

149. Synthese von 7 α -Methyl-3-oxo- $\Delta^{4,9,11}$ -19-norandrostatrienen

Über Steroide, 211. Mitteilung¹⁾

von P. Wieland und G. Anner

(29. IV. 67)

3-Oxo- $\Delta^{4,9,11}$ -19-norandrostatriene zeichnen sich durch eine hohe biologische Wirksamkeit aus. So zeigt beispielsweise das 3-Oxo-17 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{4,9,11}$ -19-norandrostatrien (Formel XIV b ohne 7 α -Methylgruppe) an der kastrierten männlichen Ratte eine androgene Wirkung, die wesentlich stärker ist wie diejenige von Methyltestosteron [2] oder 7 α -Methyl-methyltestosteron [3]. Es schien uns nun interessant, zu untersuchen, wie sich 7 α -Methyl- $\Delta^{4,9,11}$ -19-norandrostatriene hinsichtlich ihrer anabol-androgenen Wirkung verhalten²⁾.

Für die Gewinnung der $\Delta^{4,9,11}$ -Triene standen sowohl total- [2] wie auch teilsynthetische Wege zur Verfügung. Bei einer der beschriebenen Partialsynthesen [5] wird ein $\Delta^{5(10),9(11)}$ -Dien vom Typus I mit Sauerstoff zu einer $\Delta^{4,9,11}\beta$ -Hydroperoxy-Verbindung umgesetzt. Diese geht dann bei der Reduktion in das entsprechende 11 β -Hydroxy-dien über, aus welchem man durch Wasserabspaltung zu einem $\Delta^{4,9,11}$ -Trien vom Typus V gelangt. Bei der Anwendung dieses mehrstufigen Verfahrens auf das Benzoat I stiessen wir auf Schwierigkeiten, indem bei der Herstellung des Hydroperoxids die angegebene hohe Ausbeute [6] nicht reproduziert werden konnte³⁾. Als zweite partialsynthetische Methode steht die direkte Dehydrierung eines Diens vom Typus I zum Trien unter Verwendung von Dichlordicyanbenzochinon zur Verfügung [8]. Dieses einstufige Verfahren ergab bei der Dehydrierung von I zu V eine Ausbeute von ca. 60%, befriedigte jedoch in der 7 α -Methyl-Reihe nicht. Das Trien XIV a konnte auf diesem Wege nur in ca. 4-proz. Ausbeute aus dem Dien XIII a erhalten werden.

Nachstehend berichten wir über einen neuen, auch in der 7 α -Methyl-Reihe mit guten Ausbeuten verlaufenden Weg. Das Verfahren wurde zunächst an der bekannten Verbindung I [9] untersucht. Setzte man diese mit etwas mehr als einem Mol-Äqu. *m*-Chlorperbenzoesäure um, so entstand in nahezu quantitativer Ausbeute ein kristallines Epoxidgemisch II. Dieses lieferte bei der Behandlung mit Bortrifluorid-ätherat neben dem gewünschten Trien V das 17-O-Benzoyl- $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ -östratetraen (III). Das durch dessen Benzoylierung in 3-Stellung erhaltene Derivat erwies sich mit einem aus dem bekannten 9,11-Dehydro-östradiol [10] durch Dibenzoylierung erhaltenen Präparat als identisch. Beim Versuch, das Epoxidgemisch II an Aluminiumoxid zu chromatographieren, entstanden zwei kristalline Hydroxydiene IV und VI.

¹⁾ 210. Mitteilung: [1].

²⁾ Nach Abschluss dieser Arbeit erschien eine Publikation von VELLUZ *et al.* [4a], in der die Herstellung von 7 α -Methyltrien erwähnt ist und das Äthinylcarbinol XIV c mit seinen physikalischen Daten beschrieben wird. – *Zusatz bei der Korrektur:* In einer inzwischen erschienenen Publikation von VELLUZ *et al.* [4b] wird über die Totalsynthese von 7 α -Methyltrien berichtet.

³⁾ Im Falle des 17-Äthinylcarbinols (Formel XIII c ohne 7 α -Methylgruppe) gelang es BROWN & BERNSTEIN [7] nicht, das von JOLY *et al.* [5] beschriebene 11-Hydroperoxid zu isolieren.



R. A. Wick

Für die Verbindung IV konnte auf Grund von UV.-Spektrum (Maximum bei 302 nm), IR.-Spektrum (Hydroxylbande bei 2,74 μ) und NMR.-Spektrum die angegebene Strukturformel abgeleitet werden. Beweisend für die α -Stellung der 11-Hydroxygruppe war das in Deuteriochloroform bei 100 MHz auftretende Kernresonanzsignal der 18-Methylgruppe bei $\delta = 1,072$, das sich in seiner Lage kaum von dem der entsprechenden 11-unsubstituierten Verbindung ($\delta = 1,095$) unterschied. Bei β -ständiger Lage der Hydroxygruppe in IV wäre jedoch eine Verschiebung des 18-Methylsignals nach tieferer Feldstärke gegenüber der 11-Desoxyverbindung zu erwarten [7] [11]. IV war auch verschieden vom 3-Oxo-11 β -hydroxy-17 β -benzoyloxy- $\Delta^{4,9}$ -19-norandrostadien⁴⁾, das gemäss [6a] durch Umsetzung von I mit Sauerstoff zum $\Delta^{4,9}$ -11 β -Hydroperoxyderivat und anschliessende Reduktion hergestellt wurde. Erwartungsgemäss trat das 18-Methylsignal im NMR. bei tieferer Feldstärke ($\delta = 1,27$) als bei IV auf.

Die Struktur des zweiten Umsetzungsproduktes VI wurde ebenfalls auf Grund seiner physikalischen Daten abgeleitet, wobei einzig die Konfiguration der Sauerstofffunktion in 10-Stellung nicht gesichert ist. Da diese Hydroxygruppe jedoch mit grosser Wahrscheinlichkeit aus einem 5,10-Epoxid entstanden ist und $\Delta^{5,10}$ -3-Oxo-Verbindungen mit Persäuren 5 β ,10 β -Epoxide ergeben [12], ist für sie die β -Stellung wahrscheinlich⁵⁾ ⁶⁾. Eine Bestätigung dieser Annahme durch Auswertung der ORD.-Kurve [15] war indessen mit Schwierigkeiten verbunden, da uns die epimere 10-Hydroxy-Verbindung nicht zur Verfügung stand.

Sowohl IV wie auch VI lieferten bei der Behandlung mit Bortrifluorid-ätherat das $\Delta^{4,9,11}$ -Trien V, wobei jedoch das Östratetraen III nicht mehr als Nebenprodukt anfiel. Wurde somit das Dien I ohne Isolierung der Zwischenprodukte nacheinander mit *m*-Chlorperbenzoesäure, Aluminiumoxid und Bortrifluorid-ätherat behandelt, so erhielten wir das gewünschte Trien V in ca. 50% Ausbeute. Bei der Übertragung dieses Verfahrens auf die 7 α -Methyl-Verbindung XIIIa erzielten wir sogar eine Ausbeute von über 60% an Trien XIVa. Da die einzelnen Stufen unter relativ milden Bedingungen verlaufen, konnten auf diesem Wege auch säureempfindliche Verbindungen wie das 17-Methylcarbinol XIVb [4b] und das 17-Äthynylcarbinol XIVc [4a] hergestellt werden.

Als Ausgangsmaterial für die $\Delta^{5(10),9(11)}$ -Diene XIIIa bis c stand uns das auf einfache Weise aus Dehydro-iso-androsteron herstellbare 7 α -Methylöstron (VIIa) [1] zur Verfügung. Dessen Methyläther VIIb [16] wurde zur 17-Hydroxy-Verbindung VIII reduziert, die bei der Reduktion mit Natrium in Ammoniak-*t*-Butanol [17] in den Enoläther IX überging. Durch Oxydation nach OPPENAUER wurde daraus das Keton XII erhalten, das bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumchlorid beziehungsweise Lithiumacetylid die Carbinole XVa und XVb ergab. Durch Spaltung der Enoläther IX, XVa und XVb mit wässrig-methanolischer Oxalsäure gelangten wir zu den

⁴⁾ Seine physikalischen Daten sind im Patent [6a] nicht erwähnt. Unsere Werte sind: Smp. 158,5–162,5°; $[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$ ($c = 0,409$); $\epsilon_{230} = 19000$, $\epsilon_{297} = 21600$; IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,78 μ , 2,87 μ , 5,83 μ , 6,02 μ , 6,19 μ und 6,23 μ .

⁵⁾ Eine Ausnahme bildet ein in 3-Stellung durch eine Methyl- und eine Hydroxygruppe substituiertes $\Delta^{5,10}$ -Steroid, das bei der Epoxydation ein Gemisch liefert, wobei das Verhältnis von α - zu β -Epoxid ca. 60:40 beträgt [13].

⁶⁾ Auf elegante Weise konnte die Konfiguration 10-oxygenierter 19-Norsterioide von LEVINE *et al.* [14] auf NMR.- und IR.-spektroskopischem Wege ermittelt werden.

3-Ketonen XIa bis c, die bei der Behandlung mit Brom in Pyridin [18] in die $\Delta^{4,9}$ -Dienone Xa, c und d übergingen. Die Verschiebung der Doppelbindungen in die 5(10)- und 9(11)-Stellung erfolgte in bekannter Weise über die Enamine [9] [19].

Die hier beschriebenen 7 α -Methyl- $\Delta^{4,9}$ -Diene weisen eine gegenüber den 7-unsubstituierten Verbindungen erhöhte biologische Aktivität auf. Die Verbindungen sind im allgemeinen stark anabol und androgen. Das Äthynylcarbinol Xd zeichnet sich durch eine hohe gestagene Wirkung aus. Mit der Einführung der dritten Doppelbindung wird die anabol-androgene Komponente noch weiter verstärkt. In dieser Hinsicht ist das Trien XIVb etwa dreimal stärker wirksam als das 7-unsubstituierte Vergleichspräparat [2]⁷⁾.

Experimenteller Teil⁸⁾

3-Oxo-17 β -benzoyloxy- $\Delta^{4,9,11}$ -19-norandrostatrien (V) [2]. – a) Unter gleichzeitiger Bildung von 17-O-Benzoyl-9,11-dehydro- δ -stradiol (III). Zu einer Lösung von 6 g 3-Oxo-17 β -benzoyloxy- $\Delta^{5(10),9(11)}$ -19-norandrostadien (I) [9] in 120 ml Methylenchlorid gaben wir unter Rühren und Kühlung mit Eis-Methanol 3,36 g 85-proz. *m*-Chlorperbenzoesäure. Nach 30 Min. Rühren wurde noch 6 Std. bei -8° stehengelassen und anschliessend auf 300 ml 2N Sodalösung gegossen. Darauf extrahierten wir dreimal mit Toluol und extrahierten die organischen Lösungen viermal mit je 300 ml 2N Sodalösung und dreimal mit Wasser. Der Rückstand der getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch umkristallisiert, wobei wir 5,4 g eines kristallinen Gemisches von Monoepoxiden II der Ausgangsverbindung erhielten; Smp. ca. 151–157 $^\circ$.

Eine Lösung von 4 g dieses Kristallisates in 40 ml Methylenchlorid und 160 ml absolutem Äther wurde unter Rühren mit 8 ml Bortrifluorid-ätherat versetzt. Nach 20 Min. wurde auf 250 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Den Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen chromatographierten wir an 200 g Kieselgel. Aus den mit Toluol-Essigester-(49:1)-eluierten Fraktionen erhielten wir durch Kristallisation aus Äther-Pentan 790 mg 17-O-Benzoyl-9,11-dehydro- δ -stradiol (III) vom Smp. 105–108 $^\circ$. $\epsilon_{220} = 24000$, $\epsilon_{262} = 18600$, $\epsilon_{300} = 2800$; IR.-Spektrum: Banden bei 2,76 μ + 2,90 μ (Hydroxyl), 5,82 μ (Benzoat) und 6,12 μ + 6,20 μ + 6,31 μ ($\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ -Tetraen). Da die Verbindung mit Äther kristallisierte, konnte keine stimmende Analyse erhalten werden. Das mit Benzoylchlorid und Pyridin auf übliche Weise hergestellte Dibenzoat schmolz nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Aceton bei 188–189 $^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$ ($c = 0,964$); $\epsilon_{228} = 37800$, $\epsilon_{258} = 21800$; IR.-Spektrum: Banden bei 5,75 μ + 5,81 μ (Benzoate) und 6,11 μ + 6,21 μ + 6,30 μ ($\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ -Tetraen). Mit einem aus 9,11-Dehydro- δ -stradiol [10] durch Benzylierung hergestellten Präparat wurde keine Erniedrigung des Smp. beobachtet und auch die IR.-Spektren waren identisch.

$C_{32}H_{30}O_4$ (478,56) Ber. C 80,31 H 6,32% Gef. C 79,97 H 6,25%

Die mit Toluol-Essigester-(19:1) eluierten Fraktionen lieferten das 3-Oxo-17 β -benzoyloxy- $\Delta^{4,9,11}$ -19-norandrostatrien (V), von dem wir nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Pentan 660 mg vom Smp. 149–150,5 $^\circ$ erhielten. $[\alpha]_D^{20} = +117^\circ$ ($c = 0,471$ in Alkohol); $\epsilon_{231} = 21000$, $\epsilon_{240} = 30600$; IR.-Spektrum: Banden bei 5,81 μ (Benzoat) und 6,01 μ + 6,34 μ (Trienon).

$C_{25}H_{26}O_3$ (374,46) Ber. C 80,18 H 7,00% Gef. C 80,18 H 7,13%

b) Aus 3-Oxo-10 β -hydroxy-17 β -benzoyloxy- $\Delta^{4,9(11)}$ -19-norandrostadien (VI) und aus 3-Oxo-11 α -hydroxy-17 β -benzoyloxy- $\Delta^{4,9}$ -androstadien (IV). 3 g des gemäss a) erhaltenen kristallinen Epoxid-

⁷⁾ Die biologischen Prüfungen sind von Herrn Dr. CH. KRÄHENBÜHL in unserer endokrinologischen Arbeitsgruppe (Leitung Herr Dr. P. A. DESAULLES) durchgeführt worden.

⁸⁾ Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad bestimmt. Die IR.-Spektren wurden, sofern nichts anderes vermerkt, in Methylenchlorid, die UV.-Spektren in Feinsprit und die Drehungen in Chloroform als Lösungsmittel aufgenommen. Bei Verbindungen, für die nur physikalische Daten angegeben sind, gelten zu ihrer Herstellung die für die vorangehende Verbindung angegebenen experimentellen Bedingungen.

gemisches wurden an 90 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Mit Toluol-Essigester-(19:1) wurde zunächst das unkonjugierte Dien VI eluiert, von dem wir nach Kristallisation aus Äther-Petroläther 230 mg vom Smp. 154–159° erhielten. Zur Analyse wurde aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Smp. 155–160°, $\epsilon_{232} = 24400$. IR.-Spektrum: 2,76 μ (Hydroxyl), 5,82 μ (Benzoat) und 5,95 μ + 6,14 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{25}H_{28}O_4$ (392,47) Ber. C 76,50 H 7,19% Gef. C 76,80 H 7,27%

Aus den mit Toluol-Essigester-(4:1) eluierten Fraktionen erhielten wir durch Kristallisation aus Äther 640 mg der 11 α -Hydroxy-Verbindung IV; nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther Smp. 181–183°; $\epsilon_{229} = 18000$, $\epsilon_{302} = 19000$; IR.-Spektrum: 2,74 μ (Hydroxyl), 5,80 μ (Benzoat), 6,00 μ + 6,20 μ (Δ^4 ,⁹-3-Keton).

$C_{25}H_{28}O_4$ (392,47) Ber. C 76,50 H 7,19% Gef. C 76,34 H 7,25%

Beide Hydroxy-diene IV und VI, unter den unter a) angegebenen Bedingungen mit Bortrifluorid-ätherat umgesetzt, ergaben jeweils das Trien V.

c) Aus 3-Oxo-17 β -benzoyloxy- Δ^5 (10),⁹(11)-19-norandrostadien (I) durch nacheinanderfolgende Behandlung mit Persäure, Aluminiumoxid und Bortrifluorid. 6 g Dien I wurden in 120 ml Methylenchlorid gelöst und mit 3,36 g 85-proz. *m*-Chlorperbenzoesäure durch 6stündiges Stehenlassen bei –8° epoxidiert. Nach Aufarbeitung wie unter a) angegeben wurde das Rohprodukt an 180 g Aluminiumoxid (II) adsorbiert, worauf zunächst mit 600 ml Toluol und dann mit 600 ml Toluol-Essigester-(49:1) nachgespült wurde. Eine Stunde später eluierten wir die Säule mit 10 l Toluol-Essigester-(9:1). Der Rückstand des im Vakuum eingedampften Filtrates wurde in 60 ml Methylenchlorid und 240 ml Äther gelöst und mit 12 ml Bortrifluorid-ätherat versetzt. Nach 15 Min. Rühren bei Zimmertemperatur gossen wir auf 480 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierten mehrmals mit Methylenchlorid. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde an 300 g Kieselgel chromatographiert. Aus den mit Toluol-Essigester-(19:1) eluierten Fraktionen erhielten wir durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Pentan 2,89 g Trien V vom Smp. 149–151°; nach erneutem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther Smp. 151–152°.

$C_{25}H_{28}O_3$ (374,46) Ber. C 80,18 H 7,00% Gef. C 79,92 H 7,11%

3-Methoxy-7 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{1,3,5}$ (10)-östratrien (VIII): Zu einer Lösung von 18,75 g Methyläther des 7 α -Methylöstons (VII b) [16] in 180 ml Tetrahydrofuran gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom bei –16° 2 g Lithiumaluminiumhydrid. 45 Min. später wurden unter guter Kühlung zunächst eine Mischung von 20 ml Essigester und 20 ml Toluol und dann 400 ml halbgesättigte SEIGNETTE-Salz-Lösung zugesetzt. Darauf extrahierten wir dreimal mit Toluol und schüttelten die organischen Lösungen mehrmals mit halbgesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung aus. Durch Kristallisation des Rückstandes der getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen aus Methylenchlorid-Äther-Methanol und Trocknen bei 75° im Hochvakuum erhielten wir 17,4 g 3-Methoxy-7 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{1,3,5}$ (10)-östratrien (VIII); nach erneutem Umlösen Smp. 129–131°. Aus der Mutterlauge wurden noch 680 mg VIII gewonnen. $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ ($c = 0,588$); IR.-Spektrum: charakteristische Banden u.a. bei 2,75 μ , 2,85 μ , 6,20 μ und 6,34 μ .

$C_{20}H_{28}O_2$ (300,42) Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 79,87 H 9,23%

3-Methoxy-7 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{2,5}$ (10)-19-norandrostadien (IX): Zu 540 ml flüssigem Ammoniak gaben wir unter Rühren eine Lösung von 17,4 g Methyläther VIII in 210 ml Tetrahydrofuran und 210 ml *t*-Butanol unter Nachspülen mit einer Mischung von 30 ml Tetrahydrofuran und 30 ml *t*-Butanol. Bei einer Innentemperatur von –70° bis –60° wurden darauf 30 g Natrium in kleinen Stücken zugesetzt. Nach $4\frac{3}{4}$ Std. Rühren bei der angegebenen Temperatur wurde vorsichtig mit 200 ml Methanol versetzt, wobei die Temperatur auf –40° stieg. $\frac{3}{4}$ Std. später wurde die Kühlung entfernt, worauf ein Temperaturanstieg auf –29° erfolgte. Sobald alles Ammoniak verdampft und kein Natrium mehr vorhanden war, setzten wir 450 ml Wasser und dann 450 ml gesättigte Kochsalzlösung zu. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Toluol wurden die organischen Lösungen mit halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus einem Äther-Pentan-Gemisch erhielten wir 16,2 g Enoläther IX vom Smp. 115–116°. Aus der Mutterlauge wurden noch 0,8 g derselben Verbindung gewonnen.

$C_{20}H_{30}O_2$ (302,44) Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 78,95 H 9,80%

3-Methoxy-7 α -methyl-17-oxo- $\Delta^{2,5(10)}$ -19-norandrostadien (XII): Eine Lösung von 16,2 g Carbinol IX und 14,4 g Aluminiumisopropylat in 480 ml Toluol und 120 ml Cyclohexanon wurde $1\frac{3}{4}$ Std. unter Rühren im Stickstoffstrom gekocht. Darauf gossen wir die abgekühlte Reaktionslösung auf verdünnte SEIGNETTE-Salz-Lösung und extrahierten mehrmals mit Toluol. Der Rückstand der mit verdünnter SEIGNETTE-Salz-Lösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde durch einstündiges Erwärmen auf 80° unter 0,05 Torr im Rotationseindampfer von hochsiedenden Anteilen befreit, in Toluol aufgenommen und die Lösung durch 72 g Aluminiumoxid (Aktivität II) unter Nachwaschen mit 3 l Toluol filtriert. Aus dem Rückstand des im Vakuum eingedampften Filtrates erhielten wir durch Kristallisation aus Äther-Pentan 12,76 g Keton XII vom Smp. 124,5–126,5°.

$C_{20}H_{28}O_2$ (300,42) Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 79,91 H 9,17%

3-Methoxy-7 α ,17 α -dimethyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{2,5(10)}$ -19-norandrostadien (XVa): In 30 ml einer 3N Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Äther gaben wir unter Kühlung im Stickstoffstrom 3 g Keton XII unter Nachspülen mit 30 ml Äther. Nach $1\frac{1}{2}$ -ständigem Kochen wurde unter Kühlung mit 50 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 50 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Den Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen chromatographierten wir an 90 g Aluminiumoxid (Aktivität II). Durch Kristallisation der mit Toluol-Petroläther-(1:1) eluierten Fraktionen aus Äther-Pentan wurden 310 mg Ausgangsmaterial XII zurückerhalten. Aus den mit Toluol und mit Toluol-Essigester-(9:1) erhaltenen Fraktionen gewannen wir durch Umlösen aus Äther-Pentan 2,09 g 3-Methoxy-7 α ,17 α -dimethyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{2,5(10)}$ -19-norandrostadien (XVa) vom Smp. 107–108°. IR.-Spektrum: 2,74 μ (Hydroxyl) und 5,88 μ + 5,98 μ (Doppelbindungen).

$C_{21}H_{32}O_2$ (316,47) Ber. C 79,70 H 10,19% Gef. C 79,68 H 9,95%

Durch Behandlung des Mutterlaugenrückstandes in der weiter unten beschriebenen Weise mit einer wässrig-methanolischen Lösung von Oxalsäure erhielten wir 245 mg der 3-Oxo-Verbindung XIb vom Smp. 135,5–137°.

3-Methoxy-7 α -methyl-17 α -äthinyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{2,5(10)}$ -19-norandrostadien (XVb): Zu einer Lösung von 2,5 g Keton XII in 35 ml Dimethylsulfoxid und 6 ml Toluol gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom 2,4 g Lithiumacetylid-Äthylendiamin unter Nachspülen mit 6 ml Toluol. Nach 20-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde unter Rühren und Kühlung zunächst mit 10 g Ammoniumchlorid und dann mit Wasser versetzt. Darauf extrahierten wir dreimal mit Methylenchlorid, schüttelten die organischen Lösungen mit verdünnter Kochsalzlösung aus, trockneten und dampften sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde an 75 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Aus den ersten mit Toluol eluierten Fraktionen erhielten wir durch Kristallisation aus Äther-Pentan 235 mg Ausgangsmaterial XII zurück. Die folgenden mit Toluol und mit Toluol-Essigester-(19:1) eluierten Fraktionen lieferten das Äthinylcarbinol XVb, von dem wir nach Umlösen aus Äther-Pentan 1,66 g erhielten; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch Smp. 134,5–137,5°. IR.-Spektrum: 2,76 μ (Hydroxyl), 3,00 μ (Acetylen) und 5,89 μ + 5,99 μ (Doppelbindungen).

$C_{22}H_{30}O_2$ (326,46) Ber. C 80,93 H 9,26% Gef. C 80,46 H 8,87%

3-Oxo-7 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -19-norandrostadien (XIa): Zu einer Lösung von 27,85 g 3-Methoxy-7 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{2,5(10)}$ -19-norandrostadien (IX) in 2 l Methanol gaben wir eine Lösung von 30,6 g Oxalsäure-dihydrat in 400 ml Wasser und liessen 40 Min. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde unter Rühren auf 4,7 l Wasser gegossen, abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen erhielten wir 24,3 g 3-Oxo-Verbindung XIa vom Smp. 127,5–129,5°. Zur Analyse wurde aus Methylenchlorid-Äther-Pentan umkristallisiert. Smp. 130–131,5°; $[\alpha]_D^{20} = +156^\circ$ ($c = 0,710$); IR.-Spektrum: 2,74 μ (Hydroxyl) und 5,81 μ (3-Keton).

$C_{19}H_{28}O_2$ (288,41) Ber. C 79,12 H 9,79% Gef. C 79,10 H 9,97%

*3-Oxo-7 α ,17 α -dimethyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -19-norandrostadien (XIb)*⁹⁾: Smp. 136,5–138° (Äther); $[\alpha]_D^{20} = +131^\circ$ ($c = 0,523$); IR.-Spektrum: 2,73 μ (Hydroxyl) und 5,81 μ (Keton).

$C_{20}H_{30}O_2$ (302,44) Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,25 H 9,71%

⁹⁾ Aufarbeitung durch Verdünnen mit Wasser und Ausschütteln mit Toluol.

3-Oxo-7 α -methyl-17 α -äthynyl-17 β -hydroxy- $\Delta^5(10)$ -19-norandrosten (XIc): Smp. 166–169° (Methylenchlorid-Äther); $[\alpha]_D^{20} = +105^\circ$ ($c = 0,539$); IR.-Spektrum: 2,74 μ (Hydroxyl), 2,97 μ (Acetylen) und 5,81 μ (3-Keton).

$C_{21}H_{28}O_2$ (312,44) Ber. C 80,73 H 9,03% Gef. C 80,71 H 9,06%

3-Oxo-7 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^4,9$ -19-norandrostadien (Xa): Zu einer Lösung von 1 g Keton XIa in 29 ml Pyridin gaben wir unter Rühren und Eiskühlung 6,4 ml einer 1,11 N Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff unter Nachspülen mit 2 ml Pyridin. Nach 4 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde auf 100 ml halbgesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Lösungen wurden mit 0,1 N Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Bei der Chromatographie des Rückstandes an 50 g Kieselgel erhielten wir aus den mit Toluol-Essigester-(19:1) eluierten Fraktionen durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 80 mg Ausgangsmaterial XIa zurück. Mit Toluol-Essigester-(1:1) wurde das Dienon Xa eluiert, von dem wir 260 mg erhielten. Zur Analyse wurde aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 166–169°; $[\alpha]_D^{20} = -320^\circ$ ($c = 0,566$); $\epsilon_{220} = 6800$, $\epsilon_{307} = 20400$; IR.-Spektrum: 2,74 μ + 2,86 μ (Hydroxyl) und 6,02 μ + 6,22 μ ($\Delta^4,9$ -3-Keton).

$C_{19}H_{26}O_2$ (286,40) Ber. C 79,68 H 9,15% Gef. C 79,19 H 9,17%

Benzoat Xb: Aus Xa wie üblich in Pyridinlösung mit Benzoylchlorid hergestellt und aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 183–185°; $\epsilon_{230} = 19200$, $\epsilon_{305} = 19800$; IR.-Spektrum: charakteristische Banden u. a. bei 5,80 μ , 6,01 μ und 6,22 μ .

$C_{26}H_{30}O_3$ (390,50) Ber. C 79,96 H 7,74% Gef. C 80,15 H 7,54%

3-Oxo-7 α ,17 α -dimethyl-17 β -hydroxy- $\Delta^4,9$ -19-norandrostadien (Xc): Smp. 174,5–176,5° (Methylenchlorid-Äther); $[\alpha]_D^{20} = -325^\circ$ ($c = 0,651$); $\epsilon_{220} = 6100$, $\epsilon_{308} = 19950$; IR.-Spektrum: 2,76 μ + 2,87 μ (Hydroxyl) und 6,03 μ + 6,24 μ ($\Delta^4,9$ -3-Keton).

$C_{20}H_{28}O_2$ (300,42) Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 79,73 H 9,53%

3-Oxo-7 α -methyl-17 α -äthynyl-17 β -hydroxy- $\Delta^4,9$ -19-norandrostadien (Xd): Smp. 190,5–193° (Methylenchlorid-Äther); $[\alpha]_D^{20} = -313^\circ$ ($c = 0,607$); $\epsilon_{237} = 6200$, $\epsilon_{307} = 16800$; IR.-Spektrum: 2,75 μ + 2,89 μ (Hydroxyl), 2,99 μ (Acetylen) und 6,02 μ + 6,22 μ ($\Delta^4,9$ -3-Keton).

$C_{21}H_{26}O_2$ (310,42) Ber. C 81,25 H 8,44% Gef. C 80,94 H 8,48%

3-Oxo-7 α -methyl-17 β -benzoyloxy- $\Delta^5(10)$, $9(11)$ -19-norandrostadien (XIIIa): Eine Mischung von 1,7 g Benzoat Xb, 17 ml Methanol und 1,7 ml Pyrrolidin wurde 5 Min. im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen erstarrte das ausgeschiedene Öl zu einem gelben Pulver, das abgenußt und mit kaltem Methanol gewaschen wurde: 1,8 g 3-Pyrrolidino-7 α -methyl-17 β -benzoyloxy- $\Delta^3,5(10)$, $9(11)$ -19-norandrostadien. Wegen seiner Unbeständigkeit wurde das Rohprodukt unverzüglich mit 1,8 ml Eisessig versetzt und mit einem Glasstab gut vermischt. 5 Min. später verdünnten wir mit 18 ml Wasser und nutschten nach weiteren 15 Min. den gebildeten Niederschlag ab. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum über Phosphorpentoxid wurde 1 g des Diens XIIIa erhalten. Nach Umlösen aus Äther-Pentan Smp. 113–114°. $\epsilon_{236} = 32000$.

$C_{26}H_{30}O_3$ (390,50) Ber. C 79,96 H 7,74% Gef. C 79,83 H 7,69%

3-Oxo-7 α ,17 α -dimethyl-17 β -hydroxy- $\Delta^5(10)$, $9(11)$ -19-norandrostadien (XIIIb)¹⁰⁾: Smp. 126–127° (Methylenchlorid-Äther-Petroläther); $[\alpha]_D^{20} = +69^\circ$ ($c = 0,528$); $\epsilon_{242} = 20300$; IR.-Spektrum: charakteristische Banden u. a. bei 2,75 μ und 5,80 μ .

$C_{20}H_{28}O_2$ (300,42) Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 79,97 H 9,49%

3-Oxo-7 α -methyl-17 α -äthynyl-17 β -hydroxy- $\Delta^5(10)$, $9(11)$ -19-norandrostadien (XIIIc)¹⁰⁾: Smp. 206–214° (Methylenchlorid-Äther); $\epsilon_{242} = 20100$; IR.-Spektrum (in Nujol): 2,89 μ (Hydroxyl), 3,02 μ (Acetylen), 5,83 μ (3-Keton).

3-Oxo-7 α -methyl-17 β -benzoyloxy- $\Delta^4,9,11$ -19-norandrostatrien (XIVa): Zu einer Lösung von 6,52 g rohem Dien XIIIa in 160 ml Methylenchlorid gaben wir unter Kühlung mit Eis-Methanol

¹⁰⁾ Nach Zugabe von Eisessig und Verdünnen mit Wasser keine Kristallisation. Es wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und an Florisil chromatographiert.

¹¹⁾ Das Enamin kristallisierte erst nach Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum.

3,6 g 85-proz. *m*-Chlorperbenzoesäure, liessen 30 Min. bei Zimmertemperatur rühren und dann noch 4½ Std. bei -8° stehen. Dann wurde auf 250 ml 2 N Sodalösung gegossen, dreimal mit Toluol extrahiert, dreimal mit 250 ml 2 N Sodalösung und zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an 200 g Aluminiumoxid (Aktivität II) adsorbiert unter Nachwaschen mit je 600 ml Toluol und 600 ml Toluol-Essigester-(49:1). Nach einer Stunde eluierten wir mit 3 l Essigester. Der Rückstand des im Vakuum eingedampften Filtrates wurde in 78 ml Methylenchlorid und 312 ml Äther gelöst, worauf wir unter Rühren mit 15,6 ml Bortrifluorid-ätherat versetzten. 20 Min. später wurde unter Rühren auf 650 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierten wir an 300 g Kieselgel. Die mit Toluol-Essigester-(19:1) eluierten Fraktionen lieferten durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 3,95 g Trien XIVa vom Smp. 159,5–160,5°. Aus der Mutterlauge wurden noch 240 mg Trien gewonnen. $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$ ($c = 0,477$); IR.-Spektrum: 5,80 μ (Benzoat) und 6,00 μ + 6,32 μ ($\Delta^{4,9,11}$ -3-Keton).

$C_{26}H_{28}O_3$ (388,48) Ber. C 80,38 H 7,27% Gef. C 80,07 H 7,16%

3-Oxo-7 α ,17 α -dimethyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{4,9,11}$ -19-norandrostatrien (XIVb) [4b]: Smp. 176–177° (Methylenchlorid-Äther-Pentan); $[\alpha]_D^{20} = -147^\circ$ ($c = 0,612$); $\epsilon_{240} = 6600$, $\epsilon_{348} = 30900$; IR.-Spektrum: 2,72 μ + 2,84 μ (Hydroxyl) und 6,01 μ + 6,32 μ ($\Delta^{4,9,11}$ -3-Keton).

$C_{26}H_{26}O_2$ (298,41) Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,35 H 8,99%

3-Oxo-7 α -methyl-17 α -äthinyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{4,9,11}$ -19-norandrostatrien (XIVc) [4a]: Smp. 209–210° (Methylenchlorid-Äther-Pentan); $\epsilon_{240} = 6700$, $\epsilon_{345} = 29400$; IR.-Spektrum: 2,71 μ (Hydroxyl), 2,95 μ (Acetylen) und 6,00 μ + 6,30 μ ($\Delta^{4,9,11}$ -3-Keton).

$C_{21}H_{24}O_2$ (308,40) Ber. C 81,78 H 7,84% Gef. C 81,18 H 7,91%

Dehydrierungen mit Dichlordicyanbenzochinon. – a) Von 3-Oxo-17 β -benzoyloxy- $\Delta^{5(10),9(11)}$ -19-norandrostadien (I): Zu einer Lösung von 100 mg Dien I in 10 ml Benzol gaben wir eine Lösung von 170 mg Dichlordicyanbenzochinon in 4 ml Benzol unter Nachspülen mit 1 ml Benzol. Nach einstündigem Rühren im Stickstoffstrom wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschliessend chromatographierten wir den Rückstand der im Vakuum eingedampften Lösung an 5 g Kieselgel. Die mit Toluol-Essigester-(19:1) eluierten kristallinen Fraktionen, aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert, lieferten 57,5 mg Trien V vom Smp. 150–152,5°.

b) Von 3-Oxo-7 α -methyl-17 β -benzoyloxy- $\Delta^{5(10),9(11)}$ -19-norandrostadien (XIIIa): Die Dehydrierung, wie unter a) angegeben durchgeführt, lieferte 3,5 mg an Trien XIVa.

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

SUMMARY

The easy conversion of 3-oxo- $\Delta^{5(10),9(11)}$ -19-norsteroids into 3-oxo- $\Delta^{4,9,11}$ -19-norsteroids by subsequent treatment with a peracid, aluminium oxide, and boron trifluoride is described.

Chemische Forschungslaboratorien der Pharmazeutischen
Abteilung der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel, Schweiz

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. WIELAND & G. ANNER, *Helv.* 50, 289 (1967).
- [2] L. VELLUZ, G. NOMINÉ, R. BUCOURT & J. MATHIEU, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* 257, 569 (1963).
- [3] J. A. CAMPBELL, S. C. LYSTER, G. W. DUNCAN & J. C. BABCOCK, *Steroids* 7, 317 (1963).
- [4] a) L. VELLUZ, J. MATHIEU & G. NOMINÉ, *Tetrahedron, Suppl.* 8 (part II), 495 (1966). –
b) L. VELLUZ, G. NOMINÉ, J. MATHIEU, R. BUCOURT, L. NÉDÉLEC, M. VIGNAU & J. C. GASC, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* 264, 1396 (1967).
- [5] R. JOLY, J. WARNANT, J. JOLLY & J. MATHIEU, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* 258, 5669 (1964).

- [6] a) R. JOLY, J. WARNANT & J. JOLLY, D.B.P. 1 229 526. – b) *Ibidem*, D.B.P. 1 232 577.
[7] J. J. BROWN & S. BERNSTEIN, *Steroids* 8, 87 (1966).
[8] ROUSSEL-UCLAF, Niederländisches Patent 6 517 141.
[9] G. NOMINÉ, R. BUCOURT & M. VIGNAU, U.S.P. 3 052 672.
[10] J. S. MILLS, J. BARRERA, E. OLIVARES & H. GARCÍA, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 5882 (1960).
[11] Y. KAWAZOE, Y. SATO, M. NATSUME, H. HASEGAWA, T. OKAMOTO & K. TSUDA, *Chem. pharmaceut. Bull. (Japan)*, 10, 338 (1962).
[12] J. PÉREZ RUCLAS, J. IRIATE, F. A. KINCL & C. DJERASSI, *J. org. Chemistry* 23, 1744 (1958); A. D. CROSS, E. DENOT, R. ACEVEDO, R. URQUIZA & A. BOWERS, *ibid.* 29, 2195 (1964).
[13] M. MOUSSERON-CANET & J. C. GUILLEUX, *Bull. Soc. chim. France*, 1966, 3858.
[14] S. G. LEVINE, N. H. EUDY & C. F. LEFFLER, *J. org. Chemistry* 31, 3995 (1966).
[15] L. VELLUZ, M. LEGRAND & M. GROSJEAN in «Optical Circular Dichroism», Verlag Chemie, Weinheim 1965, p. 128; P. CRABBÉ in «Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry» Holden-Day, San Francisco 1965, p. 210.
[16] J. KALVODA, CH. KRÄHENBÜHL, P. A. DESAULLES & G. ANNER, *Helv.* 50, 281 (1967).
[17] H. L. DRYDEN, G. M. WEBBER, R. R. BURTNER & J. A. CELLA, *J. org. Chemistry* 26, 3237 (1961).
[18] M. PERELMAN, E. FARKAS, E. J. FORNEFELD, R. J. KRAAY & R. T. RAPALA, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 2402 (1960).
[19] G. NOMINÉ & R. BUCOURT, U.S.P. 3 033 856.

150. Sur les spectres d'absorption infrarouge, entre 2,5 et 16 μ , de semicarbazones

par Yves-René Naves, André Jacot-Guillarmod et Cornélia Rodica Zanesco

(23 V 67)

Les semicarbazones présentent au moins trois régions d'absorption infrarouge hautement caractéristiques: celles des vibrations de valence $\nu(\text{N-H})$, entre 3500 et 3000 cm^{-1} ; celle de la bande dite amide I, entre 1750 et 1650 cm^{-1} , et enfin celle de la bande dite amide II, entre 1600 et 1550 cm^{-1} .

Nous nous sommes bornés, au cours du présent travail, à relier les particularités relevées dans chacune de ces régions d'absorption à la structure du produit étudié à l'état solide, sans chercher à préciser expérimentalement la nature des absorptions. Notre but très immédiat était de créer des moyens de connaître le type structural de l'aldéhyde ou de la cétone, convertis en semicarbazone. L'étude d'un plus grand nombre de semicarbazones (nous en avons examiné cent vingt), l'extension des mesures au proche infrarouge, l'usage de solutions, la deutériation, l'étude de la polarisation d'absorption sont des objectifs dont le présent travail laisse pressentir l'intérêt. Il y a lieu toutefois de noter que la plupart des semicarbazones sont fort peu solubles dans les solvants apolaires dont l'emploi serait nécessaire pour faire varier les associations intermoléculaires.

Les spectres de vingt-cinq semicarbazones ont été étudiés par DAVISON & CHRISTIE [1], ceux de dix par SHAGIDULLIN, SATTAROVA, RAEVSKII, BUDNIKOV & KITAËV [2] sur des dispersions dans l'huile de vaseline [1] [2], ou dans un hydrocarbure perfluoré [2], ou encore avec le chlorure de potassium [1]. Pour notre part, nous avons pastillé les semicarbazones à 0,5% avec le bromure de potassium et nous avons utilisé