

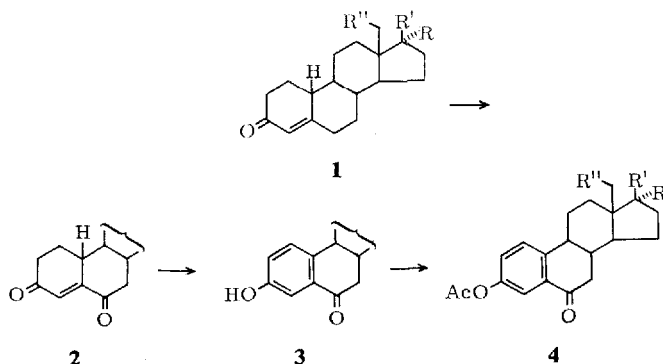
Notiz über die Darstellung von 1,3,5(10)-Östratrien-6-onen

Helmut Hofmeister, Henry Laurent und Rudolf Wiechert*

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
D-1000 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

Eingegangen am 31. Oktober 1972

19-Norsteroiden mit einem 3-Oxo- Δ^4 -System **1** lassen sich mit Sauerstoff in polaren, aprotischen Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, bei 100–120° in 1,3,5(10)-Östratrien-6-one **3** überführen. Mit Acetanhydrid in Pyridin erhält man daraus die 3-Acetoxy-Derivate **4**. Für die oxidative Aromatisierung ist die Anwesenheit eines wasserfreien, basischen Katalysators, wie Kaliumacetat, Kaliumcarbonat oder Kalium-*tert*-butylat notwendig. Als Nebenprodukte entstehen stark polare Verbindungen, deren Struktur nicht aufgeklärt wurde.



	R	R'	R''
a	H	OAc	H
b	C≡CH	OH	H
c	C≡CH	OAc	H
d	C≡CH	OH	CH ₃
e	OAc	COCH ₃	H

Die Oxidation setzt offensichtlich an der Allylstellung des Δ^4 -3-Ketons **1** ein. Als nicht isolierbares Zwischenprodukt entsteht unseres Erachtens zunächst das Diketon **2**, das dann zum Aromaten **3** dehydriert wird.

Zum Beweis setzten wir das Diketon **2a**, das durch Jones-Oxidation aus dem 19-Norsteroid **1a** erhalten wird, mit Sauerstoff in Dimethylformamid unter Zugabe von Kaliumacetat bei 120° um und erhielten das Trien **3a**. Bei 3-Hydroxysteroiden mit aromatischem A-Ring tritt unter den angegebenen Reaktionsbedingungen keine Oxidation am C-Atom 6 ein. Damit ist die umgekehrte Reaktionsfolge, erst Aromatisierung und anschließende Oxidation am C-6, auszuschließen.

Wir danken Frau Ch. Logge für präparative Mitarbeit. Den Herren Dr. G.-A. Hoyer und Dr. G. Cleve gilt unser Dank für die Aufnahme und Diskussion der NMR-, UV- und IR-Spektren.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die optischen Drehungen wurden bei 25° in 0.5proz. Lösung in Chloroform, die UV-Spektren in Methanol im Beckman DK 1, die IR-Spektren in KBr im Perkin-Elmer 621 und die NMR-Spektren im Varian HA 100 mit TMS als internem Standard gemessen. Chromatographiert wurde an der 50–100fachen Menge Kieselgel nach der Gradienten-Methode. Die Elementaranalysen sind in unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium (Leitung Dipl.-Ing. J. Huber) ausgeführt worden.

17 β -Acetoxy-4-östren-3,6-dion (2a)¹⁾: Eine Lösung von 15.0 g 17 β -Acetoxy-4-östren-3-on (**1a**)²⁾ in 250 ml Aceton wird unter Kühlung mit 46.3 ml einer 8 N CrO₃/H₂SO₄-Lösung versetzt und anschließend 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird in Eis/Wasser gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt, in Essigester gelöst und die Lösung mit Wasser gewaschen. Nach Chromatographieren mit 10–12% Aceton/Hexan und zweimaligem Umkristallisieren aus Diisopropyläther werden 550 mg (3.5%) **2a** erhalten. Schmp. 160–161°, $[\alpha]_D^{25}$: –96°. – UV: ϵ_{251} = 11300. – IR: 17-OAc 1723, 6-C=O 1690, 3-C=O 1672, C=C 1607, C–O–R 1240, 1038 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): δ = 0.87 ppm (s, 18-H), 2.05 (s, 17-OAc), 4.65 (t, J = 8 Hz, 17-H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 4-H) im Verhältnis 3 : 3 : 1 : 1.

C₂₀H₂₆O₄ (330.4) Ber. C 72.70 H 7.93 O 19.36 Gef. C 72.30 H 8.03 O 19.39

17 β -Acetoxy-3-hydroxy-1,3,5(10)-östratrien-6-on (3a)

a) *Ausgehend von 1a*: 2.0 g 17 β -Acetoxy-4-östren-3-on (**1a**)²⁾ werden in 15 ml Dimethylsulfoxid mit 1 g wasserfreiem Kaliumacetat 4 h bei 120° unter Einleiten von Sauerstoff gerührt. Die Lösung wird in Eis/Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt saugt man ab, löst es in Methylenchlorid und wäscht mit Wasser. Nach Chromatographieren mit 11–17% Aceton/Hexan und Umkristallisieren aus Aceton/Hexan werden 466 mg (22.6%) **3a** erhalten. Schmp. 276–278° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: –15.5°. – UV: ϵ_{221} = 19500, ϵ_{254} = 8500, ϵ_{325} = 2960. – IR: OH 3380, 17-OAc 1727, C–O 1655, C=C 1600, 1490, C–O–R 1243, 1027 cm⁻¹. – NMR (Pyridin-D₅): δ = 0.77 ppm (s, 18-H), 2.02 (s, 17-OAc), 4.74 (t, J = 8 Hz, 17-H), 7.32 (m, 2- und 1-H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 4-H) im Verhältnis 3 : 3 : 1 : 2 : 1.

C₂₀H₂₄O₄ (328.4) Ber. C 73.15 H 7.37 O 19.48 Gef. C 73.35 H 7.55 O 19.39

b) *Ausgehend von 2a*: 360 mg 17 β -Acetoxy-4-östren-3,6-dion (**2a**)¹⁾ werden, wie unter a) beschrieben, in 3 ml Dimethylformamid mit 180 mg Kaliumacetat umgesetzt. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie (System: Äther/Chloroform 8 : 2) gereinigt und aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 120 mg (33.5%) **3a**, Schmp. 275 bis 276°, nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem nach a) erhaltenen Produkt identisch.

17 α -Äthinyl-3,17 β -dihydroxy-1,3,5(10)-östratrien-6-on (3b): 10.0 g 17 α -Äthinyl-17 β -hydroxy-4-östren-3-on (**1h**)⁴⁾ werden, in Analogie zur Darstellung von **3a** aus **1a**, in 120 ml Dimethylformamid umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 39–52% Essig-

¹⁾ F. J. Zeelen und S. A. Szpilfogel, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **83**, 604 (1964).

²⁾ J. A. Hartman, A. J. Tomaszewski und A. S. Dreiding, J. Am. Chem. Soc. **78**, 5662 (1956).

³⁾ O. Wintersteiner, M. Moore und A. I. Cohen, J. Org. Chem. **29**, 1325 (1964).

⁴⁾ A. Sandoval, L. Miramontes, G. Rosenkranz, C. Djerassi und F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4117 (1953).

ester/Hexan eluieren 3.9 g (38%) **3b**. Schmp. 227–228° (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25}$: -41° . — UV: $\epsilon_{222} = 20700$, $\epsilon_{256} = 3030$. — IR: OH 3560, 3390, C $\equiv$ CH 3280, C=O 1662, C=C 1610, 1570, 1495, C—O—R 1606, 1572, 1495 cm $^{-1}$. — NMR (Pyridin-D $_5$): $\delta = 1.07$ ppm (s, 18-H), 3.40 (s, C $\equiv$ CH), 7.39 (m, 2- u. 1-H), 8.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 4-H) im Verhältnis 3:1:2:1.

C $_{20}$ H $_{22}$ O $_3$ (310.4) Ber. C 77.39 H 7.14 O 15.46 Gef. C 77.27 H 7.37 O 14.81

17 β -Acetoxy-17 α -äthynyl-3-hydroxy-1,3,5(10)-östratrien-6-on (**3c**): 2.0 g 17 β -Acetoxy-17 α -äthynyl-4-östren-3-on (**1c**)⁵ werden wie bei **3a** aus **1a** in 20 ml Dimethylformamid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit 13–16% Aceton/Hexan chromatographiert. Ausb. 310 mg (15%), Schmp. 192–193° (aus Essigester/Hexan), $[\alpha]_D^{25}$: -40° . — UV: $\epsilon_{223} = 19700$, $\epsilon_{256} = 8340$, $\epsilon_{327} = 2860$. — IR: OH 3370, C $\equiv$ CH 3285, 17-OAc 1742, C=O 1670, C=C 1605, 1570, 1490, C—O—R 1260, 1225, 1018 cm $^{-1}$. — NMR (CDCl $_3$): $\delta = 0.92$ ppm (s, 18-H), 2.04 (s, 17-OAc), 2.66 (s, C $\equiv$ CH), 7.10 (dd, $J = 2.5$ u. 9 Hz, 2-H) 7.37 (d, $J = 9$ Hz, 1-H), 7.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 4-H) im Verhältnis 3:3:1:1:1:1.

C $_{22}$ H $_{24}$ O $_4$ (352.4) Ber. C 74.99 H 6.86 O 18.16 Gef. C 74.63 H 6.96 O 18.95

17 α -Äthynyl-3,17 β -dihydroxy-18-methyl-1,3,5(10)-östratrien-6-on (**3d**): 3.0 g 17 α -Äthynyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4-östren-3-on (**1d**)⁶ werden wie bei **3a** aus **1a** in 60 ml Dimethylformamid umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 20–25% Aceton/Hexan eluieren 1.5 g (48%) **3d**, Schmp. 129–133° (Zers.) (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25}$: -66° . — UV: $\epsilon_{221} = 18200$, $\epsilon_{254} = 7770$, $\epsilon_{324} = 2640$. — IR: OH 3400, C $\equiv$ CH 3290, C=O 1665, C=C 1605, 1570, 1490, C—O—R 1050 cm $^{-1}$. — NMR (CDCl $_3$): $\delta = 1.00$ ppm (t, $J = 7$ Hz, 18-CH $_3$), 2.65 (s, C $\equiv$ CH), 7.08 (dd, $J = 2.5$ u. 9 Hz, 2-H), 7.30 (d, $J = 9$ Hz, 1-H), 7.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 4-H) im Verhältnis 3:1:1:1:1:1.

C $_{21}$ H $_{24}$ O $_3$ (324.4) Ber. C 77.75 H 7.46 O 14.79 Gef. C 76.55 H 7.60 O 15.62

3,17 β -Diacetoxy-1,3,5(10)-östratrien-6-on (**4a**)³: 1.8 g **3a** werden in 8 ml Pyridin und 4 ml Acetanhydrid 1 h bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wird in Eis/Wasser eingerührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid aufgenommen. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 6–7% Aceton/Hexan eluieren 980 mg (48%) **4a**. Schmp. 172–172.5° (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25}$: -23° . — UV: $\epsilon_{209} = 25000$, $\epsilon_{247} = 10300$, $\epsilon_{299} = 2120$. — IR: 3-OAc 1770, 17-OAc 1728, C=O 1675, C=C 1603, 1568, 1485, C—O—R 1250, 1200, 1035 cm $^{-1}$. — NMR (CDCl $_3$): $\delta = 0.84$ ppm (s, 18-H), 2.06 (s, 17-OAc), 2.30 (s, 3-OAc), 4.70 (t, $J = 8$ Hz, 17-H), 7.22 (dd, $J = 8$ u. 2.5 Hz, 2-H), 7.44 (d, $J = 8$ Hz, 1-H), 7.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 4-H) im Verhältnis 3:3:3:1:1:1.

C $_{22}$ H $_{26}$ O $_5$ (370.4) Ber. C 71.34 H 7.07 O 21.59 Gef. C 71.28 H 7.28 O 21.37

3-Acetoxy-17 α -äthynyl-17 β -hydroxy-18-methyl-1,3,5(10)-östratrien-6-on (**4d**): Wie vorstehend werden 1.4 g **3d** umgesetzt. Ausb. 1.1 g (70%) **4d**, Schmp. 216–217.5° (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25}$: -77° . — UV: $\epsilon_{208} = 26100$, $\epsilon_{247} = 10600$, $\epsilon_{298} = 2190$. — IR: OH 3600, C $\equiv$ CH 3300, 3-OAc 1760, C=O 1680, C=C 1605, 1570, 1480, C—O—R 1180 cm $^{-1}$. — NMR (CDCl $_3$): $\delta = 1.01$ ppm (t, $J = 7$ Hz, 18-CH $_3$), 2.30 (s, 3-OAc) 2.64 (s, C $\equiv$ CH), 7.24 (dd, $J = 2.5$ u. 9 Hz, 2-H), 7.45 (d, $J = 9$ Hz, 1-H), 7.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 4-H) im Verhältnis 3:3:1:1:1:1.

C $_{23}$ H $_{26}$ O $_4$ (366.5) Ber. C 75.38 H 7.15 O 17.47 Gef. C 74.99 H 7.09 O 17.19

⁵) J. Iriarte, C. Djerassi und H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc. **81**, 436 (1959).

⁶) C. Rufer, H. Kosmol, E. Schröder, K. Kieslich und H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. **702**, 141 (1967).

⁷) A. Zaffaroni, H. J. Ringold, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, G. H. Thomas und C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. **80**, 6110 (1958).

3,17-Diacetoxy-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-6,20-dion (**4e**): 2.0 g 17-Acetoxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion (**1e**)⁷⁾ werden in Analogie zur Darstellung von **3a** aus **1a** in 40 ml Dimethylformamid umgesetzt. 2.0 g so erhaltenes, rohes 17-Acetoxy-3-hydroxy-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-6,20-dion (**3e**) werden, wie bei **4a** beschrieben, acetyliert. Nach Chromatographieren mit 15.5–17.5% Aceton/Hexan erhält man 446 mg (19.5%, bez. auf **1e**) **4e**, Schmp. 263–265° (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25}$: -31° . — UV: $\epsilon_{207} = 27300$ (Endabsorpt.), $\epsilon_{247} = 10400$, $\epsilon_{297} = 2270$. — IR: 3-OAc 1760, 17-OAc 1738, 20-C=O 1708, 6-C=O 1678, C=C 1605, 1973, 1487, C—O—R (17-OAc) 1250, C—O—R (3-OAc) 1210 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): $\delta = 0.69$ ppm (s, 18-H), 2.09 (s, 17-OAc), 2.14 (s, 17-COCH₃), 2.30 (s, 3-OAc), 7.25 (dd, $J = 2.5$ u. 8.5 Hz, 2-H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.76 (d, $J = 2.5$ Hz, 4-H) im Verhältnis 3 : 3 : 3 : 3 : 1 : 1.

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6$ (412.5) Ber. C 69.89 H 6.84 O 23.27 Gef. C 68.95 H 6.87 O 23.28

[406/72]

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1973 — Printed in Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Hans Musso, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München. Verantwortlich für den Anzeigenteil: H. Both, Verlag Chemie GmbH (Geschäftsführer Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), 694 Weinheim, Pappelallee 3, Postfach 129/149 — Telefon (06201) 4031, Telex 465516 vchwh d. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. — All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form — by photoprint, microfilm, or any other means — nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. — Nach dem am 1. Januar 1966 in Kraft getretenen Urheberrechtsgesetz der Bundesrepublik Deutschland ist für die fotomechanische, xerographische oder in sonstiger Weise bewirkte Anfertigung von Vervielfältigungen der in dieser Zeitschrift erschienenen Beiträge zum eigenen Gebrauch eine Vergütung zu bezahlen, wenn die Vervielfältigung gewerblichen Zwecken dient. Die Vergütung ist nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e.V. in Frankfurt/M. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie in Köln abgeschlossenen Rahmenabkommens vom 14. 6. 1958 und 1. 1. 1961 zu entrichten. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. — Preis jährlich DM 480. — zuzügl. Versandgebühren; Einzelheft DM 50.— (In diesen Preisen sind 5.5% Mehrwertsteuer enthalten.) Die Bezugsbedingungen für die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker werden auf Anfrage von der Geschäftsstelle, 6 Frankfurt 9, Carl-Bosch-Haus, Varrentrappstraße 40–42, Postfach 9075, mitgeteilt. — Abbestellungen nur bis spätestens 8 Wochen vor Ablauf des Kalenderjahres, Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers. —

In der Zeitschrift werden keine Rezensionen veröffentlicht; zur Besprechung eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Erscheint monatlich. — Druck: Werk- und Feindruckerei Dr. Alexander Krebs, Hemsbach/Bergstr.