

Beiträge zur WITTIG-Reaktion an Steroidketonen

VON KURT BARNIKOL-OETTLER, RUDOLF ZEPTER UND KARL HELLER

Mit 3 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Die Umsetzung einiger 6- und 17-Ketosteroide mit Triphenylmethylphosphoniumbromid und Lithiumphenyl bzw. Natriumamid wird beschrieben, wobei nicht zu olefinierende Carbonylgruppen durch Ketalisierung geschützt werden. Die 6-Ketosteroide der 5α -Reihe lassen sich mit guten Ausbeuten in die entsprechenden 6-Methylenverbindungen überführen. Dagegen wird die Olefinierung der Carbonylfunktion in 6-Stellung bei den 5β -H-Steroiden durch sterische Effekte erschwert.

Im Rahmen unserer Arbeiten über anabol wirksame Steroide haben wir die WITTIG-Reaktion auf einige 6- und 17-Ketosteroide angewandt, um durch Entfernung der Carbonylgruppe und Einführung der exocyclischen Doppelbindung die Polarität und damit möglicherweise die pharmakologische Wirkung der Verbindungen zu beeinflussen. Die Umsetzung von Steroidketonen mit Triphenylmethylenphosphoran wurde erstmals von F. SONDHEIMER und R. MECHOULAM¹⁾²⁾ an verschiedenen Steroidverbindungen ausgeführt. Auf diese Weise erhielten die Autoren 5α -Androstan-17-methylen- 3β -ol, Δ^5 -Androsten-17-methylen- 3β -ol, 5α -Androstan-3,17-dimethylen und Cholestan-3,6-dimethylen in Ausbeuten von 44–76%. Ferner wird die Darstellung von 6-Methylenverbindungen aus 6-Keto- 5α -H-Steroiden in zwei Beispielen der deutschen Auslegeschrift eines französischen Patentes³⁾ an Cholestan-6-methylen- 3β -ol-3-acetat und 5α -Androstan-6-methylen- 3β ,17 β -diol-3,17-dipropionat beschrieben. Bemerkenswert an dieser Patentschrift ist die ausdrückliche Betonung der Olefinierung von 5β -H-6-Ketosteroiden im allgemeinen Teil der Auslegeschrift, die experimentell nicht durch geeignete Beispiele belegt wird.

¹⁾ F. SONDHEIMER u. R. MECHOULAM, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5029 (1957).

²⁾ F. SONDHEIMER u. R. MECHOULAM, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3087 (1958).

³⁾ G. MÜLLER, DAS 1073 492 (1960). Verfahren zur Herstellung von 6-Methylensteroidverbindungen.

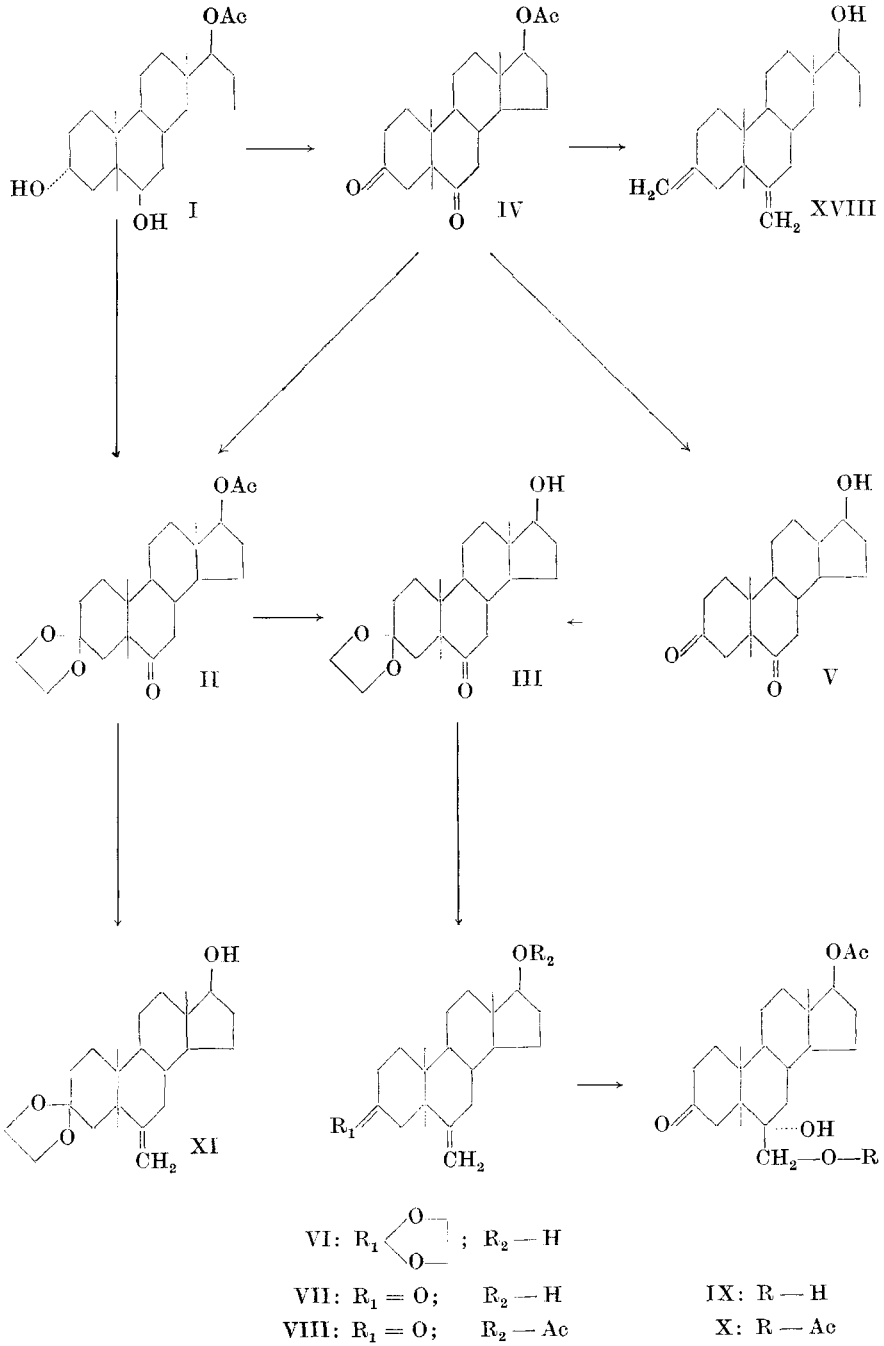


Abb. 1

Ausgehend von 5β -Androstan-3,6,17-triol-17-acetat (I) haben wir versucht, sowohl das 5β -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on (XI) als auch das 5α -Isomere dieser Verbindung (VII) darzustellen. Die Umwandlung von I in das für die Olefinierung geeignete 5β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal-17-acetat (II) bzw. 5α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal (III) wurde auf zwei Wegen (Abb. 1), die sich in der Einführung der Ketalgruppe als Schutz der 3-ständigen Carbonylfunktion unterscheiden, vorgenommen. Die selektive Oxydation der 3-Hydroxylgruppe von I mit N-Bromsuccinimid, Ketalisierung der gebildeten 3-Ketogruppe und nachfolgende Oxydation mit Chromsäureanhydrid in Pyridin ergab in bekannter Weise⁴⁾ 5β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal-17-acetat (II), das durch Behandlung mit Kaliumkarbonat in wäßrigem Methanol mit 88proz. Ausbeute in 5α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal (III) überführt wurde.

Eine kürzere Darstellungsmöglichkeit für II aus 5β -Androstan-3 α ,6 α ,17 β -triol-17-acetat (I) ist durch Oxydation von I mit Chromsäureanhydrid in 80proz. Essigsäure und anschließende selektive Ketalisierung des erhaltenen 3,6-Dions (IV) in 3-Stellung gegeben. Hierbei wurde eine von G. ROSENKRANZ, M. VELASCO und F. SONDHEIMER⁵⁾ am Beispiel des 5α -Androstan-3,6,17-trions beschriebene Ketalisierungsmethode angewandt und das 5β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal-17-acetat (II) in 80proz. Ausbeute aus IV erhalten. Geringe Mengen von Ausgangsprodukt wurden durch Umkristallisation entfernt.

Versuche, das 5α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal (III) über das 5α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion (V) darzustellen, waren weniger erfolgreich. Die selektive Ketalisierung von V, das aus IV durch Behandlung mit Kaliumkarbonat in wäßrig-methanolischer Lösung erhalten wurde, ergab unter gleichen Bedingungen ein Gemisch von 5α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal (III), Ausgangsprodukt (IV) und 3,6-Diketal. Diese Tatsache spricht für eine stärkere Hinderung der 6-Ketogruppe im Falle des 5β -Isomeren.

Die Olefinierung von 6- und 17-Ketosteroiden, die als weitere Funktionen Hydroxyl- bzw. Ketalgruppen bzw. Chlor im Molekül besitzen, wurde einerseits nach der von F. SONDHEIMER und R. MECHOULAM¹⁾ angegebenen Methode in absolut ätherischer Lösung mit Tetrahydrofuranzusatz und der 5fachen molaren Menge an Triphenylmethylphosphoniumbromid und Li-

4) S. SCHWARZ, W. POHNERT, A. STACHOWIAK u. D. ONKEN, *Experientia* **19**, 128 (1963).

5) G. ROSENKRANZ, M. VALESICO u. F. SONDHEIMER, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5024 (1954).

thiumpfenyl oder andererseits nach einer von G. WITTIG und Mitarbeiter⁶⁾ vorgeschlagenen Variante mit Triphenylmethylphosphoniumbromid und Natriumamid ausgeführt. Nach dieser Modifizierung wurde die Ylenbildung in flüssigem Ammoniak mit frisch hergestelltem Natriumamid und Triphenylmethylphosphoniumbromid vorgenommen, das Ammoniak im Argonstrom verdampft und durch Zugabe von absolutem Äther eine ätherische Ylenlösung hergestellt. Die Umsetzungen unserer Steroidketone mit dieser Ylenlösung ergaben die gleichen Ausbeuten an Methylenverbindungen wie nach dem üblichen Verfahren mit Lithiumpfenyl.

Die Natriumamidmethode besitzt den Vorteil, daß die Olefinierungsprodukte kein Diphenyl, welches durch die Lithiumpfenyllösung ins Reaktionsgemisch gelangt, enthalten und sich deshalb bei guten Ausbeuten ohne Säulenchromatographie reinigen lassen.

Die Olefinierung von 5α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal (III) (Abb. 1) ergab sowohl nach der metallorganischen als auch nach der Natriumamid-Methode das 5α -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on-3-äthylenketal (VI) in 76–80proz. Ausbeute. Die Ketalgruppierung blieb während der Umsetzung intakt und wurde danach in Aceton mit wenig 2 n Schwefelsäure abgespalten. Das 5α -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on (VII) wurde in Pyridin mit Acetanhydrid in das Acetat (VIII) überführt und die 6-ständige Methylengruppe zur Erhöhung der Polarität durch Osmiumtetroxydspaltung in eine Glykolgruppierung umgewandelt. Hierbei wurde nach einer Vorschrift von J. S. BARAN⁷⁾ gearbeitet, die eine besonders glatte Überführung der sich intermediär bildenden cyclischen Diester der Osmiumsäure in die entsprechenden cis-Glykole gestattet. Im Falle des 5α -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on-17-acetat (VIII) kann der Angriff des Spaltungsreagenzes auf die exocyclische Doppelbindung aus sterischen Gründen nur von der Rückseite des Moleküls erfolgen, so daß wir in Anbetracht des sterisch eindeutigen Reaktionsablaufes dieser Spaltung geneigt sind, dem erhaltenen vicinalen Diol die Konfiguration eines 5α -Androstan-5 β -hydroxymethylen-6 α ,17 β -diol-3-on-17-acetats (IX) zuzuordnen. Acetylierung von IX in Pyridin mit Acetanhydrid ergab schließlich 5α -Androstan-6 β -acetoxy-methylen-6 α ,17 β -diol-3-on-17-acetat (X).

Bei der Umsetzung von 5β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal-17-acetat (II) mit Triphenylmethylphosphoran (Abb. 1) wurden 70% der Ausgangsverbindung und nur 4% einer Methylenverbindung erhalten, die wir nach Aussagen des UR-Spektrums und des Dünnschichtchromatogramms als 5β -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on-3-äthylenketal (XI) an-

⁶⁾ G. WITTIG, H. EGGERS u. P. DUFFNER, Liebigs Ann. Chem. **619**, 10 (1958).

⁷⁾ J. S. BARAN J. org. Chemistry **25**, 257 (1960).

sprechen. Da uns bisher keine Olefinierung eines 6-Ketosteroids der 5β -Reihe aus der Literatur bekannt geworden ist, haben wir zwei weitere 6-Ketone dieser Reihe der WITTIG-Reaktion unterworfen, um die bei II gefundene schwere Olefinierbarkeit näher zu studieren. Hierzu wurden das 5β -Pregnan- 3α -ol-6,20-dion-20-äthylenketal (XII) bzw. 5β -Cholen- Δ^{23-24} ,24-diphenyl- 3α -ol-6-on (XIV), das durch Verseifung und selektive Oxydation mit Chromsäureanhydrid in Pyridin aus 5β -Cholen- Δ^{23-24} ,24-diphenyl-3,6(α)diol-3,6-diacetat erhalten wurde, mit ätherischer Triphenylmethylenphosphoranlösung in der üblichen Weise umgesetzt und 8 bzw. 18% der entsprechenden 6-Methylenverbindungen (XIII) und (XV) (Abb. 2) isoliert.

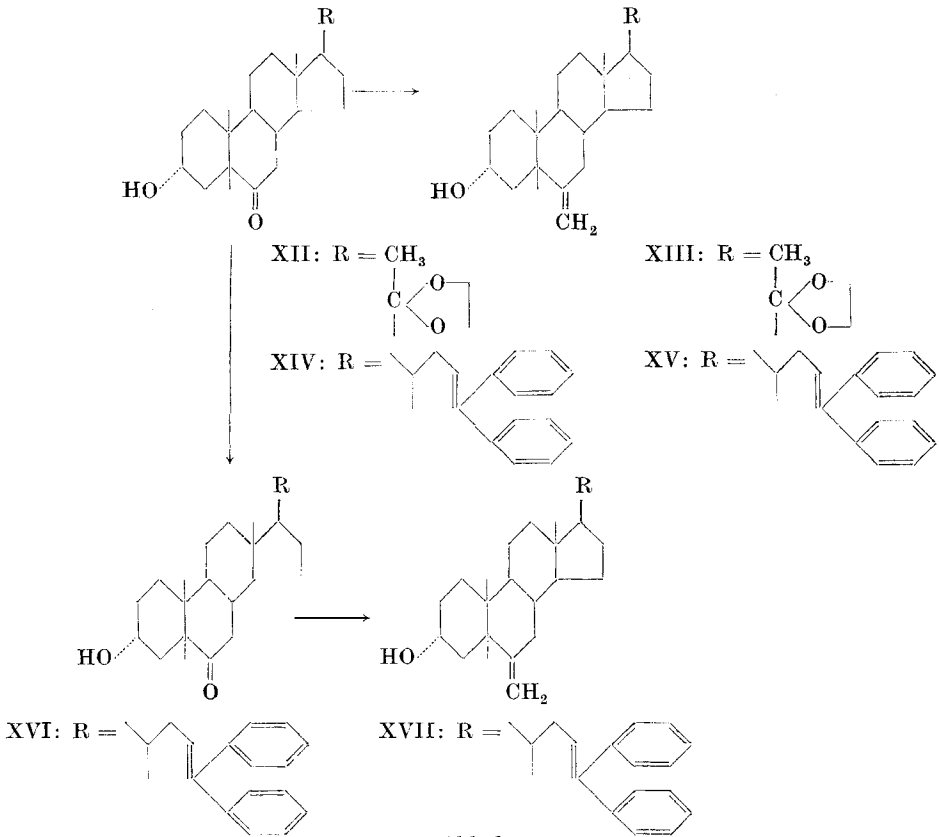


Abb. 2

In beiden Fällen konnten 72–75% des Ausgangsmaterials zurückgewonnen werden. Eine mögliche Umlagerung der umgesetzten 5β -H-Steroide in die 5α -Isomeren, die bei 6-Ketosteroiden im alkalischen Milieu leicht eintritt, kann durch das UR-Spektrum des 5β -Cholen- Δ^{23-24} ,24-diphenyl-6-methylen- 3α -ol (XV) ausgeschlossen werden, da die bei 1058 cm^{-1} liegende

C—OH-Schwingung nach A. R. H. COLE, R. N. JONES und K. DOBRINER⁸⁾ einer äquatorialen sekundären Hydroxylgruppe zuzuordnen ist und eine 3α -ständige Hydroxylgruppe nur in 5β -H Steroiden eine äquatoriale Konformation besitzt. Die Olefinierung von 5α -Cholen- Δ^{23-24} , 24-diphenyl- 3α -ol-6-on (XVI) (Abb. 2), das durch Umlagerung von XIV im alkalischen Medium erhalten wurde, lieferte 50% einer Methylenverbindung, die im Dünnschichtchromatogramm mit XV identisch ist, aber im UR-Spektrum die für axiale sekundäre Hydroxylgruppen in 3α -Stellung charakteristische C—OH-Schwingung bei 1008 cm^{-1} zeigt und damit als 5α -Cholen- Δ^{23-24} , 24-diphenyl-6-methylen- 3α -ol (XVII) zu bezeichnen ist.

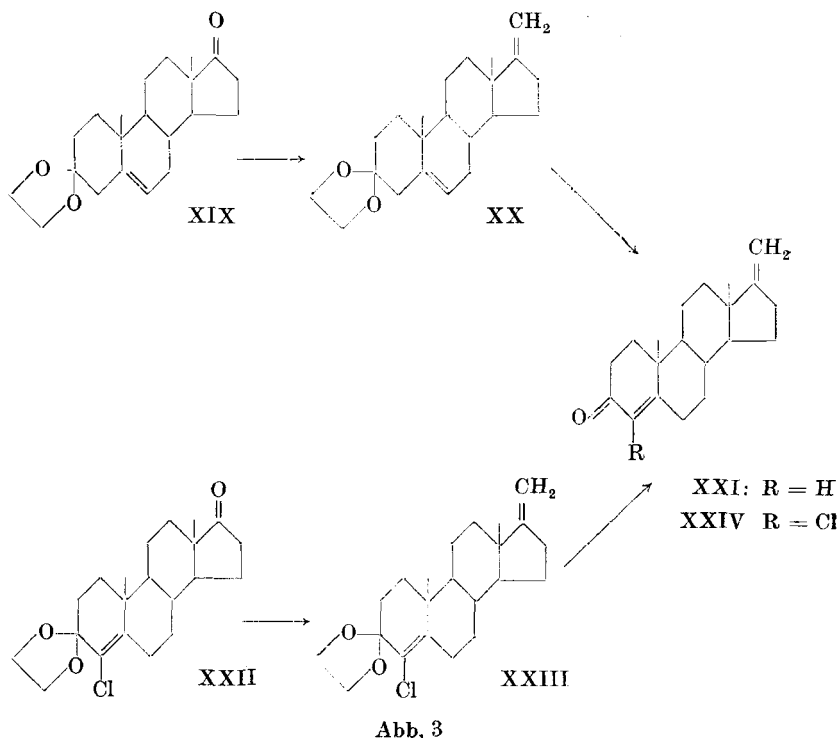
F. SONDHEIMER und R. MECHOULAM²⁾ gelang die Darstellung von 3,6-Dimethylencholestan aus Cholestan-3,6-dion mit 51proz. Ausbeute. Ein Versuch, ein 3,6-Dimethylensteroid der 5β -Reihe herzustellen, ergab im Falle des 5β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-17-acetat (IV) nach säulenchromatographischer Auftrennung des Reaktionsproduktes nur 9% 5β -Androstan-3,6-dimethylen-17 β -ol (XVIII) (Abb. 2) und ein öliges Substanzgemisch, in dessen UR-Spektrum neben Carbonyl-, Hydroxyl- und Acetatschwingungen die charakteristische Methylenbande bei 1655 cm^{-1} nachgewiesen werden konnte. Nach unseren bisherigen Erfahrungen über die Olefinierung von 3-Ketosteroiden und 6-Keto- 5β -H-Steroiden dürfte in der nichtkristallinen Fraktion 5β -Androstan-3-methylen-17 β -ol-6-on neben der Ausgangsverbindung (IV) bzw. 5β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion vorliegen. Die geringe Ausbeute an 3,6-Dimethylenverbindung (XVIII) läßt sich durch die schwere Olefinierbarkeit der Carbonylfunktion in 6-Stellung bei den 5β -H-Steroiden erklären.

Diese Ergebnisse lassen erkennen, daß sich die 6-Keto- 5α -H-Steroide leicht und in guten Ausbeuten mit Triphenylmethylenphosphoran zu 6-Methylensteroiden umsetzen lassen, während die Bildung von 6-Methylen- 5β -H-Steroiden aus den entsprechenden 6-Ketonen sehr erschwert ist. Die Ursache dürfte in der sterischen Hinderung der Carbonylgruppe von 6-Keto- 5β -H-Steroiden, die ebenfalls im Reaktionsverhalten dieser Verbindungen bei der Ketalisierung der 3,6-Diketone zum Ausdruck kommt, zu suchen sein. Daß im Falle der WITTIG-Reaktion dieser Effekt besonders stark hervortritt, ist auf das großvolumige Molekül des Triphenylmethylenphosphorans zurückzuführen. Durch die Methylgruppe in 10-Stellung und dem nach unten abgewinkelten A-Ring der 5β -H-Steroide wird die Annäherung des voluminösen Phosphor-Ylens an die 6-ständige Carbonylgruppe und damit

⁸⁾ A. R. H. COLE, R. N. JONES u. K. DOBRINER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5571 (1952).

die Ausbildung des von G. WITTIG und U. SCHÖLLKOPF⁹⁾ als Zwischenprodukt diskutierten Phosphoniumbetains erheblich erschwert.

Für die Darstellung von 17-Methylensteroiden wurden das Δ^5 -Androsten-3,17-dion-3-äthylenketal (XIX) und das Δ^4 -Androsten-4-chlor-3,17-dion-3-äthylenketal (XXII)¹⁰⁾ nach der Natriumamidmethode mit Triphenylmethylphosphoniumbromid umgesetzt (Abb. 3). Dabei erwies sich die Ketalgruppe als wirksamer Schutz des Carbonyls in 3-Stellung.



Das Δ^5 -Androsten-17-methylen-3-äthylenketal (XX) wurde mit einer Ausbeute von 82% isoliert und durch Ketalspaltung in das von F. SONDEHEIMER und O. MANCERA¹¹⁾ auf anderem Wege hergestellte Δ^4 -Androsten-17-methylen-3-on (XXI) umgewandelt. Bemerkenswert ist die Stabilität des Chloratoms im Δ^4 -Androsten-4-chlor-3,17-dion-3-äthylenketal (XXII) unter

⁹⁾ G. WITTIG u. U. SCHÖLLKOPF, Chem. Ber. 87, 1318 (1954); U. SCHÖLLKOPF, Angew. Chem. 71, 263 (1959).

¹⁰⁾ Über die Lage von Doppelbindungen in ketalisierten 3-Keto- Δ^4 -Systemen, die in 4-Stellung noch ein Chloratom besitzen, wird an anderer Stelle berichtet. Danach ist auf Grund der Analogie und der physikalischen Konstanten den Methylenverbindungen XX und XXIII die oben angegebene Struktur zuzuordnen.

¹¹⁾ F. SONDEHEIMER u. O. MANCERA, J. Amer. chem. Soc. 77, 4145 (1955).

den Bedingungen der WITTIG-Reaktion, die von A. SCHUBERT und Mitarb.¹²⁾ schon bei der Olefinierung von 4-Chlortestosteron mit Triphenylmethylphosphoniumbromid und Lithiumphenyl festgestellt wurde. In unserem Falle haben wir durch sofortige Zugabe von Tetrahydrofuran zur ätherischen Reaktionslösung ähnlich günstige Verhältnisse für die Spaltung des Phosphoniumbetains wie beim 4-Chlortestosteron geschaffen und das Δ^4 -Androsten-17-methylen-4-chlor-3-on-3-äthylenketal (XXIII) in 66proz. Ausbeute erhalten. Die Ketalspaltung von XXIII ergab schließlich Δ^4 -Androsten-17-methylen-4-chlor-3-on (XXIV).

In Tab. 1 sind die durchgeführten Olefinierungsversuche an 6- und 17-Ketosteroiden und ihre Ergebnisse zusammengestellt. Soweit es die geringen Ausbeuten an Methylensteroiden in der 5β -Reihe ermöglichten, wurden die erhaltenen 6-Methylenverbindungen durch die üblichen physikalischen Konstanten charakterisiert.

Die Verbindungen VIII, IX, X, XXI und XXIV wurden auf anabole und androgene Wirkungsintensität tierexperimentell getestet. Alle Substanzen zeigten nur geringe anabole und androgene Aktivitäten, die sich zum Teil an der Grenze der Signifikanz bewegten¹³⁾.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Drehwerte wurden, soweit nicht anders vermerkt, in Chloroform bei einer Konzentration von 0,5–0,7 g/100 g Lösung ermittelt. Die Untersuchung der Rohprodukte und Substanzen auf Nebenprodukte erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie an Silicagelschichten in bekannter Weise. Die UR-Spektren wurden in Chloroformlösung aufgenommen. Die CH-Analysen wurden von Herrn MARTIN im Institut für organische Chemie der Universität Leipzig ausgeführt.

5 β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-17-acetat (IV) aus 5 β -Androstan-3,6(α)-17 β -triol-17-acetat (I)

5 g I werden in 50 ml 80proz Essigsäure gelöst, auf 8–10°C abgekühlt und innerhalb 18 Minuten mit einer ebenfalls auf 8–10°C abgekühlten Chromsäurelösung, die 3,8 g Chromsäureanhydrid in 40 ml 80proz. Essigsäure enthält, versetzt. Das Reaktionsgemisch bleibt noch 3,5 Stunden bei 15°C stehen. Danach wird Essigester zugegeben und die Essigsäure mit 6 n Natronlauge neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Essigester extrahiert und die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 2,39 g vom Fp.: 141–148°C; d. s. 48% d. Th.

¹²⁾ A. SCHUBERT, A. STACHOWIAK, D. ONKEN, H. SPECHT, K. BARNIKOL-OETTLER, E. BODE, K. HELLER, W. POHNERT, S. SCHWARZ u. R. ZEPTEK, Pharmazie 18, 325 (1963).

¹³⁾ Die pharmakologischen Untersuchungen wurden im Institut für experimentelle Endokrinologie der Humboldt-Universität unter Leitung von Herrn Dr. med. habil. G. DÖRNER durchgeführt.

Tabelle 1

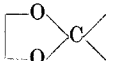
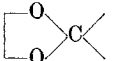
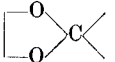
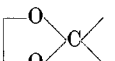
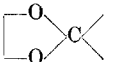
Nr.	Ausgangsverbindung	Methode	Umsetzungsprodukte		
			olefin. Steroidverb.	Ausbeute %	Ausgangs- subst. %
1	5 α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal (III)	Li-Phenyl Na-Amid	5 α -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on-3-äthylenketal (VI)	76 80	— —
2	5 β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal-17-acetat (II)	Li-Phenyl	5 β -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on-3-äthylenketal (XI)	4	70
3	5 β -Pregnan-3 α -ol-6,20-dion-20-äthylenketal (XII)	Li-Phenyl	5 β -Pregnan-6-methylen-17 β -ol-3-on-3-äthylenketal (XIII)	8	75
4	5 β -Cholen- Δ^{23} -24,24-diphenyl-3 α -ol-6-on (XIV)	Li-Phenyl	5 β -Cholen- Δ^{23} -24,24-diphenyl-3 α -ol-6-methylen (XV)	18	72
5	5 α -Cholen- Δ^{23} -24,24-diphenyl-3 α -ol-6-on (XVI)	Li-Phenyl	5 α -Cholen- Δ^{23} , 24,24-diphenyl-6-methylen-3 α -ol	50	30
6	5 β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-17-acetat (IV)	Li-Phenyl	5 β -Androstan-3,6-dimethylen-17 β -ol (XVIII)	9	— ¹⁴⁾
7	Δ^5 -Androsten-3,17-dion-3-äthylenketal (XIX)	Na-Amid	Δ^5 -Androsten-17-methylen-3-on-3-äthylenketal (XX)	82	—
8	Δ^4 -Androsten-4-chlor-3,17-dion-3-äthylenketal (XXII)	Na-Amid	Δ^4 -Androsten-17-methylen-4-chlor-3-on-3-äthylenketal (XXIII)	66	15

Die reine Verbindung erhält man durch Umkristallisation aus Aceton. Fp.: 150–154°C; 161,5–163°C (Doppelschmelzpunkt), $[\alpha]_D$: –114°.

C₂₁H₃₀O₄ M = 364,47 ber.: C 72,80%; H 8,73%;
gef.: C 72,47%; H 8,94%.

¹⁴⁾ Anstatt des Ausgangsproduktes wurde eine ölige, nicht einheitliche Substanz erhalten, in deren UR-Spektrum neben Carbonyl- und Hydroxyl-Schwingungen die charakteristische Methylenbande vorhanden war.

Tabelle 1

Phys. Konstanten d. Methylenverbindungen				CH-Analyse			
Fp. °C	$[\alpha]_D^{20}$	UR	UV	ber.:	gef.:		
181,5—182	-16,6°	>C=C (Methylen) 1650 cm ⁻¹	—	C 76,26%	76,12%		
		 1100 cm ⁻¹				H 9,89%	9,65%
		—OH 3600 cm ⁻¹					
—	—	>C=C (Methylen) 1650 cm ⁻¹	—	—	—		
		 1100 cm ⁻¹					
		—OH 3610 cm ⁻¹					
155—160	—	C=C< (Methylen) 1650 cm ⁻¹	—	—	—		
		 1060 cm ⁻¹					
		—OH 3610 cm ⁻¹					
109—113	+35°	C=C< (Methylen) 1645 cm ⁻¹	ϵ_{\max} (252 m μ) 17600	C 87,35%	86,81%		
		—OH 3610 cm ⁻¹				H 9,50%	9,42%
		—C—O 1055 cm ⁻¹					
127—129	+46,3°	C=C< (Methylen) 1650 cm ⁻¹	ϵ_{\max} (252 m μ) 17400	C 87,35%	87,26%		
		—OH 3610 cm ⁻¹				H 9,50%	9,17%
		C—O 1010 cm ⁻¹					
137—140	+13°	C=C (Methylen) 1650 cm ⁻¹	—	—	—		
		—OH 3610 cm ⁻¹					
166,5—167,5	-55°	C=C< (Methylen) 1655 cm ⁻¹	bei 212 m μ	C 80,49%	80,85%		
		 1100 cm ⁻¹	$\epsilon = 2000$			H 9,82%	9,98%
181,5—183	+133°	C=C< (Methylen) 1655 cm ⁻¹	bei 212 m μ	C 72,82%	73,00%		
		 1100 cm ⁻¹	$\epsilon = 10200$			H 8,61%	8,87%
				Cl 9,77%	10,15%		

5 β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal-17-acetat (II) aus 5 β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-17-acetat (IV)

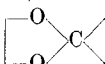
1,3 g IV werden in 13 ml frisch über Lithiumaluminiumhydrid destilliertem 2-Methyl-2-äthyl-1,3-dioxolan unter Rühren auf 100 °C erhitzt und anschließend 50,7 mg p-Toluolsulfosäure hinzugefügt. Nach 5 Minuten wird das Reaktionsgemisch sofort auf unter 0 °C abgekühlt, mit Benzol versetzt und die benzolische Lösung mit Natriumbikarbonatlösung und

Wasser gewaschen. Die getrocknete Lösung wird im Vakuum eingengt, der Rückstand mit Äther kristallisiert, abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Ausbeute: 1,18 g vom Fp.: 143–155 °C; d. s. 81% d. Th.

Dieses Rohprodukt enthält noch geringe Mengen an Ausgangssubstanz, kann aber sofort in die nächste Stufe eingesetzt werden.

Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man die reine Verbindung II mit einem Fp. von 166–166,8 °C und einem Drehwert von $[\alpha]_D$: –55,7°.

1100 cm^{-1} ; 1770 cm^{-1} >C=O; 3610 cm^{-1} —OH.

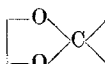
$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ M = 390,5 ber.: C 70,74%; H 8,78%;
gef.: C 70,26%; H 8,61%.

5 α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal (III) aus 5 β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal-17-acetat- (II)

900 mg II werden in 18 ml Methanol gelöst, mit 900 mg Pottasche und 3,7 ml Wasser versetzt und 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach wird das Methanol weitestgehend abdestilliert, durch Zugabe von Wasser die Fällung vervollständigt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Die Kristalle werden mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 629 mg vom Fp.: 140–143 °C; 176–186 °C; d. s. 78,5% d. Th.

Die Umkristallisation aus Methanol ergibt die reine Verbindung vom Fp.: 188,2 bis 188,7 °C und einem Drehwert von $[\alpha]_D$: –22°.

1100 cm^{-1} ; 1710 cm^{-1} >C=O; 3610 cm^{-1} —OH.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ M = 348,5 ber.: C 72,38%; H 9,26%;
gef.: C 72,20%; H 9,07.

5 α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion (V) aus 5 β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-17-acetat

393 mg IV werden in 13 ml Methanol gelöst, mit 400 mg Kaliumkarbonat und 1,2 ml Wasser versetzt und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach wird die Reaktionslösung mit wenig 2 n Schwefelsäure neutralisiert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 247 mg vom Fp.: 228–232 °C; d. s. 71% d. Th., $[\alpha]_D$: –10°, 1703 cm^{-1} >C=O; 3610 cm^{-1} —OH.

In der Literatur⁵⁾ wird für die reine Verbindung ein Fp. von 234–236 °C und ein Drehwert von $[\alpha]_D$: –8° (Chloroform) angegeben.

5 α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal (III) aus 5 α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion (V)

860 mg V werden in 17 ml 2-Methyl-2-äthyl-1,3-dioxolan, das vorher über Lithiumaluminiumhydrid destilliert wurde, unter Rühren im Paraffinbad auf 100 °C erhitzt und dann mit 36 mg p-Toluolsulfosäure versetzt. Nach 4 Minuten wird das Bad entfernt und die Reaktionslösung innerhalb 3–4 Minuten unter 0 °C abgekühlt. Danach wird Benzol zugesetzt und die Lösung mit Natriumbikarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die getrock-

nete benzolische Lösung wird im Vakuum eingeeengt. Der kristalline Rückstand wird mit Äther versetzt, abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Ausbeute: 516 mg vom Fp.: 183–188°C; d. s. 57,5% d. Th.

Im Dünnschichtchromatogramm läßt sich noch Ausgangsmaterial nachweisen. Als 2. Fraktion lassen sich noch etwa 80 mg vom Fp.: 166–175°C isolieren, die nach Aussagen des Dünnschichtchromatogramms neben Monoketon und Ausgangsverbinding noch eine schwächer polare Substanz, vermutlich das Diketal, enthalten.

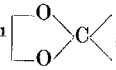
Umkrystallisation der 1. Fraktion aus Methanol ergibt die reine Verbindung III vom Fp.: 188–188,7°C und $[\alpha]_D$: -22° .

5 α -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on-3-äthylenketal (VI aus 5 α -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal (III))

In einem 500-ml-Vierhalskolben, der mit Rückflußkühler, Veresterungsaufsatz, Rührer und Schutzgaszuführung versehen ist, werden unter Argonatmosphäre 13 g Triphenylmethylphosphoniumbromid und 144 ml absoluter Äther mit 72 ml einer ätherischen Lithiumphenyllösung, die 3 g Lithiumphenyl enthält, versetzt und bis zum Verschwinden des weißen Niederschlages bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 2,5 g III, die in 14 ml abs. Tetrahydrofuran und 72 ml absolutem Äther gelöst sind, unter Luftausschluß in die orange Ylenlösung gegeben und der ausgefallene Niederschlag 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch bleibt über Nacht stehen. Es werden 290 ml Äther abdestilliert und 220 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht und danach etwa 240 ml Tetrahydrofuran abdestilliert. Der abgekühlte Rückstand wird in Äther aufgenommen, mit Wasser versetzt und die abgetrennte wäßrige Phase mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der halbkristalline Rückstand wird mit Hexan-Äther-Gemischen an 150 g Silicagel chromatographiert, wobei die 6-Methylenverbindung VI mit einem Gemisch, bestehend aus 70% Hexan und 30% Äther, eluiert wird.

Ausbeute: 1,92 g vom Fp.: 178–180,5°C; d. s. 76,5% d. Th.

Die Umkrystallisation aus Methanol liefert die reine Verbindung VI mit einem Fp. von

181,5–182°C und einem Drehwert von $[\alpha]_D$: $-16,6^\circ$; 1100 cm^{-1} ; 1650 cm^{-1} C=C< (Methylen); 3610 cm^{-1} —OH.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ M = 346,5 ber.: C 76,26%; H 9,89%;
gef.: C 76,12%; H 9,65%.

In gleicher Weise wurden die Olefinierungsversuche von:

5 β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-3-äthylenketal-17-acetat (II),

5 β -Androstan-17 β -ol-3,6-dion-17-acetat (IV),

5 β -Pregnan-3 α -ol-6,20-dion-20-äthylenketal (XII),

5 β -Cholen- A^{23} -24,24-diphenyl-3 α -ol-6-on (XIV) und

5 α -Cholen- A^{23} -24,24-diphenyl-3 α -ol-6-on (XVI)

ausgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

5 α -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on (VII) aus 5 α -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on-3-äthylenketal (VI)

1 g VI wird in 70 ml Aceton gelöst und mit 8,5 ml 2 n Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wird 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach wird das Aceton abdestilliert und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Der Chloroformextrakt wird nacheinander mit

Wasser, Bikarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Die Umkristallisation aus Aceton ergibt 723 mg VII vom Fp.: 192—197,5°C; d. s. 83% d. Th.

Die reine Verbindung VII schmilzt bei 196—197,2°C und besitzt einen Drehwert von $[\alpha]_D$: -25,5°C.

$C_{20}H_{30}O_2$ M = 302,46 ber.: C 79,72%; H 10,00%;
gef.: C 79,20%; H 9,97%.

5 α -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on-17-acetat (VIII) aus 5 α -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on (VII)

702 mg VII werden in 14 ml Pyridin gelöst und mit 5,3 ml Acetanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch bleibt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Dann wird das Pyridin im Vakuum abdestilliert und unter Kühlung Wasser hinzugeführt. Der ausgefallene Niederschlag wird in Chloroform aufgenommen und die vereinigten Chloroformextrakte mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 685 mg VIII vom Fp.: 181—187°C; d. s. 85,5% d. Th.

Die reine Verbindung VIII besitzt einen Fp. von 187,5—188,5°C und einen Drehwert von $[\alpha]_D$: -27,5°; 1645 cm^{-1} C=C $\left\langle \begin{array}{l} \text{(Methylen)} \\ \text{C=O} \end{array} \right.$; 1708 cm^{-1} $\left. \begin{array}{l} \text{C=O} \\ \text{Acetat} \end{array} \right\rangle$; 1720 cm^{-1} Acetat.

$C_{22}H_{32}O_3$ M = 344,5 ber.: C 76,70%; H 9,35%;
gef.: C 76,61%; H 9,02%.

5 α -Androstan-6 β -hydroxymethylen-6 α , 17 β -diol-3-on-17-acetat (IX) aus 5 α -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on-17-acetat (VIII)

523 mg VIII werden in 5,85 ml oxydationsstabilem Pyridin gelöst und mit 406 mg Osmiumtetroxyd versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden der braunen Reaktionslösung 720 mg Natriumbisulfid in 11,6 ml Wasser und 7,8 ml oxydationsstabiles Pyridin zugefügt und nochmals 30 Minuten gerührt. Anschließend wird Wasser zugesetzt und die aufgehellte Reaktionslösung mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird nacheinander mit Wasser, 2 n Salzsäure, Wasser, Natriumbikarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 445,6 mg IX vom Fp.: 170—178°C; d. s. 77,8% d. Th.

Die reine Verbindung IX besitzt einen Fp. von 174—178,2°C und einen Drehwert von $[\alpha]_D$: -1°; 1710 cm^{-1} $\left. \begin{array}{l} \text{C=O} \\ \text{Acetat} \end{array} \right\rangle$; 1730 cm^{-1} Acetat; 3400—3600 cm^{-1} —OH (H-Brückenbindung).

$C_{22}H_{34}O_6$ M = 378,5 ber.: C 69,81%; H 9,05%;
gef.: C 70,00%; H 9,14%.

5 α -Androstan-6 β -acetoxymethylen-6 α , 17 β -diol-3-on-17-acetat (X) aus 5 α -Androstan-6 β -hydroxymethylen-6 α , 17 β -diol-3-on-17-acetat (IX)

Acetylierung von IX mit Acetanhydrid in Pyridin unter den bei VII \rightarrow VIII angeführten Bedingungen ergibt X mit einem Fp. von 142,5—143,5°C und einem Drehwert von $[\alpha]_D$: +6°; 1715 cm^{-1} $\left. \begin{array}{l} \text{C=O} \\ \text{Acetat} \end{array} \right\rangle$; 1730 cm^{-1} Acetat, 3590 cm^{-1} —OH.

5 β -Cholen- Δ^{23} -24, 24-diphenyl-3 α -ol-6-con (XIV) aus 5 β -Cholen- Δ^{23} -24, 24-diphenyl-3,6 (α)-diol-3,6-diacetat

30 g 5 β -Cholen- Δ^{23} -24,24-diphenyl-3,6(α)-diol-3,6-diacetat werden in 600 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 30 g Kaliumkarbonat in 90 ml Wasser versetzt und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach wird das Methanol weitestgehend abdestilliert, die ausgefallene Substanz in Chloroform aufgenommen und die wäßrige Phase mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformlösungen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. 32,5 g 5 β -Cholen- Δ^{23} -24,24-diphenyl-3,6(α)-diol kristallisieren als chloroformhaltiges Produkt vom Fp. 180—186°C aus.

25,5 g dieser Dihydroxyverbindung werden in 400 ml oxydationsstabilem Pyridin gelöst und 10,45 g Chromsäureanhydrid unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb 2 Stunden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch 1 Stunde gerührt und wird über Nacht stehen gelassen. Das Pyridin wird bei 60—65°C im Vakuum abdestilliert. Der braunschwarze Rückstand wird im Vakuum getrocknet und im Soxhlet mit Äther extrahiert. Die ätherischen Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhält 18,5 g Rohprodukt, d. s. 72,6%. Einmalige Umkristallisation aus Methanol ergibt 14,5 g eines Substanzgemisches vom Fp.: 108—113°C, das nach Aussagen des Dünnschichtchromatogramms drei Verbindungen enthält. Die säulenchromatographische Auftrennung von 8 g dieser Substanz an 200 g Silicagel mit Benzol-Äther-Gemischen ergibt folgende Fraktionen:

A mit 90% Benzol — 10% Äther: 2,4 g = 30% Diketon

B mit 75% Benzol — 25% Äther: 3,6 g = 45% 6-Monoketon

C mit 60% Benzol — 40% Äther: 2,0 g = 25% 6-Monoketon mit Ausgangssubstanz.

Die Kristallisation der Fraktion A liefert 1,8 g 5 β -Cholen- Δ^{23} -24,24-diphenyl-3,6-dion vom Fp.: 148—154°C und einem Drehwert von $[\alpha]_D$: —33,8°.

Durch Umkristallisation der Fraktion B aus Methanol werden als 1. Fraktion 1,67 g XIV vom Fp.: 145—148°C und als 2. und 3. Fraktion 1,53 g XIV vom Fp.: 144—147°C erhalten; $[\alpha]_D$: —6°; 1055 cm⁻¹ C—O; 1705 cm⁻¹ >C=O; 3610 cm⁻¹ —OH.

C₃₆H₄₆O₂ M = 510,77 ber.: C 84,66%; H 9,08%;
gef.: C 84,15%; H 9,00%.

5 α -Cholen- Δ^{23} -24, 24-diphenyl-3 α -ol-6-on (XVI) aus 5 β -Cholen- Δ^{23} -24, 24-diphenyl-3 α -ol-6-on (XIV)

983 mg XIV werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 1 g Kaliumkarbonat und 3 ml Wasser 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand kristallisiert bei Zugabe von Äther. Er wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 514 mg XVI vom Fp.: 185—190,5°C.

Zweimalige Umkristallisation aus Methanol-Aceton ergibt die reine Verbindung XVI mit einem Fp. von 201—205°C und einem Drehwert von $[\alpha]_D$: +27,5°; 1009 cm⁻¹ C—O; 1710 cm⁻¹ >C=O; 3610 cm⁻¹ —OH.

C₃₆H₄₆O₂ M = 510,77 ber.: C 84,66%; H 9,08%;
gef.: C 84,29%; H 9,07%.

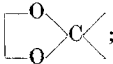
Δ^4 -Androsten-17-methylen-4-chlor-3-on-3-äthylenketal (XXIII) aus Δ^4 -Androsten-4-chlor-3,17-dion-3-äthylenketal (XXII)

In einem Vierhalskolben, der mit Rückflußkühler, Veresterungsaufsatz, Rührer und einem Dreiwegehahn für die Zuführung von Argon und gasförmigem Ammoniak versehen ist und in einer Kältemischung von -70°C eintaucht, werden langsam 170 ml Ammoniak kondensiert. Das Ammoniakgas wird vorher zur Trocknung über Kaliumhydroxyd und durch drei mit Glasperlen gefüllte Kühlfallen von -34°C geleitet. Danach werden 940 mg Natrium in Portionen hinzugefügt und die blaue Lösung durch Zugabe eines kleinen Eisen-III-Nitrat-Kristalles entfärbt. Zur hellgrauen Aufschlemmung von Natriumamid in flüssigem Ammoniak gibt man unter Luftausschluß 13,35 g Triphenylmethylphosphoniumbromid und destilliert innerhalb 1 Stunde unter Argonatmosphäre das Ammoniak ab. Der gelbgrüne Rückstand, der noch Ammoniak enthält, wird mit 140 ml absolutem Äther am Rückfluß erhitzt. Man erhält eine gelbe Triphenylmethylenphosphoranlösung und einen grauen, festen Rückstand. Dieses Gemisch wird mit weiteren 60 ml abs. Äther verdünnt und danach eine Lösung von 2,5 g XXII in 90 ml absolutem Tetrahydrofuran zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und bleibt über Nacht stehen. Dann werden etwa 150 ml Lösungsmittel vom Kp. $41-53^\circ\text{C}$ innerhalb 15 Minuten abdestilliert, 60 ml absolutes Tetrahydrofuran zugesetzt und 15 Minuten am Rückfluß erhitzt. Anschließend werden bei einer Temperatur von $61-65^\circ\text{C}$ 130 ml Lösungsmittel abdestilliert. Der sirupöse Rückstand wird mit Wasser und Äther versetzt, die abgetrennte wäßrige Phase mehrmals mit Äther extrahiert und die vereinigten ätherischen Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Es werden als 1. und 2. Fraktion 2,4 g XXIII als Rohprodukt erhalten, das im Dünnschichtchromatogramm merkliche Mengen an Ausgangsmaterial aufweist. Die säulenchromatographische Auftrennung des Substanzgemisches an 125 g Silicagel mit Hexan-Äther-Gemischen ergibt folgende Fraktionen:

80% Hexan — 20% Äther: 1,65 g XXIII vom Fp.: $175-181^\circ\text{C} = 66\%$.

50% Hexan — 50% Äther: 0,37 g XXII vom Fp.: $230-234^\circ\text{C} = 15\%$.

Kristallisation der 17-Methylenverbindung XXIII aus Aceton liefert das reine Δ^4 -Androsten-17-methylen-4-chlor-3-on-3-äthylenketal vom Fp.: $181,5-183^\circ\text{C}$ und $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:

+ 133° ; 1100 cm^{-1} ; 1650 cm^{-1} C=C (Methylen); (UV: bei $212\text{ m}\mu$ $\epsilon = 10200$)

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Cl}$ M = 362,95 ber.: C 72,82%; H 8,61%; Cl 9,77%;

gef.: C 73,00%; H 8,87%; Cl 10,15%.

Auf die gleiche Weise wurden 5α -Androstan-6-methylen-17 β -ol-3-on-3-äthylenketal (VI) und Δ^5 -Androstan-17-methylen-3-on-3-äthylenketal erhalten.

Δ^4 -Androsten-17-methylen-4-chlor-3-on (XXIV) aus Δ^4 -Androsten-17-methylen-4-chlor-3-on-3-äthylenketal (XXIII)

1 g XXIII wird in 60 ml Aceton gelöst, mit 8,5 ml 2 n Schwefelsäure versetzt und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach wird das Aceton abdestilliert, der Rückstand mit Wasser behandelt und der Niederschlag abgesaugt. Die Kristalle werden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 710 mg XXIV vom Fp.: $135-139,5^\circ\text{C}$; d. s. 85% d. Th.

Umkristallisation aus Methanol ergibt die reine Verbindung XXIV mit einem Fp. von $138,5-140^\circ\text{C}$ und einem Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+150^\circ$; (UV: $\epsilon_{254} = 13400$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{OCl}$ M = 318,89 ber.: C 75,33%; H 8,53%; Cl 11,12%;

gef.: C 75,42%; H 8,76%; Cl 11,58%.

Δ^4 -Androsten-17-methylen-3-on (XXI) aus Δ^5 -Androsten-17-methylen-3-on-3-äthylenketal (XX)

1,48 g XX werden in 90 ml Aceton mit 2 n Schwefelsäure wie unter XXIII→XXIV behandelt und 1,02 g XXI vom Fp.: 130–133,5 °C, d. s. 84% d. Th., erhalten.

Die reine Verbindung besitzt einen Fp. von 133,5–135 °C und einen Drehwert von $[\alpha]_D$: +125°; UV: $\epsilon_{242} = 16000$.

$C_{20}H_{28}O$ M = 284,44 ber.: C 84,47%; H 9,92%;
gef.: C 84,64%; H 10,02%.

Herrn Prof. Dr. ALFRED SCHUBERT, Leiter der wissenschaftlichen Laboratorien des VEB Jenapharm, danken wir für seine zahlreichen Anregungen und sein dem Fortgang der Arbeiten entgegengebrachtes Interesse. Den anderen Mitarbeitern der Arbeitsgemeinschaft sind wir für mancherlei Unterstützung verpflichtet. Herrn ROLF KALLENBACH danken wir für seine experimentelle Mitarbeit.

Jena, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm.

Bei der Redaktion eingegangen am 15. Januar 1964.