Pseudoiron aus Methyl-dehydro-linalool. In analoger Weise hergestellt; Sdp. 110–115°/0,05 Torr; $n_D^{20} = 1{,}5316$; UV.-Absorptionsmaximum bei 292 mμ, $E_{1\,cm}^{1\%} = 1160$.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leiter Dr. H. WALDMANN) ausgeführt.

SUMMARY

A new method for the preparation of α,β-unsaturated aldehydes and α,β;γ,δ-unsaturated ketones is described. The method is based upon the rearrangement of acetates of tertiary ethynyl carbinols to allenic acetates in the presence of acetic acid and silver or copper catalyst; partial conversion of the allenic acetates to diacetates takes place under the reaction conditions. In some cases enol acetates could be isolated.

The allenic acetates and the diacetates can be hydrolyzed to α,β-unsaturated aldehydes; treatment of either with acetone and bases yields α,β;γ,δ-unsaturated ketones.

High yields were obtained in the conversions of dehydrolinalool to citral and pseudoionone and of methyldehydrolinalool to methylcitral and pseudoirone.

The method was also applied to the synthesis of dihydrocitral, farnesal, cyclohexylideneacetaldehyde and (2,2,6-trimethylcyclohexylidene)-acetaldehyde.

Chemische Forschungsabteilung
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel.

---

213. 16α-Hydroxy-19-nor-testosteron

von **O. Schindler**

(7. VIII. 59)

16α-Hydroxy-oestradiol (Oestriol) (I) ist eines der Ausscheidungsderivate oestrogener Hormone beim Menschen[1]). Auf Grund seiner Bedeutung innerhalb des Wirkungsmechanismus der Oestrogene wird die Substanz neuerdings auch klinisch verwendet[2]). Wir waren daran interessiert, den Einfluss chemischer Variation auf die biologische Wirksamkeit der Verbindung kennen zu lernen und berichten im folgenden über die Herstellung von 16α-Hydroxy-19-nor-testosteron (IV) aus Oestriol (I).

Zu diesem Zwecke methylierten wir I mit Diazomethan oder Dimethylsulfat und Alkali, wobei beide Methoden das gleiche kristallisierte Reaktionsprodukt II lieferten, das schon BUTENANDT[3]) erhalten hatte. Dieses liess sich durch Chromatographie an Al_2O_3 reinigen. II verbrauchte 1 Mol. $NaJO_4$, enthielt somit noch die unveränderte Glykolgruppierung. Den Methyläther II reduzierten wir mit Lithium in

[1]) G. F. MARRIAN, Biochem. J. **24**, 435, 1021 (1930); G. F. MARRIAN, E. J. D. WATSON & M. PANATTONI, Biochem. J. **65**, 12 (1957).

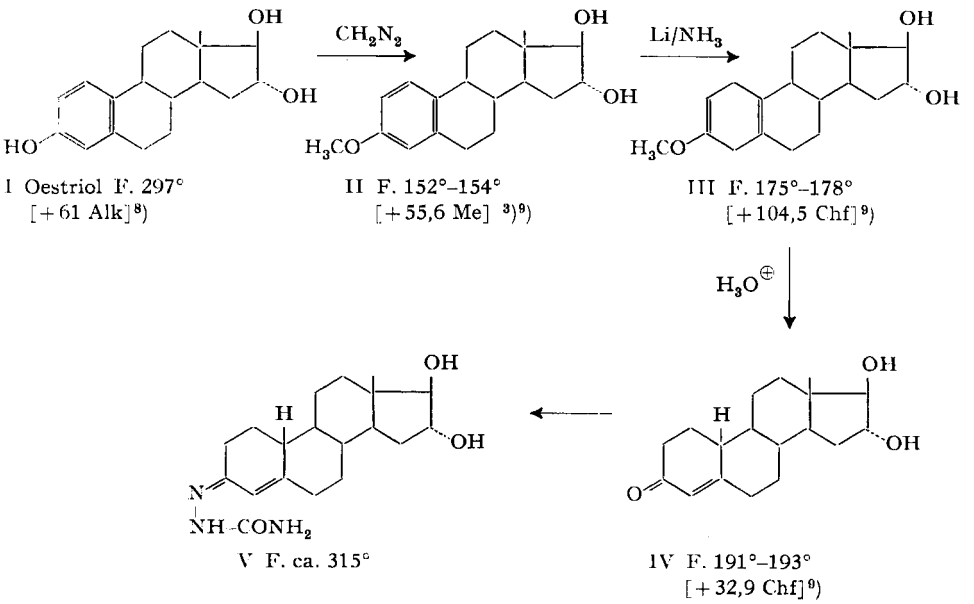
[2]) A. PUCK, W. KORTE & K. A. HÜBNER, Deutsch Med. Wschr. **82**, 1864 (1957).

[3]) A. BUTENANDT & E. L. SCHÄFFLER, Z. Naturforschung **1**, 82 (1946); vgl. auch S. A. THAYER, L. LEVIN & E. A. DOISY, J. biol. Chemistry **91**, 655 (1931).

Ammoniak[4]). Wenn die Aufarbeitung der Reduktionsprodukte ohne Verwendung von Säure durchgeführt wurde, so liess sich der Enoläther III in Kristallen fassen. Die Konstitution des letzteren folgt aus dem IR.-Spektrum (vgl. Fig. 2; Absorption der Enoläthergruppierung bei 6,06 μ) und dem UV.-Spektrum (vgl. Fig. 1). Die saure Hydrolyse von III lieferte das α,β-ungesättigte Keton IV, dessen Konstitution aus dem UV.-Spektrum (Maximum bei 240 mμ, $\log \varepsilon = 4{,}25$; vgl. Fig. 1) und der Titration mit $NaJO_4$ folgt. IV verbrauchte 1 Mol. Na-Perjodat und wurde durch das schwer lösliche, gut kristallisierende Semicarbazon charakterisiert.

Für die Herstellung von IV erübrigte sich die Isolierung von III, die saure Hydrolyse des rohen Reduktionsproduktes lieferte IV in 67,2% der theoretischen Ausbeute.

Die Übertragung auf Oestran-Derivate[5]) der erstmals von WOOSTER u. Mitarb.[6]) am Anisol beschriebenen Reduktionsmethode mit Alkalimetallen in verflüssigtem Ammoniak und nachfolgender saurer Hydrolyse liefert 19-Nor-steroide, die auf Grund von Rotationsdispersionskurven[7]) die gleiche Stereochemie besitzen wie die natürlichen Steroide. Dementsprechend ist auch in IV das Wasserstoffatom an C-10 β-ständig formuliert.



I Oestriol F. 297°
[+61 Alk][8])

II F. 152°–154°
[+55,6 Me] [3])[9])

III F. 175°–178°
[+104,5 Chf][9])

V F. ca. 315°

IV F. 191°–193°
[+32,9 Chf][9])

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen für Na-Licht an; Abkürzungen für Lösungsmittel vgl. Einleitung zum exper. Teil.

---

[4]) A. L. WILDS & N. A. NELSON, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5360 (1953).
[5]) A. J. BIRCH & H. SMITH, Quart. Review **12**, 17 (1958).
[6]) C. B. WOOSTER & K. L. GODFREY, J. Amer. chem. Soc. **59**, 596 (1937).
[7]) C. DJERASSI, R. RINIKER & B. RINIKER, J. Amer. chem. Soc. **78**, 6362 (1956).
[8]) S. A. THAYER, L. LEVIN & E. A. DOISY, J. biol. Chemistry, **91**, 655 (1931).
[9]) Vgl. exp. Teil dieser Arbeit.

Die Arbeit wurde durch die HACO A.G., Gümligen, unterstützt. Der N. V. ORGANON, Oss, danke ich für die Überlassung von Östriol und Herrn R. BLOCH für seine gewissenhafte Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

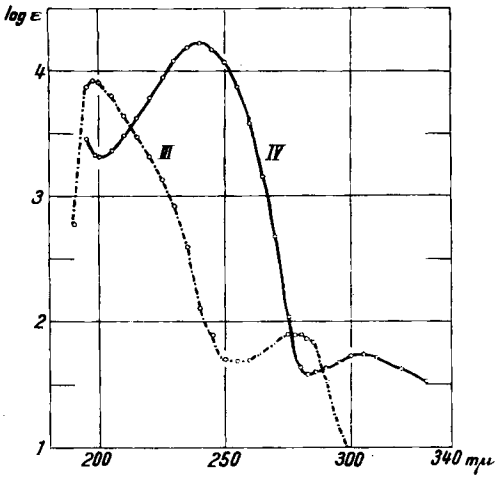


Fig. 1. *UV. Absorptionsspektren in Alkohol*[10])

III = 3-Methoxy-16α,17β-dihydroxy-oestra-2,5(10)-dien (III). λ max: 197 mμ, log ε = 3,93; 277 mμ, log ε = 1,91; 285,5 mμ, log ε = 1,86, berechnet auf $C_{19}H_{28}O_3$ (304,39). Bei Aufnahme des Spektrums in Cyclohexan waren die Maxima bei 198 mμ, log ε = 4,02; 277 mμ, log ε = 2,50; 286 mμ, log ε = 2,51.

IV = 16α-Hydroxy-19-nor-testosteron (IV). λ max 240 mμ, log ε = 4,21 ber. auf $C_{18}H_{26}O_3$ (290,39).

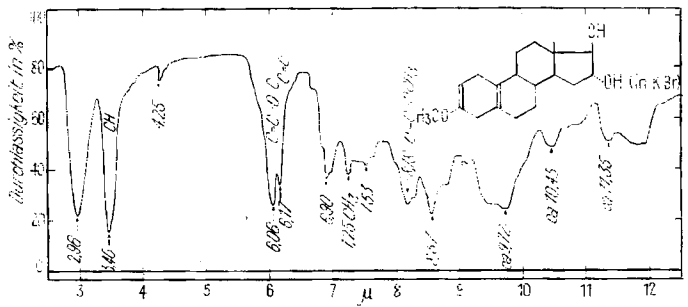


Fig. 2. *IR.-Absorptionsspektrum von 3-Methoxy-16α, 17β-dihydroxy-oestra-2,5(10)-dien (III)*, fest in KBr (nicht vibriert), 2,15 mg Subst. pro Tablette[11])

Experimenteller Teil

Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze ca. ± 2°. Trocknung von Substanzproben zur Aufnahme der UV.- und IR.-Spektren und zur Bestimmung der Drehung 1 Std. bei 50–60°, 0,05 Torr; zur Analyse 6 Std. bei 100°, dann 18 Std. bei 25° über P_2O_5, 0,01 Torr. Die Chromatogramme wurden nach dem Durchlaufverfahren[12]) an alkalifreiem

[10]) Aufgenommen von Herrn K. STICH in einem selbstregistrierenden Spektrophotometer, Modell BECKMAN DK 2. Kompensationsfehler < 1% bei 100% Durchlässigkeit.

[11]) Aufgenommen von Herrn K. STICH in einem PERKIN-ELMER-Double-beam-IR.-spectrophotometer, Modell 21.

Al_2O_3 durchgeführt[13]). Für Lösungsmittel gelten die folgenden Abkürzungen: Ae = Diäthyläther; Al = 95-proz. Alkohol; An = Aceton; Bc = Benzol; Chf = Chloroform; Me = Methanol; Pn = n-Pentan; ML bedeutet Mutterlauge oder Mutterlaugenrückstand.

Methylierung von Oestriol (I) zu II. – a) *Mit CH_2N_2:* 1,566 g Oestriol (I), Smp. 295–299°, wurden in 60 ml Me und 30 ml Chf gelöst und bei 0° mit einem Überschuss an ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt und 18 Std. bei 0° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der kristalline Rückstand an 100 g Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 400 ml Lösungsmittel. Aus den mit Chf-Me-(98,5:1,5) und –(97:3) abgelösten Fraktionen (1,619 g) liessen sich aus Me-Ae 1,080 g Nadeln, Smp. 150–153° erhalten. Die ML der betreffenden Fraktionen gaben aus Me-Ae noch 143 mg Kristalle, die bei 150–155° schmolzen. Die Schmelze enthielt aber noch ungelöste Anteile, die sich erst bei Erhitzen auf 178° verflüssigten. Die zuerst erhaltenen Kristalle wurden aus Me-Ae umkristallisiert, wobei der Smp. unverändert blieb; $[\alpha]_D^{25} = +55{,}6 \pm 3°$ (c = 0,78 in Me).

$C_{19}H_{26}O_3$ (302,40) Ber. C 75,46 H 8,67 OCH_3 10,26% Gef. C 75,39 H 8,58 OCH_3 9,99%

b) *Mit Dimethylsulfat und NaOH:* Zur Lösung von 1,00 g Oestriol vom Smp. 295–299° in 40 ml warmem Al wurden 10 ml 2-n. NaOH gefügt und dann unter Rühren bei 81–83° innerhalb 10 Min. 1,8 ml Dimethylsulfat in 10 ml Al getropft. Darauf wurde noch mit 5 ml Al nachgespült und 4 Std. bei 83° und 2 Std. bei 20° weiter gerührt. Nach Abdestillieren des Al im Vakuum wurde mit Eis versetzt, mit konz. HCl auf pH = 3 gestellt und 5mal mit je 100 ml Chf-Al-(2:1) ausgeschüttelt. Die organischen Auszüge wurden 2mal mit je 10 ml W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 1,16 g, gab aus Me-Ae 933 mg Kristalle mit Smp. 144–150°; nach dem Umkristallisieren aus Me-Ae stieg der Smp. auf 154–157°; $[\alpha]_D = +54{,}1 \pm 2°$ (c = 1,06 in Me).

Die erste ML sowie die ML vom Umkristallisieren wurden an 14,1 g Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 50 ml. Aus den mit Chf-Me-(99,5:0,5) und Chf-Me-(98,5:1,5) abgelösten Fraktionen (225 mg) wurden noch 172 mg Kristalle Smp. 153–155° erhalten. Die mit Chf-Me-(97:3) erhaltenen Fraktionen (45 mg) gaben noch 30 mg Ausgangsmaterial mit Smp. 295–300°.

Oxydation von II mit $NaJO_4$: 2,38 mg (2,88 mg) Methyläther II (hergestellt nach Methode b) wurden in 2 ml Me gelöst und mit 2 ml einer 1-proz. Na-Metaperjodat-Lösung (pH = 5,5) versetzt. Nach 18 Std. bei 20° wurde das noch vorhandene $NaJO_4$ jodometrisch mit 0,02-n. Na-Arsenit-Lösung ermittelt. Dieser Wert wurde verglichen mit dem einer Blindprobe aus 2 ml Me und 2 ml 1-proz. $NaJO_4$-Lösung. – 2,38 mg (2,88 mg) II verbrauchten 0,81 (0,83) Mol. $NaJO_4$.

Reduktion von 3-O-Methyl-oestriol (II) mit Li in NH_3 zu 3-Methoxy-16α,17β-dihydroxy-oestra-2,5(10)-dien (III). In einem auf –70° abgekühlten, mit Rührer, Gaseinleitungsrohr, Tropftrichter und Natronkalkrohr ausgerüsteten 4-Hals-Kolben wurden 400 ml Ammoniak kondensiert und innerhalb 15 Min. 5,0 g Lithium eingetragen. Nachdem weitere 30 Min. gerührt worden war, wurden 600 mg Östriolmethyläther II, Smp. 151–154°, gelöst in 15 ml Dioxan und 30 ml Dowanol 35 B (Propylenglycol-methyläther)[14]), innerhalb 1 Std. zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wurde 45 Min. weiter gerührt. Dann wurde abs. Alkohol bis zur Entfärbung der Lösung zugetropft (100–150 ml). Hierauf wurde die Kältemischung entfernt und unter Durchleiten von Stickstoff das Ammoniak abgeblasen. Der Rückstand wurde mit 100 ml W versetzt und 5mal mit je 200 ml Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge wurden mit je 25 ml W, 2-n. Na_2CO_3-Lösung und noch 2mal mit W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (749 mg) gab aus Chf-Ae (später mit Pn-Zusatz) 516 mg Kristalle mit Smp. 166–170°. Diese wurden aus An-Pn umkristallisiert: 240 mg Nadeln mit Umwandlung zu Plättchen Smp. 174–177°; nochmaliges Umkristallisieren aus An-Pn änderte den Smp. nicht; $[\alpha]_D^{27} = +104{,}5 \pm 2°$ (c = 1,23 in Chf). UV.- und IR.-Spektren s. theoretischen Teil.

$C_{19}H_{28}O_3$ (304,39) Ber. C 74,97 H 9,26 OCH_3 10,19% Gef. C 74,89 H 9,33 OCH_3 10,03%

Hydrolyse von 3-Methoxy-16α,17β-dihydroxy-oestra-2,5(10)-dien (III) zu IV. 54 mg Enoläther III, Smp. 174–177°, wurden in 10 ml An gelöst, mit 3 ml 2-n. HCl versetzt und 1 Std. unter Rück-

[12]) T. Reichstein & C. W. Shoppee, Disc. Transact. Faraday Soc. **7**, 305 (1949).

[13]) J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **27**, 1292 (Fussnote 2) (1944).

[14]) Bezogen von Dow Corning, Midland, Michigan, USA.

fluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das An im Vakuum abdestilliert und die wässerige Lösung 5mal mit je 20 ml Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Lösungen wurden 3mal mit 3 ml 2-n. Na_2CO_3 und 2mal mit je 3 ml W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 48 mg, gab aus An-Pn 42 mg 16α-Hydroxy-19-nor-testosteron (IV) mit Smp. 189–191°; $[\alpha]_D^{26} = +32{,}9 \pm 2°$ (c = 1,079 in Chf); Analyse vgl. unten.

Herstellung von 16α-Hydroxy-19-nor-testosteron (IV) ohne Isolierung der Zwischenstufen. 580 mg 3-O-Methyl-oestriol (II) vom Smp. 152–154° wurden in 15 ml Dioxan und 30 ml Propylenglykolmethyläther gelöst und wie oben beschrieben mit 5,0 g Li in 400 ml NH_3 reduziert. Der eingedampfte Chf-Auszug der Reduktionsprodukte wurde in 30 ml An gelöst und mit 12 ml 2-n. HCl 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das An im Vakuum abdestilliert und die wässerige Lösung 5mal mit je 30 ml Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge wurden je 2mal mit je 5 ml 2-n. Na_2CO_3 und W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 607 mg, wurde an 24 g Al_2O_3 chromatographiert. Aus den mit Chf und Chf-Me-(99,5:0,5)-(98,5:1,5) erhaltenen Fraktionen, 450 mg, wurden durch Kristallisation aus An-Pn insgesamt 377 mg 16α-Hydroxy-19-nor-testosteron (IV) vom Smp. 186–189° erhalten (67,2% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus An-Pn stieg der Smp. auf 191–193°; $[\alpha]_D^{25} = +32{,}9 \pm 2°$ (c = 1,04 in Chf). UV.-Spektrum vgl. theoretischer Teil.

$C_{18}H_{26}O_3$ (290,39) Ber. C 74,44 H 9,03% Gef. C 74,18 H 9,00%

Oxydation von IV mit $NaJO_4$. 4,60 mg IV wurden in 2 ml Me gelöst, mit 2 ml einer 1-proz. $NaJO_4$-Lösung (pH = 5,5) versetzt und 18 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde in der gleichen Art wie bei 3-O-Methyl-oestriol beschrieben das noch vorhandene $NaJO_4$ titrimetrisch ermittelt. Verbrauch an $NaJO_4$ 0,96 Mol.

Semicarbazon V von 16α-Hydroxy-19-nor-testosteron. 33 mg 16α-Hydroxy-19-nor-testosteron (IV) wurden in 0,8 ml Me gelöst und mit der Semicarbazidacetat-Lösung aus 50 mg Semicarbazidhydrochlorid versetzt. Nach 24 Std. bei 22° wurde mit Chf verdünnt und zweimal mit 10-proz. $KHCO_3$-Lösung und einmal mit W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 40 mg, gab aus Me-Ae 28 mg Kristalle mit Zersetzung unter Verkohlung zwischen 280–300°. Diese wurden noch zweimal aus Me-Ae umkristallisiert: zu Drusen angeordnete Prismen, Zers.-P. zwischen 290–320°.

$C_{19}H_{29}O_3N_3$ (347,45) Ber. C 65,68 H 8,41 N 12,10% Gef. C 65,42 H 8,45 N 12,24%

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor des Institutes (Leitung: E. THOMMEN) ausgeführt.

Zusammenfassung

Die Reduktion von 3-O-Methyl-oestriol zu 3-Methoxy-16α,17β-dihydroxy-oestra-2,5(10)-dien wird beschrieben. Saure Hydrolyse des letzteren liefert 16-α-Hydroxy-19-nor-testosteron.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.