwischenprodukte auftretenden 19-Acetoxy-Verbindungen, Anwendung findet.

Die Behandlung einer Lösung des aus $3\beta,17\alpha$ -Diacetoxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen (Ia) leicht zugänglichen [3] [5] Oxidoketons IIa [6] in Acetanhydrid mit *p*-Toluolsulfonsäure⁵) lieferte ein amorphes Rohprodukt, aus dem durch chromatographische Reinigung an Aluminiumoxid und anschließende Kristallisation ein einheitliches Acetat $C_{25}H_{32}O_6$ erhalten wurde. Diesem kommt nach UV-, IR.- und NMR.-Spektrum⁶) die Struktur IIIa zu. Somit wurde, wie erwartet, unter den angewandten acylolytischen Bedingungen die Oxidobrücke in IIa aufgespalten und in Stellung 19 eine Acetoxygruppe eingeführt. Dieser Vorgang ist, im Gegensatz zur analogen Aufspaltung des $6\beta,19$ -Äthers bei gesättigten Verbindungen [8], die zu 6,19-Diacetoxy-Steroiden führt, mit der Eliminierung eines Protons in Stellung 7 des Gerüsts und Ausbildung einer 6,7-Doppelbindung gekoppelt⁷).

Unter der Einwirkung einer wässrig-methanolischen Natriumhydrogencarbonat-Lösung konnte die 19-Acetoxygruppe in IIIa selektiv hydrolysiert werden, wobei der

¹) IV. Arbeit dieser Reihe siehe [1].

²) 207. Mitteilung [2].

³) Diese Verbindungen besitzen vom pharmakologischen (s. unten) wie auch vom rein präparativen Standpunkt (z. B. als Zwischenprodukte zur Herstellung von 19-nor-Steroiden, die in Stellung 6 oder 7 substituiert sind) ein Interesse.

⁴) Es wurde in der Zwischenzeit mit Erfolg durch WIESNER und Mitarbeiter in der Synthese von Equilin angewendet [4].

⁵) Die Lösung wurde 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Es zeigt sich später, dass die Ausbeute durch längere Reaktionsdauer verbessert werden kann. Die Verwendung anderer Acylierungsbedingungen (vgl. [7]) scheint hingegen keine besonderen Vorteile zu bieten.

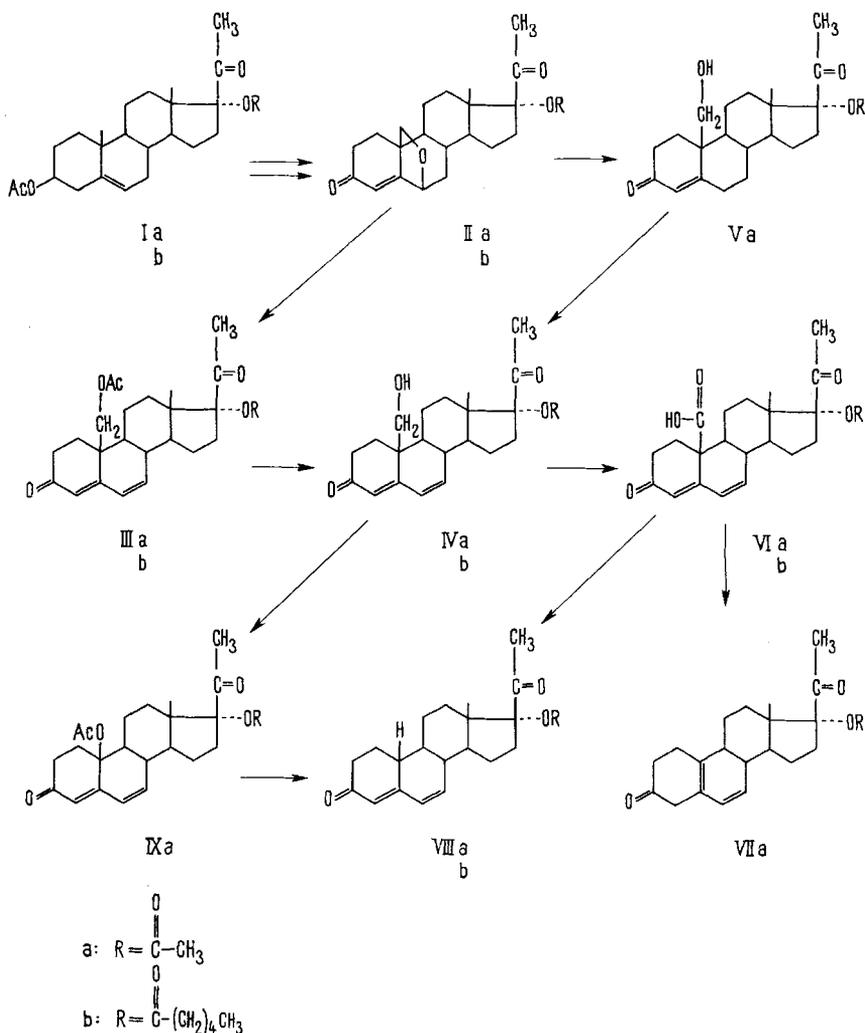
⁶) Die Spektraldaten sind im exper. Teil (s. Seite 274) angegeben.

⁷) Wir werden in einem anderen Zusammenhang auf diesen Unterschied im Reaktionsablauf näher eingehen. Vgl. [7].

freie Alkohol IVa in guter Ausbeute anfiel. Die gleiche Verbindung IVa wurde in der Folge auch durch Chloranil-Dehydrierung des aus IIa zugänglichen Hydroxy-diketons Va [6] in *t*-Butanol erhalten⁸⁾, wodurch die Konstitution von IIIa und IVa zusätzlich gesichert werden konnte.

Im Gegensatz zu den in Stellung 6,7 gesättigten 19-Hydroxy- $\Delta^{4,3}$ -Ketonen, die bei der Behandlung mit Basen eine «vinyloge Retroaldolspaltung» erleiden und in die

Schema I



⁸⁾ Die acylytische Aufspaltung gefolgt von der Hydrolyse ist im Falle der Verbindung IIa ein vorteilhafteres Verfahren als die zweite Variante, da die Reduktionsstufe (IIa \rightarrow Va) nicht mit den normalerweise hohen Ausbeuten [5] verläuft.

entsprechenden 19-nor-Verbindungen übergehen [9], sind 19-Hydroxy- $\Delta^{4,6}$ -3-Ketone vom Typus IV in dieser Beziehung relativ stabil⁹⁾.

HAGIVARA *et al.* [10] haben gezeigt, dass die aus 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androstren durch Oxydation zugängliche 19-Säure unter dem Einfluss von Pyridin oder methanolischer Salzsäure sehr leicht decarboxyliert wird. Die Anwendung dieser Reaktionsfolge auf das Hydroxy-dienon IVa führte in erster Stufe zur 3,20-Dioxo-17 α -acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-19-säure (VIa)¹⁰⁾. Beim Erwärmen einer Lösung dieser Verbindung in Pyridin zeigte es sich nun, dass unter milden Bedingungen (50°), unter denen Δ^4 -3-Oxo-19-säuren bereits in einigen Minuten quantitativ decarboxyliert werden, VI relativ stabil ist und auch nach 1stündiger Reaktionsdauer nur zu ca. 30% umgesetzt wird. Erst nach längerer Zeit bei 90–100° oder beim kurzen (1–2 Min.) Erhitzen in Collidin oder γ -Picolin auf ca. 140°¹¹⁾ wird unter Abspaltung von Kohlendioxid ein Gemisch zweier neutraler Dienone, VIIa und VIIIa, gebildet. Das homoannulare Dien VIIa, das vom $\Delta^{4,6}$ -Isomeren durch Chromatographie an Silicagel abgetrennt wurde, wies im UV.-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei 268 nm ($\epsilon = 4600$) auf, das bezüglich Lage und Intensität den erwarteten Werten entspricht. Im NMR.-Spektrum der Verbindung tritt im «Vinylbereich» ein Signal¹²⁾ bei $\delta = 5,80$ auf, das 2 Protonen entspricht (6- und 7-H). Unter dem Einfluss von Basen oder Säuren lagert sich VIIa leicht in VIIIa (UV.-Maximum: 284 nm/ $\epsilon = 25000$) um.

Als eine besonders günstige Methode zur Decarboxylierung von VIa erwies sich in der Folge die Behandlung der Verbindung mit Säuren¹³⁾. Bereits kurzes (15 Min.) Kochen der 19-Säure in Eisessig genügte zur vollständigen Abspaltung von Kohlendioxid und Ausbildung des Dienons VIIIa. Unter den Reaktionsbedingungen wird die primär in Stellung 5,10 verschobene Doppelbindung quantitativ wieder in Konjugation zur Oxogruppe isomerisiert.

Die Überführung des Oxido-diketons IIa ins Dienon VIIIa wurde auch ohne Reinigung der einzelnen Zwischenstufen durchgeführt, wobei die Totalausbeute an Endprodukt ca. 32% betrug.

Durch die gleiche Reaktionsfolge wie IIa konnte auch das Capronat IIb¹⁴⁾ über die Stufe der 19-Acetoxy-Verbindung IIIb, des Alkohols IVb und der Säure VIb in das Dienon VIIIb übergeführt werden.

Ein weiterer, unabhängiger Weg zum Abbau von 19-Hydroxy- Δ^4 -3-Ketonen zu den entsprechenden 19-nor-Verbindungen wurde von JEGER, ARIGONI, SCHAFFNER und Mitarbeitern [11]¹⁵⁾ beschrieben. Dieser beruht auf der Beobachtung, dass eine

⁹⁾ So konnte z. B. nach dreiwöchigem Stehenlassen des 3,17-Dioxo-19-hydroxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadiens (XII) mit einer 0,1N Lösung von Natriummethylat in Methanol kein Dien XIV nachgewiesen werden. Die Ausgangsverbindung hatte sich jedoch zum grossen Teil zersetzt (unveröffentlichte Versuche von Herrn Dr. P. WIELAND, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT).

¹⁰⁾ Die Oxydation kann bei Verwendung eines mehrmals umkristallisierten Präparates von IVa (wegen der Schwerlöslichkeit des Zwischenproduktes?) zu einem Gemisch der Säure VIa mit dem entsprechenden 19-Aldehyd führen.

¹¹⁾ Die Decarboxylierung kann auch durch blosses Erwärmen der Säure ohne Lösungsmittel auf ca. 140° bewirkt werden.

¹²⁾ Es handelt sich um ein Spektrum vom AB-Typus, bei dem die zwei mittleren Signale praktisch zusammenfallen (vgl. schwache Signale bei $\delta = 5,64$ und 5,96).

¹³⁾ Z. B. mit Salzsäure in *t*-Butanol (vgl. auch [10]).

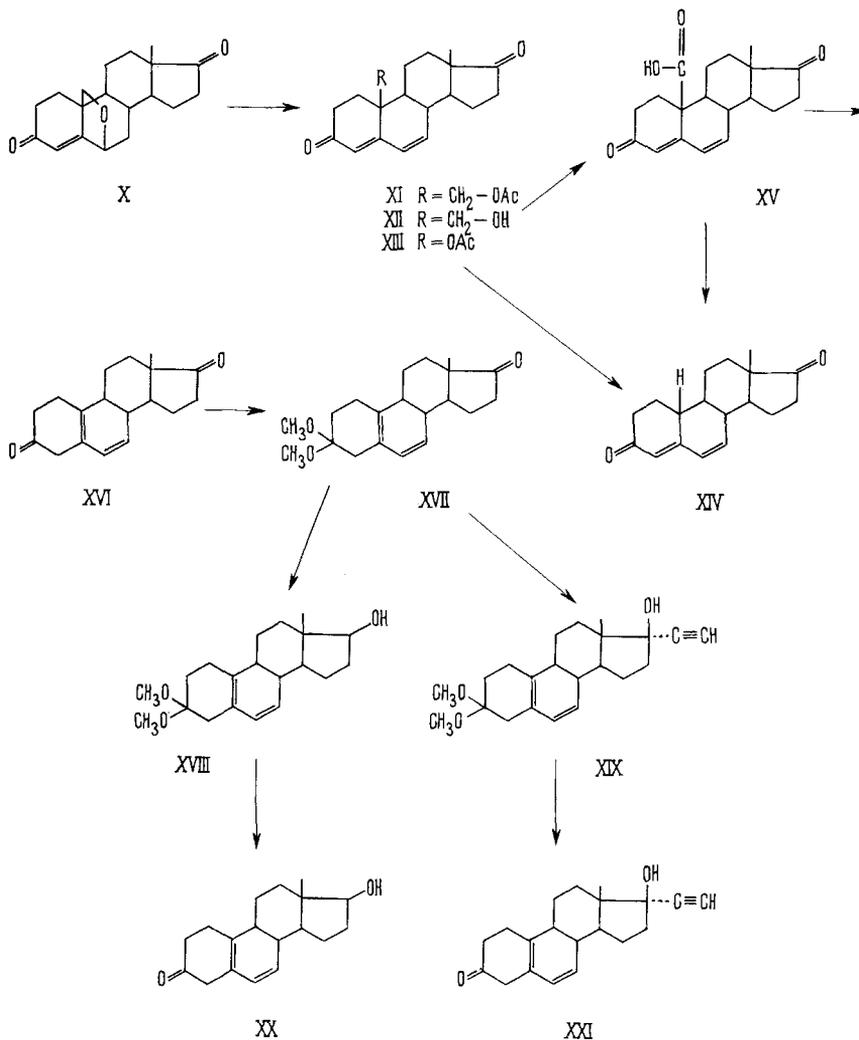
¹⁴⁾ Die Verbindung wurde analog IIa (vgl. [5]) aus Ib hergestellt.

¹⁵⁾ Vgl. auch [12].

Doppelbindung in Stellung 4,5 bzw. 5,6 [13] des Gerüsts die Fragmentierung von 19-Oxy-Radikalen, die aus 19-Alkoholen unter der Einwirkung von Blei(IV)-acetat gebildet werden, sehr erleichtert. Dabei entstehen im Falle von Δ^4 -3-oxo-Steroiden unter Spaltung der (C-10)-(C-19)-Bindung in hoher Ausbeute entsprechende 19-nor- 10β -Acetoxy-Verbindungen. In diesen kann dann die neu eingeführte Acetoxygruppe reaktiv entfernt werden.

Die Übertragung dieses Verfahrens auf die $\Delta^{4,6}$ -3-Oxo-diene führte nun ebenfalls zum gewünschten Ziel. So lieferte IVa beim Erwärmen mit Blei(IV)-acetat in Benzol, unter Abspaltung von Formaldehyd, in ca. 75-proz. Ausbeute ein Diacetoxy-diketon, dessen IR-, UV- und NMR.-Daten mit der Struktur IXa im Einklang stehen.

Schema II



Da der Versuch zur Eliminierung der 10-Acetoxygruppe in IXa mit Zink und Eisessig [11] zu uneinheitlichen Produkten führte, wurde die Verbindung mit Chrom(II)-chlorid in Eisessig behandelt. Das Rohprodukt lieferte nach kurzem Erwärmen mit Essigsäure¹⁶⁾ in nahezu 80-proz. Ausbeute das 19-nor-Dienon VIIIa.

Die Kombination der beiden oben beschriebenen Abbaufahren mit der acylytischen Ätherspaltung wurde anschliessend noch an einem Beispiel aus der Androstan-Reihe erprobt. Das Oxido-diketon X [3] [5] lieferte dabei einerseits, über die Zwischenstufen XI, XII und XIII, das 19-nor-Dien-dion XIV [4] und andererseits, auf dem Wege über XI, XII und XV, das homoannulare Dien XVI. Die letztere Verbindung bot die Möglichkeit zur Herstellung einiger weiterer Vertreter dieser neuen Reihe von 19-nor-Steroiden.

Zu diesem Zweck wurde XVI selektiv in Stellung 3 ketalisiert¹⁷⁾ und das gebildete Dimethylketal XVII mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert (\rightarrow XVIII) bzw. mit Lithiumacetylid (\rightarrow XIX) umgesetzt. Die erhaltenen rohen Hydroxyketale lieferten bei milder Behandlung mit Malonsäure¹⁷⁾ die entsprechenden freien Ketone XX und XXI, die nach UV.-Spektrum noch immer das mit der 3-Oxo-Gruppe nicht konjugierte Diensystem enthalten¹⁸⁾.

Von den oben beschriebenen Verbindungen kommt insbesondere den Acyloxydien-dionen VIIIa und VIIIb biologisches Interesse zu. Diese Verbindungen zeigen eine starke progesteronartige Wirkung, die bei VIIIa nach peroraler Applikation besonders ausgeprägt ist; VIIIb kommt ein protrahierter Effekt zu. Die beiden Präparate sind ferner charakterisiert durch eine schwache antigonadotrope Wirkung, die bei VIIIa sogar unter derjenigen von Progesteron liegt¹⁹⁾.

Experimenteller Teil²⁰⁾

3,20-Dioxo-17 α ,19-diacetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien (IIIa): 1,70 g Oxido-keton IIa [6] und 3,40 g *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 17 ml Acetanhydrid suspendiert und 130 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Die auf ca. 5° abgekühlte, dunkel gefärbte Reaktionslösung versetzte man anschliessend mit 100 ml Eiswasser und 15 g Natriumacetat, rührte das Gemisch weitere 30 Min. und extrahierte es mit Äther. Die organische Schicht wurde erschöpfend mit eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser ausgewaschen, und das Waschwasser zweimal mit Äther nachextrahiert. Die mit Natriumsulfat getrockneten Äther-Auszüge lieferten beim Eindampfen im Wasserstrahlvakuum ca. 1,85 g gelbliches amorphes Rohprodukt, das in 25 ml Petrol-

¹⁶⁾ Zwecks Überführung von noch nicht isomerisiertem VIIa, das auch hier primär gebildet wird, in VIIIa.

¹⁷⁾ Bezüglich Methode vgl. [5].

¹⁸⁾ Die Verbindungen sind gegen den Einfluss von Wärme, Licht, Basen und Säuren relativ instabil. Sie konnten deshalb in reiner Form aus den Rohprodukten nur in bescheidenen Ausbeuten gewonnen werden.

¹⁹⁾ Die biologischen Prüfungen sind von Herrn Dr. CH. KRÄHENBÜHL in unserer endokrinologischen Arbeitsgruppe (Leitung Herr Dr. P. A. DESAULLES) durchgeführt worden.

²⁰⁾ Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, in Methylenechlorid aufgenommen. Die Drehungen wurden in einem 1-cm-Rohr in Chloroform bei Hg-Linien bestimmt und der $[\alpha]_D$ -Wert durch Extrapolation ermittelt. Die Kernresonanz-Spektren wurden mit einem VARIAN-Spektrographen HR-60 bzw. A-60 in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Die Buchstaben (*s*), (*d*) und (*m*) stehen für Singlett, Dublett und Multipllett. In Klammern ist die wahrscheinlichste Zuordnung angegeben. Zur Chromatographie wurde Kieselgel «DAVISON» 200–325 Mesh verwendet.

äther-Benzol-(1:1)-Gemisch gelöst und an 30facher Gewichtsmenge neutralen Aluminiumoxids (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit Benzol und Benzol-Essigester-(9:1) konnten insgesamt 1,305 g des rohen Acetolyseproduktes eluiert werden, das durch Umkristallisation aus Methylchlorid-Äther-Petroläther 656 mg reines IIIa vom Smp. 176–178° lieferte. Aus den Mutterlaugen wurden durch Kristallisation und mehrmaliges Umlösen weitere 146 mg desselben Produktes von vergleichbarer Reinheit gewonnen. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,75, 5,80 (Schulter), 6,01, 6,15, 6,28, 8,15, 9,55, 9,65, 10,40 und 11,36 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 282$ nm ($\epsilon = 23200$). NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei $\delta = 0,74$ (s) (18-CH₃); 2,04 (s), 2,06 (s) und 2,11 (s) (2 \times Acetat-CH₃ + 21-CH₃); ca. 4,31 (s) (19-CH₂); 5,86 (s) (4-H?) und 6,19 (s) (6-H + 7-H). $[\alpha]_D^{25} = +34,9^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,996$).

$C_{25}H_{32}O_6$ (428,5) Ber. C 70,07 H 7,53% Gef. C 69,83 H 7,43%

3,20-Dioxo-17 α -capronyloxy-19-acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien (IIIb): 14,00 g Oxido-keton IIb¹⁴⁾ und 8,00 g *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 130 ml Acetanhydrid 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Unter Kühlung und starkem Rühren wurde das Gemisch auf 400 ml Wasser und ca. 100 g Eis gegossen und weitere 45 Min. gerührt. Dann nutschte man das ausgefallene Produkt ab, löste es in Äther-Methylenchlorid-(5:1), wusch die Lösung nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit Wasser neutral, extrahierte die Waschwässer mit Äther nach, trocknete die organischen Lösungen und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (15,10 g), der nach IR.-Spektrum neben IIIb noch kleinere Mengen des entsprechenden 3-Enolacetates enthielt, wurde ohne Reinigung der Hydrolyse unterworfen.

3,20-Dioxo-17 α -acetoxy-19-hydroxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien (IVa). – a) Aus IIIa: 4,00 g Acetoxy-Verbindung IIIa wurden in 500 ml Methanol unter Erwärmen gelöst, mit einer Lösung von 6,00 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Wasser versetzt und 2 Std. bei 50° und 15 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde darauf von ausgefallenen anorganischen Anteilen abfiltriert und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Den erhaltenen Rückstand nahm man in Äther-Methylenchlorid-(4:1)-Gemisch auf, wusch die Lösung mit Wasser neutral, extrahierte die Waschwässer mit Äther nach, trocknete und dampfte die organischen Phasen im Rotationsverdampfer ein. Der kristalline Rückstand (3,60 g) lieferte nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 2,39 g IVa vom Smp. 200–204°. Die Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand in 150 ml Methanol aufgelöst und 1 Std. unter Zugabe von 1,7 g Natriumhydrogencarbonat und 30 ml Wasser unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung und anschließende Kristallisation des anfallenden Rohproduktes lieferte weitere 0,92 g IVa vom Smp. 198–201°. Die reine, erneut aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkristallisierte Verbindung schmilzt bei 204–206°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,74, 5,75, 5,81 (Schulter), 6,00, 6,15, 6,29, 7,27, 7,35, 8,16, 8,95, 9,42 und 11,38 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 287$ nm ($\epsilon = 27200$). $[\alpha]_D^{25} = +6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,555$).

$C_{23}H_{30}O_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,78% Gef. C 71,24 H 7,76%

b) Aus 3,20-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -pregnen (Va) [5]: 100 mg Mono-en Va und 350 mg Chloranil wurden 2 Std. in 10 ml *t*-Butanol unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Gemisch wurde von überflüssigem Chinon abfiltriert, der Rückstand mit *t*-Butanol nachgewaschen und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den erhaltenen Rückstand nahm man in Äther-Methylenchlorid-(4:1) auf, wusch die Lösung mit eiskalter 1N Natronlauge und anschließend mit Wasser und extrahierte die wässrigen Schichten mit Äther nach. Die vereinigten und getrockneten organischen Extrakte ergaben nach Eindampfen im Vakuum 71 mg einer kristallinen Verbindung, die sich nach IR.- und UV.-Spektrum und Misch-Smp. mit dem unter a) beschriebenen Präparat (IVa) als identisch erwies.

3,20-Dioxo-17 α -capronyloxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien (IVb): Eine Lösung von 15,00 g Acetat IIIb (roh) in 1000 ml Methanol wurde unter Zugabe von 22,50 g Natriumhydrogencarbonat und 260 ml Wasser 1 Std. unter Rückfluss gekocht und anschließend 12 Std. bei Raumtemperatur weiter gerührt. Das Gemisch filtrierte man von ungelösten Natriumsalzen ab, setzte dem Filtrat 10,0 ml Essigsäure zu und engte es am Rotationsverdampfer weitgehend ein. Das Konzentrat wurde mit Wasser und Methylenchlorid versetzt, die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt und mit Wasser neutral gewaschen. Die Waschwässer wurden zweimal mit Methylenchlorid nach-

²¹⁾ Smp. 128–130° (Äther/Pentan).

extrahiert, die vereinigten Methylenchlorid-Auszüge getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand (13,5 g) wurde in 70 ml Benzol-Essigester-(9:1) gelöst und an 350 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Die mit Benzol-Essigester-(9:1) und -(4:1) eluierten Fraktionen (total 2,205 g) stellten ein Gemisch von Ausgangsmaterial und Verseifungsprodukt dar. Mit Benzol-Essigester-(1:1) folgten 7,343 g eines kristallinen Produktes, aus dem durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 5,72 g reines IVb vom Smp. 148–148,5° gewonnen wurde. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,75, 5,77, 6,01, 6,17, 6,30, 7,37, 8,20, 8,60, 9,42 und 11,38 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 285 \text{ nm}$ ($\epsilon = 25600$). $[\alpha]_D^{25} = -14,9 \pm 1^\circ$ ($c = 1,155$).

$C_{27}H_{38}O_5$ (442,57) Ber. C 73,27 H 8,65% Gef. C 73,12 H 8,49%

3,20-Dioxo-17 α -acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-19-säure (VIa): Eine auf 0° abgekühlte Lösung von 2,00 g IVa in 120 ml Aceton wurde unter Kühlung mit 12,0 ml einer 8N Chrom(VI)-oxid-Lösung in Schwefelsäure [14] versetzt und bei gleichbleibender Temperatur 1 Std. gerührt. Dann setzte man dem Gemisch vorsichtig eine Lösung von 120 g Natriumacetat in 200 ml Wasser zu, verdünnte mit Benzol und rührte weitere 10 Min. Die organische Phase wurde darauf einmal mit Wasser, dreimal mit je 150 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen. Die Waschwässer extrahierte man mit Benzol nach, trocknete die organischen Lösungen und dampfte sie im Vakuum ein. Es wurden 200 mg eines amorphen Gemisches (enthaltend u. a. Spuren Ausgangsmaterial, die 19-oxo-Verbindung und kleine Mengen VIII) erhalten, das nicht weiter aufgetrennt wurde. Die basischen Auszüge wurden anschliessend unter Eiskühlung und starkem Rühren bis zur schwach sauren Reaktion mit 2N Schwefelsäure versetzt, dreimal mit Äther-Methylenchlorid-(4:1) extrahiert und die mit Wasser neutral gewaschenen organischen Lösungen vereinigt, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Es resultierten 1,75 g rohe Säure VIa, die direkt decarboxyliert wurde. Zur Analyse wurde sie dreimal aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert; Smp. 154° (Zers.). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,82, 5,74, 5,79 (Schulter), 5,83 (Schulter), 6,00, 6,15, 6,26, 7,27, 7,35, 8,15, 8,96, 9,57, 10,35 und 11,40 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 288 \text{ nm}$ ($\epsilon = 21700$). $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,418$).

$C_{23}H_{28}O_6$ (400,45) Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 68,15 H 7,38%

(Die Probe konnte auch bei längerem Trocknen im Hochvakuum ohne Zersetzung nicht vom anhaftenden Lösungsmittel befreit werden.)

3,20-Dioxo-17 α -capronyloxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-19-säure (VIb): Eine auf 0° abgekühlte Lösung von 12,8 g IVb in 400 ml Aceton wurde langsam mit 40 ml einer 8N Chrom(VI)-oxid-Lösung in Schwefelsäure [14] versetzt und bei 0–5° 25 Min. gerührt. Dann tropfte man unter Kühlung 23,5 ml Methanol zu und goss nach 10 Min. das Gemisch unter starkem Rühren auf 1,5 l Eiswasser. Nach 10 Min. wurde die ausgefallene Säure abgenutscht, mit Wasser gewaschen, in Methylenchlorid (+ wenig Methanol) gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand (12,10 g) lieferte nach einmaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 10,20 g VIb vom Smp. (153) 156–157° (Zers.). Aus der Mutterlauge wurden weitere 500 mg eines etwas unreineren Produktes gewonnen. Zur Analyse gelangte eine dreimal aus gleichem Lösungsmittelgemisch umkristallisierte Probe vom Smp. 161° (u. Z.). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,84, 5,75, 5,78 (Schulter), 5,85 (Schulter), 6,00, 6,15, 6,27, 7,35, 8,60, 8,97, 9,56, 10,35 und 11,40 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 288 \text{ nm}$ ($\epsilon = 23600$). $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,481$).

$C_{27}H_{36}O_6$ (456,56) Ber. C 71,02 H 7,95% Gef. C 70,78 H 7,82%

3,20-Dioxo-17 α -acetoxy- $\Delta^{5(10),8}$ -19-norpregnadien (VIIa) aus VIa. – a) DurchDecarboxylierung in Collidin: 2,0 g Säure VIa wurden in 22 ml Collidin gelöst und in einem auf 145° vorgewärzten Ölbad 2 Min. gerührt. Dann wurde die Lösung abgekühlt und das Lösungsmittel im Hochvakuum mit Benzol im Wasserstrahlvakuum entfernt. Den neutralen Rückstand (1,80 g) löste man in 40 ml Petroläther-Benzol-(1:1) und chromatographierte ihn am 90 g Silicagel (+ 15% Wasser). Mit Petroläther-Benzol und mit reinem Benzol wurden nur Spuren amorpher Substanzen eluiert. Mit Benzol-Essigester-(95:5) wurden nacheinander das Dien VIIa und die Verbindung VIIIa erhalten. Die ersten Fraktionen (550 mg) lieferten nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 372 mg reines VIIa vom Smp. 166,5–168°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,75, 5,79, 8,05, 8,25, 9,15, 9,25, 9,57 und 10,40 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 268 \text{ nm}$

($\epsilon = 4500$). NMR.-Spektrum: Signale u.a. bei $\delta = 6,77$ (s) (18-CH₃); 2,06 (s) (Acetat-CH₃); 2,12 (s) (21-CH₃); ca. 2,58 (m) (8-H und 9-H ?); ca. 2,97 (m) (4-CH₂); 5,64, 5,80 und 5,96 (AB-Typ) (6-H und 7-H). $[\alpha]_D^{25} = -161,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,570$).

C₂₂H₂₈O₄ (356,44) Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 73,76 H 7,81%

Die späteren Fraktionen des Chromatogramms (650 mg) lieferten nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther 440 mg reines VIIIa vom Smp. 234–235° (s. unten).

b) *Durch Decarboxylierung in Pyridin bei 75°*: 1,8 g VIa wurden in 10 ml Pyridin gelöst und 40 Min. auf 75° erwärmt. Die Aufarbeitung nach Abdampfen des Pyridins im Hochvakuum lieferte neben ca. 700 mg saurem Anteil 1,05 g eines neutralen Gemisches, aus dem durch Chromatographie (s. unter a) und Kristallisation 290 mg VIIa (vom Smp. 163–165°) und 119 mg VIIIa vom Smp. 231–233° gewonnen wurden.

c) *Durch Decarboxylierung in Pyridin bei 50°*: 100 mg VIa, in 2 ml Pyridin 1 Std. auf 50° erwärmt, lieferten neben ca. 50 mg saurer Produkte 30 mg neutrales Gemisch, das nach UV.- und IR.-Spektrum aus VIIa und VIIIa bestand.

3,20-Dioxo-17 α -acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -19-norpregnadien (VIIIa). – a) *Aus VIa*: 2,4 g der Säure VIa wurden in 35 ml *t*-Butanol unter Zugabe von 1,4 ml konz. Salzsäure 15 Min. am Rückflusskühler gekocht. Die abgekühlte Mischung verdünnte man mit Äther-Methylenchlorid-(8:1) und wusch die Lösung bis zur basischen Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschliessend mit Wasser. Die Waschwässer wurden wie üblich nachextrahiert und die vereinten ätherischen Lösungen getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhielt 1,33 g rohes VIIIa. Durch Nachbehandlung der aus dem basischen Auszug durch Ansäuern und übliche Aufarbeitung isolierten sauren Anteile (980 mg) unter den oben angegebenen Bedingungen wurden weitere 340 mg desselben Produktes gewonnen. Die anschliessende Filtration durch 25 g Aluminiumoxid (neutral; Akt. II) und Kristallisation des anfallenden Produktes (1,385 g) lieferte 1,02 g reines VIIIa, das nach erneutem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther bei 236–237° (korr.) schmolz. Aus den Mutterlaugen wurden durch Kristallisation weitere 120 mg VIIIa erhalten. IR.-Spektrum: Banden u.a. bei 5,77, 5,82, 6,01, 6,17, 6,30, 8,19, 8,26, 8,35, 9,56, 10,32 und 11,32 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 285$ nm ($\epsilon = 28600$). NMR.-Spektrum: Signale u.a. bei $\delta = 0,72$ (s) (18-CH₃); 2,05 (s) und 2,10 (s) (21-CH₃ und Acetat-CH₃); ca. 5,80 (m) (4-H); 6,21 (s) (6-H + 7-H). $[\alpha]_D^{30} = -58,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,059$).

C₂₂H₂₈O₄ (356,44) Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 74,42 H 7,81%

b) *Aus IIa ohne Reinigung der Zwischenstufen*: 10,0 g Oxidoketon IIa wurden in 100 ml Acetanhydrid unter Zugabe von 6,0 g *p*-Toluolsulfonsäure 15 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Unter Kühlung setzte man der Mischung vorsichtig 50 ml Methanol zu, rührte 10 Min., gab 100 g Natriumacetat zu, verdünnte stark mit Äther, filtrierte die Lösung nach ca. 10 Min. von unlöslichen Anteilen ab und dampfte sie unter Zugabe von Benzol im Wasserstrahlvakuum ein. Das Rohprodukt (12,0 g) löste man in 1 l Methanol, setzte eine Lösung von 18,5 g Natriumhydrogencarbonat in 200 ml Wasser zu, kochte das Gemisch 2 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss und liess es 15 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde von Natrium-Salzen abgenutscht, mit Methylenchlorid nachgewaschen und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther-Methylenchlorid-(5:1) extrahiert, die organische Lösung mit Wasser neutralgewaschen, das Waschwasser mit Äther nachextrahiert und die vereinigten ätherischen Extrakte getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Den rohen Alkohol IVa (10,0 g) löste man in 300 ml Aceton, kühlte auf ca. 0° ab, setzte unter Rühren 30 ml 8 N Chrom(VI)-oxid-Lösung in Schwefelsäure [14] zu und rührte 25 Min. bei ca. 5°. Die Mischung wurde darauf im Scheidetrichter mit Äther-Methylenchlorid-(6:1) verdünnt, die Lösung nacheinander mit 350 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung, mit einer Lösung von 35 g Kaliumjodid und 35 g Natriumthiosulfat in 200 ml Wasser, dreimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft (2,5 g Neutralteil). Die basischen Auszüge, vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und erneut mit Äther-Methylenchlorid-Gemisch extrahiert, lieferten 6,80 g einer rohen Säure. Diese löste man in 68 ml Eisessig, kochte die Lösung 15 Min. unter Rückfluss, dampfte im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den Rückstand in Äther-Methylenchlorid-(4:1) auf, wusch die Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit Wasser neutral, trocknete

und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (5,30 g) wurde in 100 ml Benzol gelöst und an 100 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Die vereinigten Benzol- und Benzol-Essigester-(9:1)-Eluate lieferten nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 2,95 g reines VIIIa vom Smp. 231–233°.

c) *Aus 3,20-Dioxo-10 β ,17 α -diacetoxy- $\Delta^{4,6}$ -19-norpregnadien (IXa)*: Eine Lösung von 1,00 g IXa in 20 ml 96-proz. Essigsäure wurde (unter Kohlendioxid) mit einer Mischung von 17,0 ml 0,335 N Chrom(II)-chlorid-Lösung²²) und 10,0 ml 96-proz. Essigsäure versetzt und 2 $\frac{1}{2}$ Min. im verschlossenen Kolben geschüttelt. Dann verdünnte man mit 500 ml Wasser, extrahierte dreimal mit Chloroform, wusch die organischen Auszüge zweimal mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (enthaltend VIIa und VIIIa) (890 mg) wurde in 10 ml 96-proz. Essigsäure 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Durch Eindampfen im Vakuum und dreimaligem Abdampfen des Rückstandes mit Benzol erhielt man 820 mg rohes VIIIa. Nach der Umkristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Aceton resultierten 560 mg reine Verbindung vom Smp. 228–231°, die mit dem unter a) beschriebenen Präparat identisch ist. Die Mutterlauge enthält nach Dünnschichtchromatogramm noch ca. 40–50% VIIIa. Zur Analyse gelangte eine aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisierte Probe vom Smp. 234–235°. IR.-Spektrum: identisch mit dem unter a) beschriebenen. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 284$ nm ($\epsilon = 28200$); $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,934$).

$C_{22}H_{28}O_4$ (356,44) Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 74,42 H 7,88%

3,20-Dioxo-17 α -capronyloxy- $\Delta^{4,6}$ -19-norpregnadien (VIIIb): 10,15 g VIb wurden in 50 ml Eisessig gelöst und 15 Min. unter Rückfluss gekocht (Badtemp. 145–147°). Anschließend dampfte man die Lösung im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Äther auf, wusch die Lösung dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte im Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand (9,15 g) lieferte nach Filtration durch 10fache Gewichtsmenge Aluminiumoxid (neutral-Akt. II) 8,58 g VIIIb, die durch einmaliges Umlösen aus Äther/Petroläther 7,00 g vom Smp. 125–125,5° ergaben. Aus der Mutterlauge wurden durch Einengen weitere 990 mg VIIIb vom Smp. 120–123° gewonnen. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,76, 6,00, 6,16, 6,30, 8,30, 8,55, 9,55, 10,31 und 11,31 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 283$ nm ($\epsilon = 28400$). NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei $\delta = 0,72$ (s) (18-CH₃); 2,05 (s) (21-CH₃); ca. 5,79 (m) (4-H) und 6,22 (s) (6-H und 7-H). $[\alpha]_D^{20} = -69^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,094$).

$C_{28}H_{36}O_4$ (412,55) Ber. 75,69 H 8,80% Gef. C 75,52 H 8,61%

3,20-Dioxo-10 β ,17 α -diacetoxy- $\Delta^{4,6}$ -19-norpregnadien (IXa): Eine kurz aufgekochte Suspension von 30,0 g Blei(IV)-acetat und 6,0 g Calciumcarbonat in 1,8 l abs. Benzol wurde mit 6,00 g rohem Alkohol IVa versetzt und 100 Min. unter Rühren weiter gekocht. Das abgekühlte Gemisch wurde über Celite filtriert, der Filtrierückstand mit Benzol nachgewaschen, das Filtrat mit je 300 ml 15-proz. Kaliumjodid- und Natriumthiosulfat-Lösung geschüttelt und mit Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen extrahierte man mit Benzol nach, trocknete die organischen Phasen und dampfte im Vakuum ein. Das Rohprodukt (6,85 g) lieferte nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther 4,73 g IXa; durch Chromatographie der Mutterlauge an Aluminiumoxid (Akt. III) und anschließender Kristallisation der Petroläther-Benzol-(1:1)- und Benzol-Eluate wurden weitere 450 mg IXa vom Smp. 180–184° gewonnen. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid-Methanol, Smp. 188–189°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,75, 5,81, 6,00, 6,15, 6,26, 8,14, 9,00, 9,24, 9,55, 9,75, 9,85 und 10,35 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 287$ nm ($\epsilon = 25800$). NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei $\delta = 0,70$ (s) (18-CH₃); 2,01 (s), 2,05 (s) und 2,08 (s) (3 \times CH₃-CO); 5,85 (s) (4H?); 6,08, 6,19, 6,21 und 6,32 (A/B-Typ?) (6-H und 7-H). $[\alpha]_D^{20} = +52^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,627$).

$C_{24}H_{30}O_6$ (414,48) Ber. C 69,54 H 7,30% Gef. C 69,30 H 7,36%

3,17-Dioxo-19-acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien (XI): Eine Lösung von 20,0 g Oxido-diketon (X) [5] und 12,0 g *p*-Toluolsulfonsäure in 200 ml Acetanhydrid wurde 15 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 1000 ml Eiswasser gegossen. Nach 2 Std. Rühren wurde abdekantiert, der Rückstand in Äther-Methylenchlorid-(4:1) aufgenommen, die Lösung erschöpfend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhielt 22,8 g rohes XI, das direkt hydrolysiert wurde (s. unten).

3,17-Dioxo-19-hydroxy-A^{4,6}-androstadien (XII): 22,8 g rohes Acetat XI wurden in 1000 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 32,0 g Natriumhydrogencarbonat in 380 ml Wasser versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Der abgekühlten Mischung setzte man 10 ml Eisessig zu, filtrierte von unlöslichen Salzen ab und dampfte das Filtrat im Vakuum weitgehend ein. Der Rückstand wurde in Äther-Methylenchlorid-(4:1) gelöst, die Lösung wie üblich mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand lieferte nach Chromatographie an Aluminiumoxid (neutral - Akt. II) 8,50 g Hydroxy-diendion XII, das nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther bei 196–199° schmolz. Zur Analyse gelangte ein erneut aus gleichem Lösungsmittelgemisch umkristallisiertes Präparat vom Smp. 198–199°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,75, 5,75, 6,01, 6,12, 6,30, 7,35, 8,20, 8,27, 9,48 und 11,38 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 283 \text{ nm}$ ($\epsilon = 25400$). $[\alpha]_D^{25} = +135,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,813$).

$C_{19}H_{24}O_3$ (300,40) Ber. C 75,97 H 8,05% Gef. C 76,19 H 7,99%

3,17-Dioxo-10 β -acetoxy-19-norandrostadien (XIII): Eine kurz aufgekochte Suspension von 50 g Blei(IV)-acetat und 10,0 g Calciumcarbonat in 3,0 l abs. Benzol wurde mit 10,00 g Hydroxy-dion XII versetzt und 100 Min. unter Rühren am Rückflusskühler gekocht. Das abgekühlte Gemisch filtrierte man durch Celit, wusch das Filtrat nacheinander mit je 500 ml 20-proz. Kaliumjodid- und Natriumthiosulfat-Lösung und anschliessend mit Wasser, extrahierte die Washwässer mit Benzol nach, trocknete und dampfte die vereinigten organischen Extrakte im Rotationsverdampfer ein: 12,5 g rohes kristallines Acetoxy-diendion XIII. Das stark gelb gefärbte Produkt, das nach Dünnschichtchromatogramm weitgehend einheitlich ist, lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Aceton 3,85 g reines XIII vom Smp. 162–165°. Das Analysenpräparat schmolz bei 163–169°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,74, 6,00, 6,18, 6,25, 8,15, 9,28, 9,90 und 10,97 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 285 \text{ nm}$ ($\epsilon = 23000$). $[\alpha]_D = +161,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,600$).

$C_{20}H_{24}O_4$ (328,39) Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 72,95 H 7,41%

3,17-Dioxo-A^{4,6}-androstadien-19-säure (XV): Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 12,0 g Hydroxy-dion XII in 400 ml Aceton gab man 30 ml 8 N Chrom(VI)-oxid-Lösung [14] zu und rührte das Gemisch 25 Min. bei gleichbleibender Temperatur. Die Lösung wurde auf Eiswasser gegossen, zweimal mit je 500 ml Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt dreimal mit je 400 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft: 1,85 g Neutralteile. Die basischen Auszüge wurden angesäuert, mit Wasser verdünnt, mit Kochsalz gesättigt und filtriert. Den Filtrerrückstand nahm man in Äther-Methylenchlorid-(3:1) auf, wusch die Lösung dreimal mit Wasser, extrahierte die Washwässer mit gleichem Lösungsmittelgemisch nach, trocknete die vereinten organischen Lösungen und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (10,1 g) lieferte nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 8,00 g Säure XV vom Smp. 134–135° (Zers.); nach erneutem zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther Smp. (konstant) 139° (Zers.). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,68, 2,85, 5,73, 5,86, 6,00, 6,15, 6,26, 8,14, 8,26, 9,19, 9,60, 9,90 und 11,40 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 287 \text{ nm}$ ($\epsilon = 22800$). $[\alpha]_D^{20} = +125^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,383$).

$C_{19}H_{22}O_4$ (314,37) Ber. C 72,59 H 7,05% Gef. C 72,65 H 7,10%

3,17-Dioxo-A^{4,6}-19-norandrostadien (XIV). - a) *Durch Decarboxylierung von XV*: 1,20 g rohe (amorphe) Säure XV wurden in 6,0 ml Eisessig gelöst und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen der Lösung im Wasserstrahlvakuum nahm man den Rückstand in Äther auf und wusch mit Wasser neutral. Das durch Eindampfen der getrockneten Lösung im Vakuum gewonnene neutrale Rohprodukt (840 mg) lieferte nach Umkristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 670 mg reines Diendion XIV vom Smp. 180–181°. Durch Kristallisation der Mutterlauge konnten noch 100 mg XIV (Smp. 177–179°) isoliert werden. Eine zusätzlich zweimal aus gleichem Lösungsmittel umkristallisierte Probe schmolz bei 181,5–182,5°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,74, 6,01, 6,16, 6,30, 7,52, 8,21, 9,58, 9,95, 10,31, 10,83 und 11,32 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 282 \text{ nm}$ ($\epsilon = 26600$). $[\alpha]_D^{25} = +58,3^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,763$).

$C_{18}H_{22}O_2$ (270,36) Ber. C 79,96 H 8,20% Gef. C 79,71 H 7,97%

b) *Durch Reduktion von XIII*: Eine Lösung von 100 mg XIII in 4 ml 96-proz. Essigsäure wurde unter Kohlendioxid-Atmosphäre schnell mit einem Gemisch aus 1,5 ml 96-proz. Essigsäure

und 1,6 ml 0,453 M Lösung von Chrom(II)-chlorid²²⁾ versetzt und im verschlossenen Kolben ca. 2 Min. geschüttelt. Dann verdünnte man mit Wasser, extrahierte dreimal mit Methylchlorid, wusch die organischen Extrakte mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand (70 mg) wurde zwecks Isomerisierung in 2 ml Eisessig gelöst und 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Die im Vakuum eingedampfte Lösung (zur Entfernung letzter Spuren Eisessig wurde der Rückstand zweimal mit Benzol abgedampft) lieferte 60 mg Dienon XIV, das nach einmaligem Umlösen aus Methylchlorid-Äther bei 179–180° schmolz und nach IR.-Spektrum, Smp. und Misch-Smp. mit dem unter a) beschriebenen Präparat identisch war.

3,17-Dioxo- $\Delta^5(10),6$ -19-norandrostadien (XVI): Zu 45 ml auf 130° vorgewärmtem γ -Picolin wurden unter Rühren auf einmal 3,50 g XV gegeben, wobei die Decarboxylierung augenblicklich einsetzte. Nach ca. 20 Sek. war die Reaktion beendet, das Gemisch wurde sofort mit Eis-Kochsalz auf ca. 10° abgekühlt und dann unter Rühren auf 1 l Eiswasser gegossen. Die ausgefallene Substanz filtriert man ab, wusch sie mit Wasser, nahm in Äther auf, trocknete und dampfte die Lösung im Vakuum ein: es verblieben 2,30 g kristallines Dienon XVI, nach Umlösen aus Methylchlorid-Äther Smp. (konstant) 113–114°²³⁾. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,74, 5,79, 7,25, 7,43, 8,50, 9,34, 9,60 und 9,95 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 268$ nm ($\epsilon = 4750$). $[\alpha]_D^{20} = -105 \pm 3^\circ$ ($c = 0,337$).

$C_{18}H_{22}O_2$ (270,36) Ber. C 79,96 H 8,20% Gef. C 79,72 H 8,15%

3,3-Dimethoxy-17-oxo- $\Delta^5(10),6$ -19-norandrostadien (XVII): Eine Lösung von 9,4 g Diketon XVI in 145 ml Methanol wurde nach Zugabe von 4,55 g Oxalsäure 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann kühlte man auf ca. 0° ab, setzte eine Lösung von 14,5 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Wasser zu, extrahierte mit Äther und dampfte die neutralgewaschene und getrocknete Lösung im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (10,3 g) wurde in 350 ml Petroläther-Benzol-(1:1) gelöst und an 350 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(1:1) und mit reinem Benzol wurden insgesamt 7,73 g Ketal XVII eluiert, das nach Umlösen aus Methylchlorid-Äther-Petroläther (7,25 g) bei 120–122° schmolz. Die reine Verbindung (nach Umkristallisieren aus wenig Methanol) schmilzt bei 122–125°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,73, 8,55, 8,76, 8,97, 9,11, 9,50, 10,66 und 11,40 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 266$ nm ($\epsilon = 4900$). $[\alpha]_D^{25} = -72,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,651$).

$C_{20}H_{28}O_3$ (316,42) Ber. C 75,91 H 8,92% Gef. C 75,95 H 8,83%

Mit Benzol-Essigester-(1:1) wurden 1,570 g rohes Diendion XIV eluiert, das nach einmaligem Umkristallisieren 1,00 g eines Präparates vom Smp. 178–180° lieferte.

3,3-Dimethoxy-17 β -hydroxy- $\Delta^5(10),6$ -19-norandrostadien (XVIII): Eine auf 6° abgekühlte Suspension von 1,340 g Lithiumaluminiumhydrid in 135 ml abs. Tetrahydrofuran wurde tropfenweise innert 15 Min. mit einer Lösung von 4,00 g XVII in 120 ml Tetrahydrofuran versetzt und 2 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rühren am Rückflusskühler gekocht. Dem auf ca. 0° abgekühlten Gemisch fügte man nacheinander vorsichtig eine Mischung von 6 ml Essigester mit 10 ml Tetrahydrofuran und von 3 ml Wasser mit 10 ml Tetrahydrofuran zu, trocknete mit 30 g Natriumsulfat und filtrierte von anorganischen Anteilen ab. Der Filterrückstand wurde mit Tetrahydrofuran und Methylchlorid nachgewaschen und das gesamte Filtrat im Rotationsverdampfer bei ca. 40° Badtemperatur eingedampft. Das Rohprodukt (4,05 g XVIII)²⁴⁾, das im IR.-Spektrum keine Fünfring-Ketonbande, hingegen eine scharfe Bande bei 2,72 μ aufwies, wurde direkt der Ketalsspaltung unterworfen (s. unten).

3,3-Dimethoxy-17 β -hydroxy-17 α -äthynyl- $\Delta^5(10),6$ -19-norandrostadien (XIX): 2,00 g XVII wurden in 170 ml abs. Äther und 11 ml Toluol gelöst und unter Durchleiten von Stickstoff auf 0° abgekühlt. Dann sättigte man die Lösung mit Acetylen, kühlte auf –6° ab, liess innert 20 Min. 32,6 ml einer 1,8 N Natrium-*t*-amylat-Lösung in Toluol zutropfen und leitete noch 15 Std. einen schwachen Strom Acetylen durch. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 250 ml einer auf –3° abgekühlten 20-proz. Ammoniumchlorid-Lösung gegossen, mit 250 ml Äther versetzt und wie üblich

²²⁾ Zur Herstellung vgl. [15].

²³⁾ Durch vorsichtiges Ansäuern des obigen Filtrates und Extraktion mit Methylchlorid wurden noch ca. 700 mg eines aus XVI, XV und XIV bestehenden Gemisches erhalten.

²⁴⁾ Für die 17-Hydroxygruppe wird aus Analogiegründen die β -Konfiguration angenommen.

aufgearbeitet: 2,3 g rohes XIX²⁴) (Banden im IR.-Spektrum u. a. bei 2,72, 3,00, 9,05, 9,15 und 9,50 μ), die ohne Reinigung in der nächsten Stufe (\rightarrow XXI) verwendet wurden.

3-Oxo-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ - δ -19-norandrostadien (XX): 3,60 g rohes XVIII wurden in 80 ml Aceton gelöst, mit einer Lösung von 1,5 g Malonsäure in 23 ml Wasser und 80 ml Aceton versetzt und 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch verdünnte man mit ca. 800 ml Benzol und wusch die organische Schicht nacheinander mit eiskalter 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Die wässrigen Auszüge wurden zweimal mit je 800 ml Benzol nachextrahiert und die vereinten organischen Lösungen getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhielt 2,58 g Rohprodukt, aus dem durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 1,43 g XX gewonnen wurden. Nach erneutem Umlösen aus Methylenchlorid-Aceton (bei -10°) erhielt man 885 mg Substanz vom Smp. 133–135 $^\circ$ 18). Zur Analyse gelangte eine Probe vom Smp. 138–140 $^\circ$. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,77, 5,82, 8,39, 8,85, 9,55 und 10,50 μ . UV.-Spektrum: λ_{max} = 268 nm (ϵ = 4600). $[\alpha]_D^{25}$ = $-164,1^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,568).

$C_{18}H_{24}O_3$ (272,37) Ber. C 79,37 H 8,88% Gef. C 79,60 H 8,86%

3-Oxo-17 α -äthynyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ - δ -19-norandrostadien (XXI): 1,15 g rohes XIX wurden in 25 ml Aceton gelöst, mit einer Lösung von 500 mg Malonsäure in 7,5 ml Wasser und 25 ml Aceton versetzt und 4 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann verdünnte man mit 200 ml Benzol, goss auf 60 ml eiskalte 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trennte die organische Schicht im Scheidetrichter ab, wusch sie mit 50 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser, und extrahierte die wässrigen Auszüge mit Benzol nach. Das durch Eindampfen der getrockneten Benzollösung im Vakuum erhaltene Rohprodukt (800 mg) wurde in Benzol gelöst und die Lösung durch Silicagel filtriert, wobei 710 mg gelblicher Kristalle anfielen. Diese lieferten nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther und Methylenchlorid-Aceton 450 mg reines XXI vom Smp. 187–189 $^\circ$ 18). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,77, 3,00, 5,81, 8,35, 8,80, 9,62 und 9,60 μ . UV.-Spektrum: λ_{max} = 268 nm (ϵ = 4500)¹²). $[\alpha]_D^{25}$ = $-240^\circ \pm 8^\circ$ (c = 0,123).

$C_{20}H_{24}O_2$ (296,39) Ber. C 81,04 H 8,16% Gef. C 80,70 H 8,15%

Die Elementaranalysen, Spektalaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, R. F. ZÜRCHER, F. STUBER und H. HÜRZELER ausgeführt.

SUMMARY

A new efficient approach to the synthesis of $\Delta^{4,6}$ -3-oxo-19-norsteroids is described. Starting from 3 β ,17 α -diacyloxy-20-oxo- Δ^5 -pregnenes, the derivatives VIIIa and VIIIb of 6-dehydro-19-norprogesterone have been synthesized, which exhibit high progestational activity. Modification of the procedure leads to the new group of steroidal $\Delta^{5(10)}$ - δ -dienes.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. KALVODA, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 1361 (1963).
- [2] G. ANNER, J. KALVODA & P. WIELAND, *Chimia* **20**, 434 (1966).
- [3] K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **18**, 464 (1962).
- [4] J. F. BAGLI, P. F. MORAND, K. WIESNER & R. GAUDRY, *Tetr. Letters* **1964**, 387.
- [5] H. UEBERWASSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 344 (1963).
- [6] J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 1017 (1963).
- [7] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Helv.* **50** (1967), in Vorbereitung.
- [8] A. BOWERS, L. C. IBAÑEZ, MA. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *Chemistry & Ind.* **1960**, 1299; A. BOWERS, E. DENOT, L. C. IBAÑEZ, MA. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *J. org. Chemistry* **27**, 1862 (1962).

- [9] A. S. MEYER, *Experientia* 11, 99 (1955); G. W. BARBER & M. EHRENSTEIN, *J. org. Chemistry* 20, 1253 (1955).
- [10] H. HAGIVARA, S. NOGUCHI & M. NISHIKAWA, *Chem. pharmaceut. Bull. Japan* 8, 84 (1960).
- [11] M. AMOROSA, L. CAGLIOTI, G. CAINELLI, H. IMMER, J. KELLER, H. WEHRLI, M. L. J. MIHAILOVIC, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* 45, 2674 (1962).
- [12] F. ALVAREZ, *Steroids* 3, 13 (1964).
- [13] D. HAUSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* 47, 1961 (1964).
- [14] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* 1946, 39.
- [15] J. B. COUANUT & H. B. CUTTER, *J. Amer. chem. Soc.* 48, 1016 (1926); H. HIRSCHMANN & HIRSCHMANN, *J. biol. Chemistry* 184, 259 (1950).

33. 7 α -Methylöstrogene

Über Steroide, 209. Mitteilung¹⁾

von J. Kalvoda, Ch. Krähenbühl, P. A. Desaulles und G. Anner

(3. XII. 66)

Herrn Prof. Dr. A. WETTSTEIN zum 60. Geburtstag gewidmet.

Die Einführung einer Methylgruppe in 7 α -Stellung von 17 α -Methyltestosteron [2] und 17 α -Methyl-19-nortestosteron [3]²⁾ ist mit einer starken Zunahme der androgenen und anabolen Wirksamkeit dieser Verbindungen verbunden [3]. Der in der Androstan-Reihe beobachtete Effekt gestattet jedoch *a priori* keine Rückschlüsse auf die Aktivität von 7 α -Methyl-Steroiden im allgemeinen. Es schien uns deshalb besonders interessant, den Einfluss der 7 α -Substitution in der Reihe der Östrogene zu untersuchen, bei denen die Einführung von Methylgruppen in den Ring A [5] oder B [6] [7] in mehreren Fällen von einem Abfall³⁾ der östrogenen Wirkung begleitet ist.

Nachfolgend beschreiben wir die Synthese des 7 α -Methylöstrons (IX)⁴⁾ und einiger seiner Derivate und vergleichen ihre biologische Aktivität mit derjenigen der in Stellung 7 unsubstituierten Analoga.

Wir gingen vom O-Acetyl-7 α -methyl-19-nortestosteron (I) [9] aus, das auf zwei chemischen Wegen aromatisiert werden konnte. So lieferte es unter den üblichen Bedingungen den Enoläther II, der bei der Bromierung in das 6-Brom-Derivat III überging. Die Verbindung wurde nicht rein isoliert, sondern direkt durch Erwärmen in Aceton in Gegenwart von Salzsäure⁵⁾ aromatisiert. Aus dem bromfreien Rohprodukt konnte nach chromatographischer Reinigung ein Phenol C₂₁H₂₈O₃ isoliert werden, dessen spektrale Daten mit der Formulierung IV im Einklang standen. Andererseits wurde IV – allerdings in niedrigerer Ausbeute – durch Dehydrierung von I mit Dicyan-dichlor-benzochinon (DDQ) [11] erhalten.

Die direkte basische Hydrolyse von IV ergab das 7 α -Methylöstradiol (V). Zwecks Herstellung der entsprechenden 17-Oxo-Verbindung wurde die phenolische Hydroxy-

¹⁾ 208. Mitteilung vgl. [1].

²⁾ Zur Synthese von 7-Methylsteroiden im allgemeinen vgl. u. a. [4].

³⁾ Vor kurzem wurde in einem franz. Patent [7] das 8 β -Methylöstradiol mit der entsprechenden unsubstituierten Verbindung verglichen und wirksamer befunden.

⁴⁾ In der nachfolgenden Veröffentlichung [8] wird ein ergiebigeres Verfahren zur Herstellung von IX beschrieben.

⁵⁾ Zur Methode vgl. [10].