

34. Synthese von 7 α -Methylöstron

Über Steroide, 210. Mitteilung¹⁾

von P. Wieland und G. Anner

(3. XII. 66)

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

In der vorangehenden Mitteilung [1] beschrieben wir die Herstellung einer Anzahl hochaktiver Verbindungen, die sich vom 7 α -Methylöstron (XI) ableiten. Die dort beschriebene Herstellung des Ausgangsstoffes erwies sich jedoch als wenig ergiebig, so dass wir einen neuen, in besserer Ausbeute verlaufenden Zugangsweg suchten, worüber im folgenden kurz berichtet werden soll.

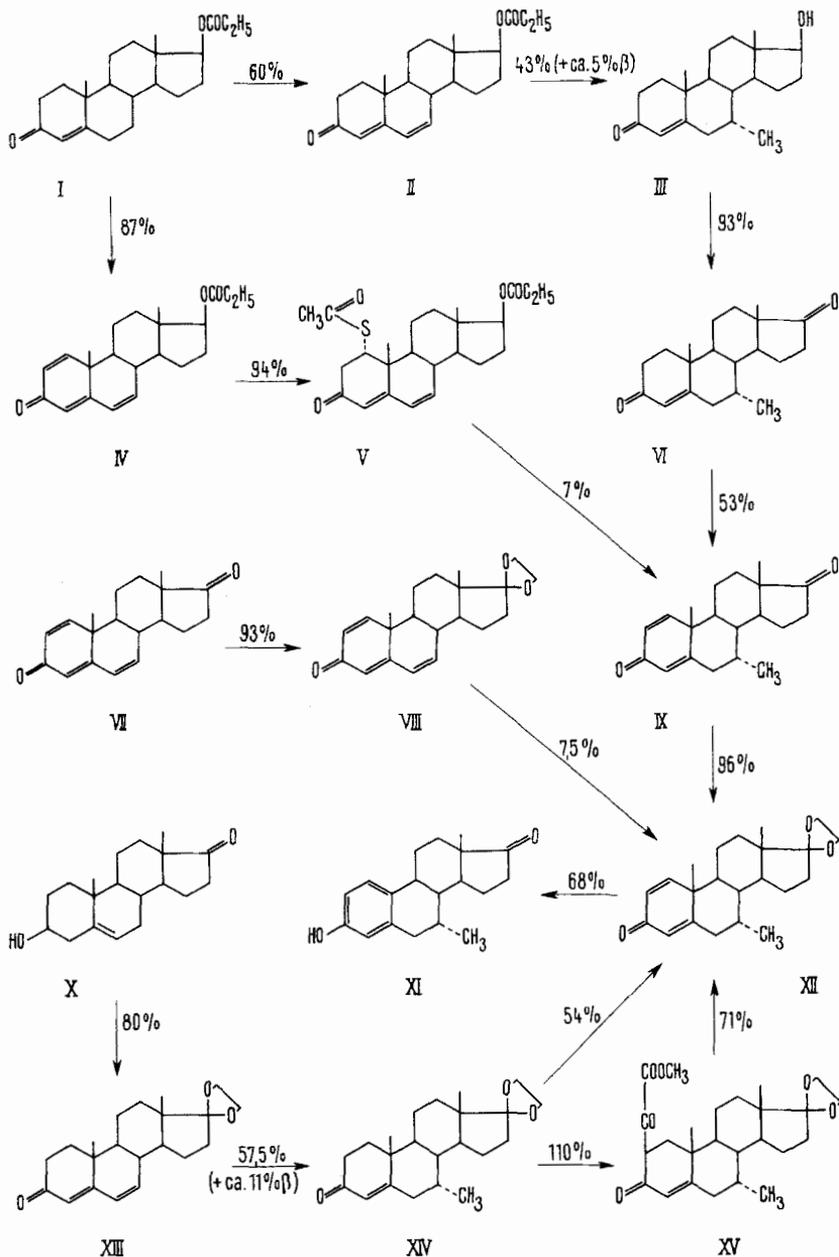
Als Ausgangsverbindung wählten wir zunächst das in 60-proz. Ausbeute aus O-Propionyltestosteron (I) zugängliche O-Propionyl-6-dehydro-testosteron (II) [2]²⁾. Dieses lieferte bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid neben 5% der 7 β -Methylverbindung [4] 43% 7 α -Methyltestosteron (III) [5]. Letzteres wurde zunächst in 17-Stellung zu VI [6] und dann in 1,2-Stellung zum 3,17-Dioxo-7 α -methyl- $\Delta^{1:4}$ -androstadien (IX) dehydriert. Das daraus hergestellte 17-Ketal XII lieferte bei der Aromatisierung nach dem Verfahren von DRYDEN *et al.* [7] mit Lithium und Diphenyl in Tetrahydrofuran und anschliessender Ketalspaltung 7 α -Methylöstron (XI) in 68-proz. Ausbeute. Die Gesamtausbeute ausgehend von O-Propionyltestosteron (I) betrug ca. 8,3%. Die hier angegebenen und auch alle folgenden Ausbeuten stellen *Gewichtsprozente* dar.

Ein attraktives Ausgangsmaterial schien uns das aus O-Propionyltestosteron (I) in 87-proz. Ausbeute erhältliche O-Propionyl-1,6-bisdehydro-testosteron (IV) [8]. In dieser Verbindung sind bereits die für die Einführung der 7 α -Methylgruppe notwendige 6,7-Doppelbindung wie auch die für die Aromatisierung erforderliche 1,2-Doppelbindung vorhanden. Da jedoch $\Delta^{1:4;6;9}$ -3-Oxo-Steroide Methylmagnesiumhalogenide bevorzugt in 1,2-Stellung anlagern [9], musste vor der Einführung der 7 α -Methylgruppe ein Schutz der 1,2-Doppelbindung angestrebt werden. Es ist bereits bekannt, dass $\Delta^{1:4;6;9}$ -3-Oxo-Steroide mit Thioessigsäure zu 1 α ,7 α -Bisacetylthio- $\Delta^{1:4}$ -3-oxo-Steroiden reagieren [10] [11]³⁾. Diese setzen sich jedoch in alkalischem Medium zu $\Delta^{1:4}$ -3-Oxo-7 α -mercapto-Steroiden um, so dass an Stelle der 1,2- die 6,7-Doppelbindung geschützt ist. Bei Verwendung eines nur geringen Überschusses an Thioessigsäure gelang uns jedoch die selektive Anlagerung in 1,2-Stellung beim O-Propionyl-1,6-bisdehydro-testosteron (IV), wobei 94% Thioacetat V erhalten wurde. Die Überführung in das Diketon IX durch Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid, nachfolgende Verseifung und Oxydation gelang jedoch nur in ca. 7-proz. Ausbeute. Dieser Weg zum Dienon XII, der Vorstufe zum 7 α -Methylöstron (XI), war somit dem vorher

¹⁾ 209. Mitteilung: [1].

²⁾ Die Dehydrierung wurde nach [3] durchgeführt.

³⁾ Eine Ausnahme bildet das $\Delta^{1:4;6;9}$ -Androstatrien-3,17-dion, wo das 1-Monoaddukt direkt kristallin aus der Reaktionslösung ausfällt [11].



beschriebenen unterlegen. Es wurde daher untersucht, ob sich über die Stufen VII [12] und VIII eine Ausbeuteverbesserung erzielen lasse.

Die Überführung von VIII in XII durch Anlagerung von Thioessigsäure an die 1,2-Doppelbindung von VIII und nachfolgende Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid lieferte jedoch XII in nur ca. 7,5-proz. Ausbeute.

In guter Ausbeute gelangten wir schliesslich auf folgendem Wege zum 7α -Methylostron (XI). Dehydro-iso-androsteron (X) wurde in sein 17-Ketal [13] übergeführt, an dessen Doppelbindung wir in Pyridinlösung Brom anlagerten. Bei der nachfolgenden Oxydation mit Chromtrioxid entstand unter Bromwasserstoffabspaltung das 3-Oxo- 6β -brom-17-äthylendioxy- Δ^4 -androsten, das in rohem Zustand einer zweiten Bromwasserstoffabspaltung mit Lithiumbromid und Lithiumcarbonat in Dimethylformamid unterworfen wurde, wobei das Dienon XIII bezogen auf Dehydro-iso-androsteron (X) in 80-proz. Ausbeute entstand. Bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid erhielten wir neben 11% der 7β -Methylverbindung das 3-Oxo- 7α -methyl-17-äthylendioxy- Δ^4 -androsten (XIV) in 57,5-proz. Ausbeute. Die Trennung der beiden Isomeren gelang durch wiederholte Chromatographie an Aluminiumoxid. Die Beobachtung, dass bei der Behandlung mit Kaliumcyanid in Alkohol bei Zimmertemperatur nur die 7β -Methylverbindung mit äquatorialer Lage der Methylgruppe reagiert, während das 7α -Isomere praktisch unverändert bleibt, vereinfachte die Auftrennung des Isomeren gemisches wesentlich. Das bekannte Verfahren [5], das in der Trennung des epimeren 7-Methylverbindungen durch selektive Dehydrierung des 7β -Isomeren mit Chloranil besteht, war in unserem Falle nicht anwendbar, da unter den Reaktionsbedingungen die Ketalgruppe in 17-Stellung gespalten wurde. Die Dehydrierung von XIV zu XII wurde zunächst mit Dichlor-dicyan-benzochinon versucht, wobei jedoch nur Ausbeuten um 50% erreicht wurden. Weit besser gelang sie durch Kondensation von XIV mit Oxalsäure-dimethylester zum Oxalylderivat XV, anschliessende Bromierung und Bromwasserstoffabspaltung. Dabei wurde das Dienon XII in über 75-proz. Ausbeute erhalten. Auf diesem Wege ist es somit möglich, das 7α -Methylostron (XI) aus dem billigen Dehydro-iso-androsteron (X) in einer Gesamtausbeute von ca. 24% zu erhalten.

Experimenteller Teil⁴⁾

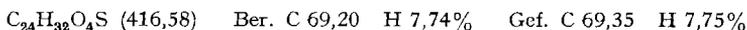
7 α -Methyltestosteron (III) und 7 β -Methyltestosteron. Zu einer Methylmagnesiumbromid-Lösung, hergestellt aus 40 g Magnesium und Methylbromid in 500 ml Äther gaben wir unter Kühlung mit Eis-Kochsalz zunächst 1 l Tetrahydrofuran und dann in anfangs ganz kleinen Portionen insgesamt 8 g Kupfer(I)-chlorid, wobei die Temperatur von 8° nicht überschritten wurde. Dann wurde innert 30 Min. unter starkem Rühren bei -7° eine Lösung von 47,3 g O-Propionyl-6-dehydro-testosteron (II) in 850 ml Tetrahydrofuran unter Nachspülen mit 150 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach einstündigem Rühren unter Kühlung mit Eis-Kochsalz versetzten wir nacheinander mit 500 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, 250 ml Wasser und 500 ml halbesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wurde mit Benzol nachextrahiert, worauf die organischen Lösungen zweimal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft wurden. Zur siedenden Lösung des Rückstandes in 500 ml Methanol gaben wir eine Lösung von 30 g Kaliumcarbonat in 125 ml Wasser. Nach 1½-stündigem Kochen im Stickstoffstrom wurde abkühlen gelassen, mit 25 ml Eisessig versetzt, im Vakuum stark eingeeengt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Lösungen wurden zweimal mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierten wir in Benzollösung an 1,5 kg Aluminiumoxid (Aktivität II) unter Verwendung von Fraktionen à 4 l. Aus den Fraktionen 3–20 erhielten wir durch Kristallisation aus Aceton 18,88 g *7 α -Methyltestosteron (III)* [5] vom Smp. 214–218°. Aus den Fraktionen 21–24 konnten weitere 960 mg III vom Smp. 206–211° gewonnen werden. Die Fraktionen 25–28 gaben ein Gemisch von Kristallen, nämlich Brocken und verfilzte Nadeln, die

⁴⁾ Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad bestimmt und korrigiert. Die IR.-Spektren wurden in Methylenchlorid, die UV.-Spektren in Feinsprit und die Drehungen in Chloroform als Lösungsmittel aufgenommen.

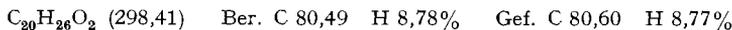
manuell voneinander getrennt wurden. Durch Kristallisation aus einem Methylenechlorid-Äther-Gemisch konnten aus den Brocken noch 640 mg III erhalten werden.

Die verfilzten Nadeln wurden mit 1,31 g gleicher Kristalle aus den Fraktionen 29–31 der Chromatographie vereint und aus einem Methylenechlorid-Äther-Pentan-Gemisch umgelöst, wobei wir 2,38 g 7 β -Methyltestosteron [4] vom Smp. 170,5–172,5° erhielten. Erneutes Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch erhöhte den Smp. auf 172–174,5°. $[\alpha]_D^{20} = +82^\circ$ ($c = 0,584$); $\epsilon_{245} = 16000$. Der in der Literatur [4] angegebene hohe Drehungswert von $[\alpha]_D = +112^\circ$ lässt vermuten, dass das dort beschriebene Präparat nicht frei von 7 α -Methyltestosteron (III) ist.

O-Propionyl-1 α -acetylthio-6-dehydro-testosteron (V). 10 g O-Propionyl-1,6-bisdehydro-testosteron (IV) [8] wurden mit einer 50 ml betragenden Mischung von 6,24 ml Thioessigsäure und Dioxan 21 $\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde zunächst im Wasserstrahlvakuum und dann im Hochvakuum eingedampft. Nach Zugabe von Äther erfolgte Kristallisation. Die Kristalle wurden mit kaltem Äther gewaschen, worauf wir 8,03 g der Acetylthio-Verbindung V vom Smp. 163,5–165° erhielten. Aus der Mutterlauge konnten weitere 1,36 g derselben Verbindung erhalten werden. Zur Analyse wurde aus Äther-Pentan umkristallisiert. Smp. 168–169°. $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ ($c = 0,529$); $\epsilon_{230} = 6000$, $\epsilon_{290} = 23200$; IR.-Spektrum: 5,78 μ (Propionat), 5,91 μ (Thioacetat), 6,01 μ , 6,18 μ und 6,32 μ (Δ^4 -3-Keton).



3,17-Dioxo-7 α -methyl- Δ^1 : Δ^4 -androstadien (IX). – a) *Aus 3,17-Dioxo-7 α -methyl- Δ^4 -androsten (VI)* [6]: Eine Mischung von 400 mg des Diketons VI (hergestellt in 93-proz. Ausbeute aus 7 α -Methyltestosteron (III) durch Oxidation [6]) und 800 mg Dichlor-dicyan-benzochinon in 40 ml Dioxan wurde 15 Std. im Stickstoffstrom gekocht. Nach Abkühlen wurde von Ungelöstem abgenutscht und mit Benzol nachgewaschen. Das Filtrat extrahierten wir mehrmals mit 1N Natronlauge, worauf mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft wurde. Durch Kristallisation des Rückstandes aus einem Methylenechlorid-Äther-Petroläther-Gemisch erhielten wir 213 mg des Diens IX vom Smp. 165,5–168,5°. Das analysenreine Präparat schmolz bei 166–167,5°. $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ ($c = 1,072$); $\epsilon_{245} = 15000$; IR.-Spektrum: 5,75 μ (Fünfring-Keton) und 6,00 μ + 6,15 μ + 6,22 μ (Δ^1 : Δ^4 -3-Keton).



b) *Aus O-Propionyl-1 α -acetylthio-6-dehydro-testosteron (V)*: In eine aus 4 g Magnesium und Methylbromid in 50 ml Äther bereitete Methylmagnesiumbromid-Lösung gaben wir unter Kühlung mit Eis-Kochsalz zunächst 100 ml Tetrahydrofuran und dann langsam 800 mg Kupfer(I)-chlorid. Bei einer -10° nicht überschreitenden Temperatur wurde nun innert 30 Min. unter gutem Rühren im Stickstoffstrom eine Lösung von 4,45 g O-Propionyl-1 α -acetylthio-6-dehydro-testosteron (V) in 85 ml Tetrahydrofuran zugetropft unter Nachwaschen mit 15 ml Tetrahydrofuran. Nach 45-minütigem Rühren bei derselben Temperatur wurde nacheinander mit 50 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, 25 ml Wasser und 50 ml halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Benzol extrahiert, worauf wir die vereinigten organischen Lösungen zweimal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung ausschüttelten, trockneten und im Vakuum eindampften. Zur siedenden Lösung des Rückstandes in 50 ml Methanol gaben wir eine Lösung von 3 g Kaliumcarbonat in 12,5 ml Wasser und kochten 1 $\frac{1}{4}$ Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss. Dann wurde auf verdünnte Kochsalzlösung gegossen und mit Methylenechlorid extrahiert. Den Rückstand der mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösung lösten wir in Benzol-Essigester-(9:1) und filtrierten diese Lösung durch 25 g Aluminiumoxid (Aktivität II) unter Nachwaschen mit 1 l desselben Lösungsmittelgemisches. Das nach Eindampfen des Filtrates erhaltene rohe 3-Oxo-7 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^1 : Δ^4 -androstadien wurde in 30 ml Pyridin zu einer gerührten Mischung von 4 g Chromtrioxid und 40 ml Pyridin gegeben. Nach Rühren über Nacht und Zugabe von verdünnter Kochsalzlösung wurde mit Benzol extrahiert, mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierten wir an 90 g Aluminiumoxid (Aktivität II). Aus den mit Benzol-Petroläther-(1:1) eluierten kristallinen Fraktionen wurden durch Umlösen aus einem Methylenechlorid-Äther-Pentan-Gemisch 320 mg Dien IX erhalten, das mit dem unter a) erhaltenen Präparat keine Smp.-Erniedrigung gab.

3-Oxo-17-äthylendioxy- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrien (VIII). Eine Mischung von 18,94 g 3,17-Dioxo- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrien (VII) [12], 1030 ml Benzol, 10,3 ml Äthylenglykol und 413 mg *p*-Toluolsulfosäure wurde $3\frac{3}{4}$ Std. am Wasserabscheider gekocht. Dann versetzten wir die abgekühlte Reaktionslösung mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierten die wässrige Phase erneut mit Benzol. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde aus einem Methylenchlorid-Äther-Pentan-Gemisch umkristallisiert, wobei wir 16,58 g Trienketal VIII vom Smp. 128–129,5° und 1,07 g vom Smp. 127–128,5° erhielten. Das analysenreine Präparat schmolz bei 129–130°. $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ ($c = 0,554$); $\epsilon_{224} = 13000$, $\epsilon_{257} = 10750$, $\epsilon_{303} = 14300$; IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 6,04 μ , Inflexion bei 6,11 μ , 6,21 μ und 6,30 μ .

$C_{21}H_{26}O_3$ (326,42) Ber. C 77,27 H 8,03% Gef. C 77,08 H 7,89%

3-Oxo-17-äthylendioxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien (XIII). Eine Mischung von 20 g Dehydro-isandrosteron (X), 400 mg *p*-Toluolsulfosäure, 1 l Benzol und 10 ml Äthylenglykol wurde unter starkem Rühren $3\frac{3}{4}$ Std. am Wasserabscheider gekocht. Darauf kühlen wir ab und versetzen unter Rühren mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die wässrige Lösung wurde noch einmal mit Benzol extrahiert, worauf wir die organischen Lösungen mit Wasser ausschüttelten, trockneten und im Vakuum eindampften. Durch Kristallisation des Rückstandes aus wenig Methanol bei tiefer Temperatur und Trocknen des Kristallisates bei 60° im Hochvakuum erhielten wir 19,7 g 3β -Hydroxy-17-äthylendioxy- Δ^6 -androst[13] vom Smp. 165–166°. Aus der Mutterlauge konnten weitere 1,3 g des Ketals gewonnen werden.

Einer unter Eiskühlung zubereiteten Lösung von 27 g der Anlagerungsverbindung von Brom an Pyridinhydrobromid in 200 ml absolutem Pyridin entnahmen wir zur Gehaltsbestimmung 2 ml und gossen sie unter Rühren in 40 ml Wasser. Die resultierende farblose Lösung wurde mit einer Lösung von 4 g Kaliumjodid in 20 ml Wasser versetzt und sofort und rasch mit 0,1N Natriumthiosulfat-Lösung titriert. Darauf wurden 20 g des Ketals in einer Menge der oben zubereiteten Pyridinlösung, die 5% Überschuss an Brom-Pyridinhydrobromid-Verbindung entsprach (im vorliegenden Falle 193 ml, mit 7 ml Pyridin zu 200 ml ergänzt), unter Rühren und Eiskühlung gelöst. Nach 3 Std. Rühren bei 0° gossen wir die Lösung unter Rühren in eine ca. 2 Std. vorher zubereitete eiskalte Mischung von 15 g Chromtrioxid und 150 ml absolutem Pyridin unter Nachspülen mit 50 ml Pyridin. Darauf wurde 3 Std. bei 0° und 17 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, anschliessend auf Wasser gegossen und dreimal mit Benzol extrahiert. Die organischen Lösungen extrahierten wir dreimal mit Wasser, trockneten sie und dampften im Vakuum bei einer Badtemperatur von 35° ein. Zum noch pyridinhaltigen Rückstand gaben wir 36 g Lithiumcarbonat und 360 ml einer 10-proz. Lösung von Lithiumbromid in Dimethylformamid. Nun wurde unter Rühren im Stickstoffstrom innert 20 Min. auf 100° (Aussentemperatur) erwärmt und dann noch $1\frac{3}{4}$ Std. bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen wurde vom unlöslichen Lithiumcarbonat durch eine G-3-Nutsche abgenutscht und mit Methylenchlorid nachgewaschen. Das mit Wasser verdünnte Filtrat extrahierten wir dreimal mit Methylenchlorid, worauf die organischen Lösungen zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft wurden. Zur Entfernung von verbliebenem Dimethylformamid wurde in Xylol gelöst und wieder im Vakuum eingedampft. Den braunen, kristallinen Rückstand filtrierten wir in Benzollösung durch 100 g Aluminiumoxid (Aktivität II) unter Nachwaschen mit 2 l Benzol. Durch Umlösen des Rückstandes des im Vakuum eingedampften Filtrates aus einem Methylenchlorid-Äther-Pentan-Gemisch wurden 13,51 g Dienon XIII vom Smp. 157–158° erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$ ($c = 0,603$); $\epsilon_{286} = 26200$; IR.-Spektrum: Charakteristische Banden bei 6,01 μ , 6,16 μ und 6,30 μ . Durch Kristallisation des Mutterlauge-nrückstandes aus Äther gewannen wir weitere 1,62 g XIII vom Smp. 154,5–156°.

$C_{21}H_{28}O_3$ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,20 H 8,68%

3-Oxo-7 α -methyl-17-äthylendioxy- Δ^4 -androsten (XIV). Zu einer GRIGNARD-Lösung aus 24 g Magnesium, 300 ml Äther und Methylbromid gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom und Kühlung mit Eis-Kochsalz 600 ml absolutes Tetrahydrofuran. Als die Temperatur wieder auf -10° gesunken war, wurden in anfangs ganz kleinen Portionen insgesamt 4,8 g Kupfer(I)-chlorid zugegeben, wobei wir bis zur nächsten Zugabe warteten, bis die Gasentwicklung aufgehört hatte und kein weiterer Temperaturanstieg mehr stattfand. Sobald die Temperatur wieder auf ca. -5° gefallen war, konnte die nächste Portion eingeführt werden. Vom Moment an, wo keine Gasentwicklung und Temperaturerhöhung mehr stattfand, konnte das restliche Kupfer(I)-chlorid auf

einmal zugegeben werden. Darauf liessen wir bei -10° bis -8° innert 30 Min. eine Lösung von 32 g 3-Oxo-17-äthylendioxy- Δ^4 -androstadien (XIII) in 480 ml absolutem Tetrahydrofuran zutropfen unter Nachspülen mit 120 ml Tetrahydrofuran. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 Std. bei -10° gerührt und dann nacheinander mit 300 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, 150 ml Wasser und 300 ml halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Darauf spülten wir den Kolbeninhalt mit Benzol in einen Scheidetrichter und schüttelten die wässrige Phase noch zweimal mit je 800 ml Benzol aus. Die organischen Lösungen wurden dreimal mit je 500 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand, gelöst in 80 ml Benzol und 320 ml Petroläther, chromatographierten wir an 960 g Aluminiumoxid (Aktivität II). Die Fraktionen 1–6 wurden erhalten mit je 1,3 l Benzol-Petroläther-(1:4), die Fraktionen 7–12 mit je 1,3 l Benzol-Petroläther-(1:1) und die Fraktionen 13–27 mit je 1,3 l Benzol. Diejenigen Fraktionen, welche nach Zugabe von Pentan und eventuell etwas Äther und Animpfen einen Anfangs-Smp. von über 100° und einen End-Smp. von nicht über 112° aufwiesen (im vorliegenden Falle die Fraktionen 4–12) wurden vereint und aus einem Äther-Pentan-Gemisch umkristallisiert. Dabei erhielten wir 13,81 g 3-Oxo-7 α -methyl-17-äthylendioxy- Δ^4 -androsten (XIV) vom Smp. 107 – 111° . Die reine Verbindung schmolz nach Umlösen aus einem Äther-Pentan-Gemisch und aus Methanol bei 112 – $112,5^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = +81^{\circ}$ ($c = 0,581$); $\epsilon_{243} = 16500$; IR.-Spektrum: u. a. Banden bei $6,01 \mu$ und $6,19 \mu$.

$C_{22}H_{32}O_3$ (344,48) Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,51 H 9,45%

Aus den Fraktionen 14–22 wurden durch Kristallisation aus einem Äther-Pentan-Gemisch 3,40 g 3-Oxo-7 β -methyl-17-äthylendioxy- Δ^4 -androsten vom Smp. $136,5$ – 140° gewonnen. Zur Analyse wurde aus einem Äther-Pentan-Gemisch und aus Methanol umkristallisiert. Smp. $140,5$ – 142° ; $[\alpha]_D^{20} = +52^{\circ}$ ($c = 0,664$); $\epsilon_{243} = 16800$; IR.-Spektrum: u. a. Banden bei $6,01 \mu$ mit Inflexion bei $5,97 \mu$ und $6,17 \mu$.

$C_{22}H_{32}O_3$ (344,48) Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,58 H 9,42%

Die oben erhaltenen Mutterlaugen wurden mit den Fraktionen 2, 3, 13 und 23–26 vereint (Eindampfrückstand ca. 9,1 g), worauf wir mit 400 ml Feinsprit und 4 g Kaliumcyanid versetzten und 42 Std. bei Zimmertemperatur rühren liessen. Darauf wurde mit 1 l 6-proz. Kochsalzlösung verdünnt und dreimal mit je 800 ml Benzol extrahiert. Die organischen Lösungen schüttelten wir zweimal mit je 1 l 6-proz. Kochsalzlösung aus, worauf sie getrocknet und im Vakuum eingedampft wurden. Der Rückstand (9,2 g), gelöst in 25 ml Benzol und 100 ml Petroläther, wurde an 270 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Mit 1,2 l Benzol-Petroläther-(1:4) wurden zunächst geringe Mengen nicht kristallisierbarer Öle eluiert. Aus den folgenden mit 1,6 l Benzol-Petroläther-(1:4), 2 l Benzol-Petroläther-(1:1) und 1,6 l Benzol eluierten Fraktionen erhielten wir durch Kristallisation aus einem Äther-Pentan-Gemisch weitere 4,56 g 3-Oxo-7 α -methyl-17-äthylendioxy- Δ^4 -androsten (XIV) vom Smp. 112 – 113° .

3-Oxo-7 α -methyl-17-äthylendioxy- Δ^4 -androst-2-oxaloesäure-methylester (XV). Zu einer Mischung von 20 ml Benzol, 2,6 g Oxaloesäure-dimethylester und 605 mg Natriummethylat, die 15 Min. gerührt worden war, gaben wir 3,44 g 3-Oxo-7 α -methyl-17-äthylendioxy- Δ^4 -androst-2-oxaloesäure-methylester (XIV). Nach 5stündigem Rühren bei 0° im Stickstoffstrom wurde die klare gelbe Lösung nach 18 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann versetzten wir mit 0,6 ml Eisessig, verdünnten mit Benzol und schüttelten dreimal mit verdünnter Kochsalzlösung aus. Die wässrigen Lösungen wurden noch zweimal mit Benzol nachextrahiert, worauf wir die organischen Lösungen trockneten und im Vakuum bei einer Badtemperatur von 40 – 45° eindampften. Zur Entfernung von überschüssigem Oxaloesäure-dimethylester wurde 1 Std. bei 45° im Hochvakuum getrocknet. Den grösstenteils kristallinen Rückstand (4,5 g) versetzten wir mit ca. 10 ml Methanol, verrieben mit einem Glasstab und kochten kurz auf, wobei jedoch nicht alles in Lösung ging. Dann liessen wir abkühlen und längere Zeit bei ca. -10° stehen. Nach Filtrieren und Waschen mit auf -5° abgekühltem Methanol erhielten wir 3,74 g des Oxaloesesters XV vom Smp. 129 – 131° (Erweichung ab ca. 122°). Zur Analyse wurde aus einem Äther-Pentan-Gemisch umkristallisiert. Smp. $131,5$ – 134° . $[\alpha]_D^{20} = +44^{\circ}$ ($c = 0,600$); $\epsilon_{257} = 7400$, $\epsilon_{325} = 800$.

$C_{25}H_{34}O_6$ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,68 H 7,97%

Durch Chromatographie der Mutterlauge (570 mg) an 28 g Florisil und Umkristallisieren der mit Benzol-Essigester-(95:5) eluierten kristallinen Fraktionen aus Äther-Pentan erhielten wir noch 65 mg Ausgangsmaterial XIV vom Smp. 108 – 110° .

3-Oxo-7 α -methyl-17- Δ^1 : Δ^4 - Δ^1 : Δ^4 -androstadien (XII). – a) Aus 3-Oxo-7 α -methyl-17- Δ^1 : Δ^4 -androstadien-oxaloesäure-methylester (XV): 3,73 g Oxaloester XV wurden in der Siedehitze in 90 ml Methanol gelöst, worauf man zur abgekühlten Lösung unter Rühren 18 g trockenes Kaliumacetat gab. Unter Kühlung mit Eis-Kochsalz und Rühren wurden darauf 32,5 ml einer 0,54-N-Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff inert 25 Min. zugegeben. Zum Schluss war die anfänglich gelbe Reaktionslösung farblos. Dann liessen wir noch 4 $\frac{1}{2}$ Std. weiter rühren unter langsamem Ansteigenlassen der Innentemperatur auf –5°. Die Lösung wurde mit 250 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 300 ml Benzol extrahiert, worauf wir die organischen Lösungen mit 300 ml 2-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit je 250 ml Wasser ausschüttelten, trockneten und bei einer Badtemperatur von 30° im Vakuum eindampften. Das verbliebene Öl wurde in 80 ml Dimethylformamid gelöst und unter Rühren im Stickstoffstrom mit 4 g Lithiumcarbonat und 4 g trockenem Lithiumbromid versetzt. Nach 10stündigem Rühren im Stickstoffstrom bei einer Ölbadtemperatur von 120° und Abkühlen nutschten wir vom Lithiumcarbonat ab und spülten mit Methylenchlorid und Wasser nach. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, worauf wir die organischen Lösungen zweimal mit Wasser ausschüttelten, trockneten und im Vakuum eindampften. Zur Entfernung von verbliebenem Dimethylformamid wurde in Xylol gelöst, wieder im Vakuum eingedampft und diese Operation noch einmal mit Benzol wiederholt. Den Rückstand filtrierten wir in Benzollösung durch 40 g Aluminiumoxid (Aktivität II) unter Nachwaschen mit 2 l Benzol. Durch Umlösen des Rückstandes des im Vakuum eingedampften Filtrates aus einem Äther-Pentan-Gemisch wurden 2,575 g Dienon XII vom Smp. 167–168° erhalten. Zur Analyse wurde aus einem Methylenchlorid-Äther-Pentan-Gemisch umkristallisiert. Smp. 167,5–169°. $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$ ($c = 0,502$); $n_{20}^{20} = 15700$; IR.-Spektrum: Charakteristische Banden bei 6,01 μ , 6,15 μ und 6,22 μ .

$C_{22}H_{30}O_3$ (342,46) Ber. C 77,15 H 8,83% Gef. C 77,06 H 8,86%

Bei der Chromatographie des Mutterlaugen-Rückstandes (380 mg) an 10 g Aluminiumoxid (Aktivität II) wurde durch Elution mit 160 ml Benzol-Petroläther-(1:1) und 80 ml Benzol ein Produkt erhalten, das nach Umkristallisation aus Äther-Petroläther weitere 85 mg XII vom Smp. 157,5–163,5° ergab.

b) Aus 3-Oxo-7 α -methyl-17- Δ^1 : Δ^4 -androstadien (XIV): Eine Mischung von 2 g Keton XIV, 4 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon und 200 ml Dioxan wurde 15 Std. im Stickstoffstrom gekocht. Darauf liessen wir abkühlen, nutschten vom Ungelösten ab und spülten mit Benzol nach. Das Filtrat wurde auf 300 ml 1N-Natronlauge gegossen, worauf wir mehrmals mit Benzol extrahierten und die organische Phase mit 1N-Natronlauge und kochsalzhaltigem Wasser ausschüttelten, trockneten und im Vakuum eindampften. Bei der Chromatographie des Rückstandes an 60 g Aluminiumoxid (Aktivität II) konnten aus den mit Benzol-Petroläther-(1:1) eluierten Fraktionen durch Kristallisation aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch 1,08 g Dienon XII vom Smp. 163,5–166,5° erhalten werden. Sein IR.-Spektrum war mit demjenigen des gemäss a) erhaltenen Dienons XII identisch.

c) Aus 3,17-Dioxo-7 α -methyl- Δ^1 : Δ^4 -androstadien (IX): Eine Lösung von 1,1 g Diketon IX und 24 mg *p*-Toluolsulfosäure in 60 ml Benzol und 0,6 ml Äthylenglykol wurde 4 Std. unter Verwendung eines Wasserabscheiders gekocht. Nach Abkühlen und Zugabe von 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde die wässrige Phase noch einmal mit Benzol ausgeschüttelt, worauf wir die organischen Lösungen trockneten und im Vakuum eindampften. Durch Kristallisation aus Äther erhielten wir 1,06 g Dienon XII vom Smp. 164–166°, dessen IR.-Spektrum mit demjenigen des unter a) erhaltenen Präparats übereinstimmte.

d) Aus 3-Oxo-17- Δ^1 : Δ^4 -androstadien (VIII): 2,6 g Ketal VIII liessen wir mit 13 ml einer Dioxanlösung, die 1,82 g Thioessigsäure enthielt, 19 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft und im Hochvakuum entgast. Die Reinigung des rohen 1 α -Acetylthio-3-oxo-17- Δ^1 : Δ^4 -androstadiens erfolgte durch Chromatographie an 120 g Kieselgel, wobei die guten Fraktionen mit Benzol-Chloroform-(4:1) und -(1:1)-Gemischen eluiert wurden. Wir erhielten insgesamt 3,09 g.

Zu einer Methylmagnesiumbromidlösung, bereitet aus 2,8 g Magnesium, Methylbromid und 35 ml Äther, gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom 68 ml Tetrahydrofuran und dann langsam und unter Kühlung eine Lösung von 3,09 g des oben erhaltenen rohen 1-Acetylthio-3-oxo-17- Δ^1 : Δ^4 -androstadiens und 170 mg Kupferacetat in 41 ml Tetrahydrofuran unter

Nachwaschen mit 29 ml Tetrahydrofuran. Wir liessen unter Kühlung weitere 20 Min. rühren und zersetzten dann mit 30 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, 15 ml Wasser und 30 ml halb-gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Nach mehrmaligem Ausschüteln mit Benzol wurden die vereinigten organischen Lösungen zweimal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Chromatographie des Rückstandes an 70 g Aluminiumoxid (Aktivität II) wurden aus den mit Benzol eluierten kristallinen Fraktionen durch Umlösen aus einem Äther-Pentan-Gemisch 196 mg Dienon XII erhalten, die mit dem gemäss c) erhaltenen keine Smp.-Erniedrigung gaben. Auch die IR.-Spektren waren identisch.

7 α -Methylöstron (XI). Zu 12 g Diphenyl und 120 ml absolutem Tetrahydrofuran gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom 600 mg Li-Draht in ca. 1 bis 1,5 cm langen, gekerbten Stücken. Nach ca. 10 Min. trat Blaufärbung auf und nach 1 Std. war kein Lithium mehr sichtbar. Die Reaktionsmischung hatte sich dabei von 20° auf 27° erwärmt. Nun versetzten wir mit 3,6 ml Diphenylmethan und 6,23 g Dienon XII unter Nachspülen mit 36 ml Tetrahydrofuran und kochten 1 Std. unter Rühren im Stickstoffstrom. Dann wurde die tiefblaue Lösung mit Eis-Methanol abgekühlt und mit 6 g Ammoniumchlorid versetzt. Nach Entfärbung liessen wir vorsichtig 125 ml Wasser zutropfen und extrahierten dreimal mit Benzol. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde mit einer Lösung von 746 mg *p*-Toluolsulfosäure in 290 ml Aceton 20 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann versetzten wir mit 1,6 l 6-proz. Kochsalzlösung und extrahierten dreimal mit 300–400 ml Benzol. Die organischen Lösungen wurden zweimal mit je 700 ml 6-proz. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther aufgeköcht, worauf auf ca. 40 ml eingeengt und längere Zeit bei –10° stehengelassen wurde. Dann wurde abgenutscht und mit auf –5° bis –10° abgekühltem Äther und anschliessend mit einem ebenso kalten Äther-Pentan-(15:85)-Gemisch gewaschen. Dabei erhielten wir 3,98 g *7 α -Methylöstron (XI)* [1] vom Smp. 235–238°. Die Mutterlauge wurde an 180 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Mit 2 l Benzol-Petroläther-(1:4) eluierten wir das Diphenyl und Diphenylmethan. Dann wurde mit Benzol (2,6 l) und schliesslich mit Benzol-Essigester-(9:1) (4 l) eluiert. In den letzten 2,6 l befand sich *7 α -Methylöstron (XI)*, von dem wir nach Umlösen aus Methylchlorid-Äther-Gemisch weitere 260 mg erhielten.

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien von den Herren Dres. W. PADOWETZ, R. F. ZÜRCHER und H. HÜRZELER ausgeführt.

SUMMARY

Various ways of converting testosterone and dehydroisoandrosterone into *7 α -methylöstrone* are described. The best method starts from dehydroisoandrosterone and gives *7 α -methylöstrone* in a total yield of about 24% by weight.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. KALVODA, CH. KRÄHENBÜHL, P. A. DESAULLES & G. ANNER, *Helv.* 50, 281 (1967).
- [2] L. RUZICKA & W. BOSSHARD, *Helv.* 20, 328 (1937).
- [3] E. J. AGNELLO & G. D. LAUBACH, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 4293 (1960).
- [4] J. A. ZDERIC, H. CARPIO & H. J. RINGOLD, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 432 (1959).
- [5] J. A. CAMPBELL & J. C. BABCOCK, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 4069 (1959).
- [6] J. A. CAMPBELL & J. C. BABCOCK, *D. B. P.* 1182229.
- [7] H. L. DRYDEN, G. M. WEBBER & J. J. WIECZOREK, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 742 (1964).
- [8] H. DANNENBERG & H. G. NEUMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 646, 148 (1961).
- [9] R. WIECHERT, U. KERB & K. KIESLICH, *Chem. Ber.* 96, 2765 (1963).
- [10] J. M. KRÄMER, K. BRÜCKNER, K. IRMSCHER & K. H. BORK, *Chem. Ber.* 96, 2803 (1963).
- [11] R. C. TWEIT & R. M. DODSON, *J. org. Chemistry* 24, 277 (1959).
- [12] C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. ROMO, ST. KAUFMANN & J. PATAKI, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 4534 (1950).
- [13] L. F. FIESER, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 1945 (1954).