

- [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 $\alpha$ -Methylöstrogene

Über Steroide, 209. Mitteilung<sup>1)</sup>

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 $\alpha$ -Stellung von 17 $\alpha$ -Methyltestosteron [2] und 17 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosteron [3]<sup>2)</sup> 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 $\alpha$ -Methyl-Steroiden im allgemeinen. Es schien uns deshalb besonders interessant, den Einfluss der 7 $\alpha$ -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 Abfall<sup>3)</sup> der östrogenen Wirkung begleitet ist.

Nachfolgend beschreiben wir die Synthese des 7 $\alpha$ -Methylöstrons (IX)<sup>4)</sup> und einiger seiner Derivate und vergleichen ihre biologische Aktivität mit derjenigen der in Stellung 7 unsubstituierten Analoga.

Wir gingen vom O-Acetyl-7 $\alpha$ -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 Salzsäure<sup>5)</sup> aromatisiert. Aus dem bromfreien Rohprodukt konnte nach chromatographischer Reinigung ein Phenol C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> isoliert werden, dessen spektrale Daten mit der Formulierung IV im Einklang standen. Andererseits wurde IV – allerdings in niedrigerer Ausbeute – durch Dehydrierung von I mit Dicyandichlor-benzochinon (DDQ) [11] erhalten.

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

<sup>1)</sup> 208. Mitteilung vgl. [1].

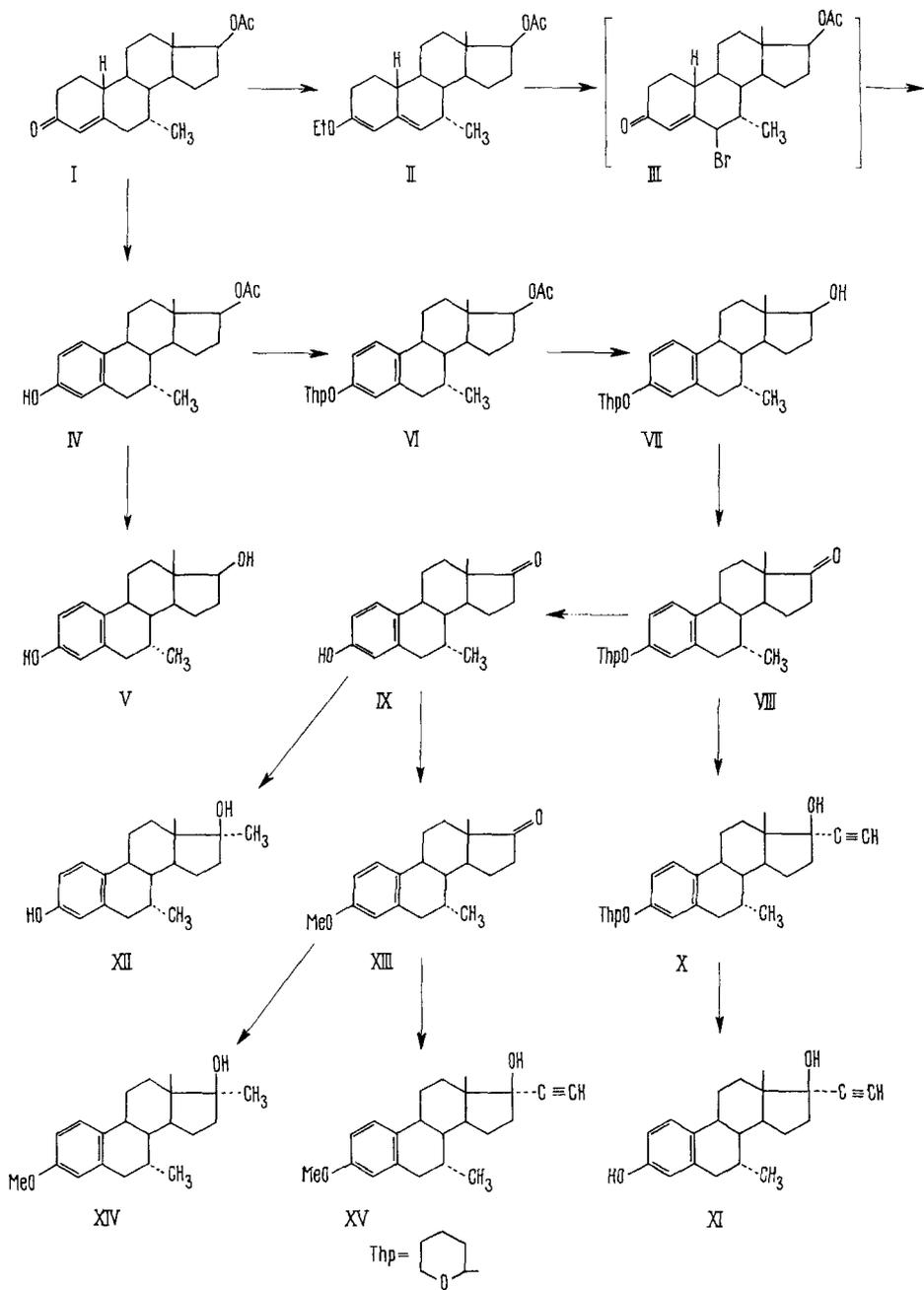
<sup>2)</sup> Zur Synthese von 7-Methylsteroiden im allgemeinen vgl. u. a. [4].

<sup>3)</sup> Vor kurzem wurde in einem franz. Patent [7] das 8 $\beta$ -Methylöstradiol mit der entsprechenden unsubstituierten Verbindung verglichen und wirksamer befunden.

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

<sup>5)</sup> Zur Methode vgl. [10].

## Schema



*Biologische Wirkungen<sup>a)</sup>*

Verbindung	Appl.- art	Wirkung auf Vagina ALLEN-DOISY-Test	Wirkung auf Uterus BÜLBRING-BURN-Test	Antigonadotrope Wirkung Parabiose nach BUNSTER & MEYER [13]	Antioviulator. Wirkung nach EVERETT [14] (modifiziert)
	An- zahl Tiere	ED 75% <sup>b)</sup> Wir- kungs- quotient mg/kg	An- zahl Tiere	An- zahl Tiere	An- zahl Tiere
V Östradiol	s. c. 40	0,0008 0,003	ED 90 bis 100% <sup>c)</sup> 0,0008 0,0003	25 30	30 30
IX Östron	s. c. 30	0,003 0,012	0,0015 0,003	40 30	30 25
IX Äthinylöstradiol	p. o. 20	0,1 0,09	0,012 0,003	30 40	25 30
XI Äthinylöstradiol	p. o. 20	0,03 0,09	0,001 0,001	30 40	25 30
XV Mestranol	p. o. 25	0,015 0,09	0,0014 0,003	25 35	25 20

a) Über die hier angewendeten Untersuchungsmethoden ist von DESAULLES & KRÄHENBÜHL [12] berichtet worden.

b) Dosis, die eine Keratinisation der Vagina bei 75% der Tiere bewirkt.

c) Dosis, die eine Zunahme des Uterusgewichtes von 90 bis 100% der Kontrollwerte bewirkt.

d) Dosis, die eine Abnahme des Ovargewichtes von 75% der Kontrollwerte bewirkt.

e) Dosis, die eine Hemmung der Ovulation bei 75% der Tiere bewirkt.

gruppe von IV durch Umsetzen mit Dihydropyran geschützt, der rohe Tetrahydropyranyläther VI zu VII verseift und in diesem die Hydroxygruppe in Stellung 17 mit Chrom(VI)-oxid zur Ketogruppe oxydiert. Die anschliessende saure Hydrolyse lieferte das gewünschte 7 $\alpha$ -Methylöstron IX, dessen IR-, UV- und NMR.-Spektren mit der postulierten Struktur im Einklang stehen.

Die Verbindung VIII wurde andererseits in 17-Stellung zu X äthinyliert und der rohe Tetrahydropyranyläther X ebenfalls sauer hydrolysiert, wobei das 7 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -äthynyl-östradiol (XI) anfiel. Dessen 3-Monomethyläther XV konnte aus IX über XIII analog erhalten werden. Die Umsetzung des 7 $\alpha$ -Methylöstrons IX und dessen 3-Methyläthers XIII mit Methylmagnesiumbromid lieferte schliesslich die 17 $\alpha$ -Methyl-Verbindungen XII bzw. XIV.

In der Tabelle werden die neuen Verbindungen V, IX, XI und XV bezüglich ihrer biologischen Wirkung mit den entsprechenden, in Stellung 7 unsubstituierten Verbindungen verglichen. Wie daraus ersichtlich ist, sind die Verbindungen V und IX nach parenteraler Applikation dem Östradiol bzw. Östron bezüglich Wirkung auf Vagina und Uterus wie auch bezüglich Hemmung der gonadotropen Funktion und Ovulation überlegen, wobei sich IX durch eine besonders starke Hemmung der gonadotropen Funktion auszeichnet.

Nach oraler Verabreichung ist IX mit Äthynylöstradiol bezüglich der östrogenen Wirkung auf die Vagina und der Ovulationshemmung vergleichbar; bezüglich der Wirkung auf den Uterus ist IX schwächer als das Vergleichspräparat, übertrifft jedoch dieses hinsichtlich Hemmung der gonadotropen Funktion. Bei XI sind nach peroraler Anwendung ausser der uterotropen Wirkung alle anderen Wirkungen stärker ausgeprägt als beim Äthynylöstradiol. Auch XV erweist sich im allgemeinen als stärker wirksam als Mestranol (Äthynylöstradiol-3-methyläther).

Einführung einer 7 $\alpha$ -Methylgruppe in die Molekel von Östradiol, Östron, Äthynyl-östradiol und Äthynylöstradiol-3-methyläther verstärkt somit die östrogene Wirkung, besonders diejenige auf die Vagina, und erhöht die antigonadotropen und antiovulatorischen Wirkungsqualitäten.

#### Experimenteller Teil<sup>6)</sup>

3-Äthoxy-7 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{3,5}$ -19-norandrostadien (II): 3,00 g 3-Oxo-7 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{4}$ -19-norandrostens (I) wurden in einem Gemisch von 25 ml abs. Dioxan, 5 ml Orthoameisensäure-äthylester und 0,25 ml abs. Äthanol gelöst, mit 1,2 ml einer Lösung von 0,25 ml konz. Schwefelsäure in 5 ml Dioxan versetzt und 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dem Gemisch setzte man 5 ml Pyridin zu, dampfte im Hochvakuum bei ca. 35° Badtemperatur die flüchtigen Anteile ab, nahm den Rückstand in Äther auf, wusch die Lösung mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser, trocknete und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein und trocknete den Rückstand 3 Std. im Hochvakuum. Das Rohprodukt (3,43 g gelblicher Lack) wurde in Petroläther gelöst und an der 15fachen Gewichtsmenge Aluminiumoxid (neutral, Akt. II) chromatographiert. Die mit Petroläther eluierte Substanz (2,379 g) kristallisierte beim

<sup>6)</sup> Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, in Methylenchlorid 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 Multiplett. In Klammern ist die wahrscheinlichste Zuordnung angegeben. Zur Chromatographie wurde Kieselgel «DAVISON» 200–325 Mesh, enthaltend 15% Wasser, verwendet.

Bespritzen mit Äther und lieferte nach dreimaligem Umlösen aus Äther/Äthanol 1,00 g Enoläther II vom Smp. 118°–119°. Die Mutterlaugen enthielten ein Gemisch von I und II, das unter den oben angegebenen Reaktionsbedingungen nachbehandelt wurde, wobei nach Chromatographie und Kristallisation weitere 728 mg reinen Enoläthers II gewonnen werden konnten. IR.-Spektrum (in Nujol): Banden u. a. bei 5,75, 6,03, 6,18, 7,25, 7,32, 7,98, 8,25, 8,40, 9,58, 9,77, 11,00, 11,62 und 12,48  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 245$  nm ( $\epsilon = 20200$ ).  $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,389$ ).

$C_{23}H_{34}O_3$  (358,50) Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,24 H 9,27%

*3-Hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (IV).* – a) Aus II über das Bromketon III: 3,5 g rohes II wurden in 120 ml Aceton gelöst, unter Eiskühlung mit einer Lösung von 2,08 g Natriumacetat in 16 ml Wasser, anschließend mit 2,96 g N-Bromsuccinimid und 2,30 ml Eisessig versetzt und 100 Min. bei 0° gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von 3,50 g Kaliumjodid und 4,6 g Natriumthiosulfat in je 20 ml Wasser extrahierte man das Gemisch dreimal mit je 300 ml Äther, wusch die Extrakte mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (ca. 4,0 g rohes Bromketon III) wurde in 60 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 1,60 ml konz. Salzsäure 40 Min. bei 35° und 3 Std. bei Raumtemperatur stengelassen. Die Aufarbeitung lieferte 3,20 g eines braunen amorphen Rohproduktes, das in Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch gelöst und an 80 g Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit gleichem Lösungsmittelgemisch und mit reinem Benzol eluierte man 1,83 g dünn-schichtchromatographisch reines Monoacetat IV, vom Smp. 133–136°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,78, 5,79, 6,20, 6,32, 6,66, 9,60, 9,75, 10,57, 10,77 und 12,33  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 282, 287$  nm ( $\epsilon = 2500, 2300$ ).  $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,621$ ).

$C_{21}H_{28}O_3$  (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. 76,54 H 8,63%

Mit Benzol-Essigester(9:1)-Gemisch konnten neben 95 mg eines Gemisches 425 mg des unten beschriebenen Diols V eluiert werden.

b) *Durch direkte Dehydrierung von I:* 500 mg I und 1,00 g Dicyano-dichlor-benzochinon wurden in 50 ml abs. Dioxan gelöst und 18 Std. unter Stickstoff am Rückflusskühler gekocht. Das Gemisch dampfte man anschließend im Wasserstrahlvakuum ein, rieb den Rückstand mit 15 ml Benzol an, filtrierte von Ungelöstem ab, wiederholte denselben Vorgang zweimal, versetzte die vereinigten Filtrate mit 20 ml Petroläther, filtrierte erneut vom ausgefallenen Niederschlag ab und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand (417 mg) wurde in Benzol gelöst und an 25 g Silicagel chromatographiert. Die mit Benzol-Essigester-(95:5), -(9:1) und -(4:1) eluierten Fraktionen (220 mg) enthielten nach Dünnschichtchromatogramm (Lösungsmittelsystem: Benzol-Essigester-4:1) weitgehend reines IV und wurden ohne Reinigung in den nachfolgenden Umsetzungen verwendet.

*3,17-Dihydroxy-7 $\alpha$ -methyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (V):* Eine Lösung von 296 mg rohem IV (hergestellt aus 303 mg II nach Verfahren a)) in 5 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 350 mg Kaliumcarbonat in 1,5 ml Wasser versetzt, 5 Min. auf ca. 70° erwärmt und 20 Std. bei Raumtemperatur stengelassen. Das Gemisch dampfte man im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den Rückstand in Wasser und Äther auf, wusch die ätherische Schicht mit Wasser nach, trocknete und dampfte sie im Vakuum ein. Die 243 mg Rohprodukt lieferten durch Chromatographie an der 60fachen Gewichtsmenge Silicagel neben 56 mg leicht verunreinigtem Ausgangsprodukt IV (eluiert mit Benzol-Essigester-(95:5)) 126 mg reines Diol V (eluiert mit Benzol-Essigester-(9:1)). Aus Äther Kristalle vom Smp. 118–120° mit einer Molekel Kristall-Lösungsmittel. Zur Analyse gelangte eine im Vakuum geschmolzene Probe. IR.-Spektrum (in KBr): Banden u. a. bei 6,18, 6,28, 6,63, 7,95, 10,55, 10,76, 11,20, 11,65, 12,30 und 12,68  $\mu$ . UV.-Spektrum: a) neutral:  $\lambda_{max}$  220, 282, 286 nm ( $\epsilon = 8900, 2600, 2400$ ); b) basisch (+1 Tr. 0,05N KOH):  $\lambda_{max}$  242, 300 nm ( $\epsilon = 8600, 2700$ ).  $[\alpha]_D^{20} = +68^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,480$  in Äthanol).

$C_{16}H_{26}O_2$  (286,40) Ber. C 79,68 H 9,15 Gef. C 79,75 H 9,25%

*3-Tetrahydropyranoxy-7 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (VI):* 350 mg IV, gelöst in 2 ml abs. Tetrahydrofuran und 2 ml Dihydropyran, wurden mit 0,1 ml<sup>7)</sup> Phosphoroxychlorid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 Min. gab man erneut 0,2 ml<sup>7)</sup> Phosphoroxy-

<sup>7)</sup> In einigen Ansätzen wurde nur  $\frac{1}{10}$  der angegebenen Menge Phosphoroxychlorid verwendet, wobei allerdings die Ausbeute etwas schlechter war.

chlorid zu, rührte weitere 10 Min., goss dann das Gemisch auf 15 ml ges. eiskalte Natriumhydrogencarbonat-Lösung, extrahierte mit Äther und arbeitete normal auf. Das anfallende zähe Öl (1,42 g) wurde in Petroläther gelöst und an der 50fachen Gewichtsmenge Aluminiumoxid (neutral, Akt. II) chromatographiert. Mit reinem Petroläther eluierte man insgesamt 673 mg amorpher Anteile, die verworfen wurden. Mit Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch folgten 432 mg Tetrahydropyranyläther VI, der nach Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Benzol-Essigester (95:5)) praktisch rein war. IR.-Spektrum<sup>8)</sup>: Banden u. a. bei 5,78, 6,23, 6,37, 6,71, 8,20, 9,00, 9,74, 9,85, 10,41 und 11,57  $\mu$ . Dieses Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

*3-Tetrahydropyranolyoxy-7 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (VII)*: 1,758 g VI wurden in 100 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 2,94 g Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser versetzt und 18 Std. unter Stickstoff am Rückflusskühler gekocht. Das abgekühlte Gemisch wurde auf 350 ml Wasser gegossen, das ausgefallene kristalline Rohprodukt abfiltriert, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und nach Zugabe von 0,1 ml Pyridin im Wasserstrahlvakuum eingedampft: 1,521 g rohes VII, nach Umlösen aus Äther Smp. 108–109°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,72, 6,19, 6,34, 6,66, 7,20, 8,12, 8,31, 8,45, 8,87, 9,06, 9,30, 9,65, 9,77, 10,33 und 11,50  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  277, 284 nm ( $\epsilon = 1600, 1500$ ).  $[\alpha]_D^{20} = +58^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,283$ ).

$C_{24}H_{34}O_3$  (370,51) Ber. C 77,80 H 9,25% Gef. C 77,74 H 9,02%

*3-Tetrahydropyranolyoxy-7 $\alpha$ -methyl-17-oxo- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (VIII)*: 690 mg VII wurden in 7,0 ml Aceton gelöst, auf 0° abgekühlt, unter starkem Rühren mit 0,56 ml 8N Chrom(VI)-oxid-Lösung in verd. Schwefelsäure [15] versetzt und 1 Min. bei 0° gerührt. Dann setzte man 1,40 g Natriumacetat zu, verdünnte mit Wasser und Äther, wusch die organische Phase nacheinander unter Kühlung mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, extrahierte die Waschwässer zusätzlich mit Äther nach, trocknete die vereinigten Extrakte und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (618 mg) lieferte nach Umlösen aus Methylenchlorid/Äther 297 mg VIII vom Smp. 153–155°. Zur Analyse gelangte eine zusätzlich zweimal umkristallisierte Probe vom Smp. 157°. Aus den Mutterlaugen erhielt man durch Chromatographie und anschließende Kristallisation weitere 191 mg reines VIII. IR.-Spektrum<sup>\*</sup>: Banden u. a. bei 5,75, 6,20, 6,34, 6,66, 7,20, 8,12, 8,32, 8,45, 8,88, 9,07, 9,30, 9,65, 9,78, 10,12, 10,34 und 11,50  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  277, 285 nm ( $\epsilon = 1900, 1700$ ).

$C_{24}H_{32}O_3$  (368,50) Ber. C 78,22 H 8,75% Gef. C 78,05 H 8,76%

*7 $\alpha$ -Methylöstron (IX)*: 385 mg VIII wurden in 8,0 ml 96-proz. Essigsäure und 4,0 ml Wasser suspendiert und unter Rühren 15 Min. auf 60° erwärmt. Die Substanz löste sich sehr langsam, und nach kurzer Zeit fiel das Reaktionsprodukt aus. Das Gemisch wurde auf Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid-Äther-(1:4) extrahiert, die organische Schicht mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand (293 mg) lieferte nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol 200 mg reines 7 $\alpha$ -Methylöstron (IX) vom Smp. 231–233°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,76, 5,75, 6,20, 6,31, 6,65, 9,31, 9,50, 10,65 und 12,25  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  280, 285 nm ( $\epsilon = 2200, 2000$ ). NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei  $\delta = 0,81$  und  $0,92$  ( $d$ ) ( $CH_3$  an C-7);  $0,91$  ( $s$ ) ( $18-CH_3$ ); zwischen  $6,50$  und  $7,30$  ( $m$ ) (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).  $[\alpha]_D^{20} = +149^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,186$ ).

$C_{19}H_{24}O_2$  (284,38) Ber. C 80,24 H 8,51% Gef. C 80,23 H 8,49%

*3,17 $\beta$ -Dihydroxy-7 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -äthynyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (XI)*: Zu einer gerührten Suspension von 1,00 g Lithiumacetylid-Äthylendiamin-Komplex<sup>9)</sup> in 4,0 ml abs. Toluol und 5,0 ml Dimethylsulfoxid wurden 550 mg VIII in fester Form zugegeben und mit 10 ml Dimethylsulfoxid nachgespült. Das rötlich gefärbte Gemisch rührte man 4 Std. bei Raumtemperatur, setzte dann nacheinander 2,0 g Ammoniumchlorid und 10 ml Wasser zu. Die übliche Aufarbeitung lieferte 579 mg Schaum, der in Benzol-Essigester-(95:5) gelöst und an Silicagel chromatographiert wurde. Die Umkristallisation der vereinigten Eluate (Lösungsmittel: Benzol-Essigester-(95:5)) aus Äther-Petroläther ergab 313 mg dünnschichtchromatographisch praktisch einheitliches X. IR.-Spek-

<sup>8)</sup> Die mit \* bezeichneten Spektren wurden auf einem INFRACORD-Spektrographen aufgenommen.

<sup>9)</sup> FOOTE, MINERAL COMPANY, Route 100, Exton, Penna (USA).

trum: Banden u. a. bei 2,73, 2,92, 6,20, 6,65, 7,19, 8,10, 8,30, 8,45, 8,87, 9,30, 9,63, 9,76, 10,33, 11,20 und 11,50  $\mu$ ; Smp. 115–120°.

300 mg dieser Verbindung wurden in einer Mischung von 6,0 ml 96-proz. Essigsäure und 3,0 ml Wasser suspendiert und bei 60° gerührt. Nach 5 Min. war die Substanz gelöst, und nach weiteren 10 Min. kühlte man ab, versetzte die Lösung mit Wasser, extrahierte mit Methylchlorid-Äther-(1:4), wusch die organische Schicht mit eiskalter verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand lieferte nach Kristallisation aus Äther-Petroläther 183 mg XI vom Smp. 122–123°. Zur Analyse gelangte ein bei 125° schmelzendes, mit ca.  $\frac{1}{2}$  Mol. Äther kristallisierendes Präparat, das im Vakuum geschmolzen und erst dann gewogen und verbrannt wurde. IR.-Spektrum\*: Banden u. a. bei 2,77, 3,04, 6,22, 6,35, 6,70, 9,07, 9,36, 9,68 und 10,75  $\mu$ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei  $\delta = 0,77$  und  $0,82 d$  ( $\text{CH}_3$  an C-7);  $0,82 (s)$  ( $18\text{-CH}_3$ );  $2,59 (s)$  (Acetylen-H an C-21); zwischen 6,50 und 7,40 ( $m$ ) (aromatische H an C-1, C-2 und C-4).  $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,600$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2$  (310,42) Ber. C 81,25 H 8,44% Gef. C 81,17 H 8,48%

*3,17 $\beta$ -Dihydroxy-7 $\alpha$ -17 $\alpha$ -dimethyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (XII)*: 200 mg IX wurden in 15 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 10 ml einer 3M-Methylmagnesiumchlorid-Lösung in Äther 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch kühlte man auf  $-10^\circ$  ab, tropfte vorsichtig 10 ml einer ges. Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser zu, verdünnte mit Äther und arbeitete wie üblich auf. Das beim Bespritzen mit Benzol kristallisierende Rohprodukt (220 mg) lieferte nach zweimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Äther das reine Diol XII (130 mg) vom Smp. 194–195°. IR.-Spektrum (in Nujol): Banden u. a. bei 2,91, 6,17, 6,30, 6,66, 7,75, 8,67, 9,60, 10,37, 10,75, 11,62, und 12,31  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  281, 287 nm ( $\epsilon = 1800, 1650$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (300,42) Ber. C 79,75 H 9,39% Gef. C 79,74 H 9,31%

*3-Methoxy-7 $\alpha$ -methyl-17-oxo- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (XIII)*: Zu einer auf ca.  $15^\circ$  abgekühlten Suspension von 2,50 g IX in 12 ml Methanol und 8,5 ml Methylchlorid wurde innert 30 Min. unter Rühren eine Lösung von 1,50 g Natriumhydroxid in 3,0 ml Wasser getropft. Die klare Lösung versetzte man innert 90 Min. mit 3,60 ml Dimethylsulfat, gab dann erneut nacheinander eine Lösung von 1,80 g Natriumhydroxyd in 4 ml Wasser und 3,0 ml Dimethylsulfat zu und rührte weitere 30 Min. bei Raumtemperatur. Dann wurde das Methylchlorid abdestilliert, das Gemisch mit Wasser verdünnt, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in Methylchlorid-Äther-(1:4) gelöst, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand (2,50 g) lieferte nach Umkristallisieren aus Methylchlorid-Methanol 2,295 g reines XIII vom Smp. 160–161°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,75, 6,62, 6,34, 6,65, 8,10, 8,30, 9,30, 9,48, 9,63, 9,95 und 11,80  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  220, 279, 286 nm ( $\epsilon = 8900, 2200, 2100$ ).  $[\alpha]_D^{20} = +144^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,477$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (298,41) Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,18 H 8,83%

*3-Methoxy-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimethyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (XIV)*: Eine aus 720 mg Magnesiumspänen und 2,50 ml Methyljodid in 5,0 ml Äther hergestellte Methylmagnesiumjodid-Lösung wurde mit 800 mg XIII, gelöst in 20 ml abs. Äther und 6 ml Tetrahydrofuran, versetzt, mit 70 ml Äther verdünnt und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach weiteren 15 Std. bei Raumtemperatur kühlte man die Mischung auf ca.  $5^\circ$  ab, tropfte vorsichtig unter Rühren und Köhlen 20 ml ges. Ammoniumchloridlösung zu, verdünnte mit Äther und Methylchlorid und arbeitete wie üblich auf. Nach Chromatographie des Rohproduktes an neutralem Aluminiumoxid (30fache Gewichtsmenge) wurden 416 mg dünnsschichtchromatographisch reines XIV erhalten, das nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Methanol unscharf bei  $72\text{--}76^\circ$  schmolz<sup>10)</sup>. IR.-Spektren: Banden u. a. bei 2,76, 6,21, 6,35, 6,66, 8,10, 9,20, 9,62, 10,40 und 10,75  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  220, 279, 287 nm ( $\epsilon = 8700, 2100, 2000$ ).  $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,234$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$  (314,45) Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C. 79,88 H 9,48%

*3-Methoxy-7 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -äthynyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (XV)*: Einer Lösung von 1,30 g Lithiumacetylid-Äthylendiamin-Komplex<sup>9)</sup> in 5,0 ml abs. Toluol und 6,0 ml Dimethylsulfoxid setzte man 650 mg XIII zu, wusch mit 10 ml Dimethylsulfoxid nach und rührte 24 Std.

<sup>10)</sup> Die Verbindung hält auch nach längerem Trocknen im Hochvakuum und sogar nach Schmelzen im Vakuum Spuren Lösungsmittel zurück.

unter Stickstoff bei Zimmertemperatur. Das Gemisch wurde darauf abgekühlt (ca. 5°), vorsichtig mit 2,5 g Ammoniumchlorid in 20 ml Wasser versetzt und mit Äther-Methylenchlorid extrahiert. Die Aufarbeitung und anschließende Kristallisation des Rohproduktes aus Methanol lieferte 650 mg Rohprodukt, das nach Dünnschichtchromatogramm neben XV noch wenig XIII enthielt und zwecks Trennung an der 40fachen Gewichtsmenge Aluminiumoxid (neutral, Akt. II) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen wurden Gemische der beiden Verbindungen und mit reinem Benzol das rohe XV eluiert, das nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 416 mg der reinen Verbindung vom Smp. 111–112° lieferte. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,77, 3,00, 6,20, 6,34, 6,65, 8,10, 9,62, 11,80 und 12,35  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  220, 279, 287 nm ( $\epsilon = 8800, 2100, 2000$ ).  $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,532$ ).

$C_{22}H_{28}O_2$  (324,44) Ber. C 81,44 H 8,70% Gef. C 81,47 H 8,85%

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

#### SUMMARY

The synthesis of the 7 $\alpha$ -methyl homologues of estrone, estradiol, 17 $\alpha$ -methyl- and 17 $\alpha$ -ethinyl-estradiol, and of the respective 3-methyl ethers is described. Their estrogenic activity is compared with that of the corresponding unmethylated compounds.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel  
Pharmazeutische Abteilung

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. KALVODA & G. ANNER, *Helv.* **50**, 269 (1967).
- [2] J. A. CAMPBELL & J. C. BABCOCK, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 4069 (1959).
- [3] J. A. CAMPBELL, S. C. LYSTER, G. W. DUNCAN & J. C. BABCOCK, *Steroids* **7**, 317 (1963).
- [4] R. E. BEYLER, A. E. OBERSTER, F. HOFFMANN & L. H. SARETT, *Abstr. pap. ACS-Meeting*, 13. Sept. 1959, S. 80; C. H. ROBINSON, O. GNOJ, W. CLARNEY, M. L. GILMORE und E. P. OLIVETO, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 408 (1959); J. A. ZDERIC, H. CARPIO & H. J. RINGOLD, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 432 (1959); U. KERB & R. WIECHERT, *Chem. Ber.* **96**, 2772 (1963).
- [5] J. IRIARTE & H. J. RINGOLD, *Tetrahedron* **3**, 28 (1958); D. D. EVANS, D. E. EVANS & R. W. J. WILLIAMS, *J. chem. Soc.* **1964**, 1184; J. ZACHOVÁ & K. SYHORA, *Coll. czech. chem. Commun.* **30**, 3207 (1965).
- [6] E. VELARDE, J. IRIARTE, H. J. RINGOLD & C. DJERASSI, *J. org. Chemistry* **24**, 311 (1959); SYNTEX, USP. 3080399 vom 5. 3. 1963.
- [7] ROUSSEL-UCLAF, BSM 2743 vom 24. 8. 1964.
- [8] P. WIELAND & G. ANNER, *Helv.* **50**, 289 (1967).
- [9] J. A. CAMPBELL & J. C. BABCOCK, D.B.P. 1182229 vom 26. 11. 1964.
- [10] R. GARDI & C. PEDRALI, *Steroids* **2**, 387 (1963).
- [11] D. BURN, D. N. KIRK & V. PETROV, *Proc. chem. Soc.* **1960**, 14.
- [12] P. A. DESAULLES & CH. KRÄHENBÜHL, *Acta endocrinol.* **47**, 444 (1964).
- [13] E. BUNSTER & R. K. MEYER, *Anat. Rec.* **57**, 339 (1933).
- [14] J. W. EVERETT, *Endocrinology* **59**, 580 (1956).
- [15] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* **1946**, 39.