

FRED A. KINCL und MARÍA GARCÍA¹⁾

Steroide, CXIV²⁾

16 β -Methyl-östran-Derivate

Aus den Forschungslaboratorien der SYNTEX, S. A., Mexico City, Mexico³⁾

(Eingegangen am 20. Oktober 1958)

Die Mannich-Kondensation von Östron-methyläther und die thermische Spaltung der so entstandenen Base lieferte 16-Methylen-östron-methyläther. Die Methylengruppe wurde katalytisch hydriert, die 17-Keto-Gruppe reduziert und das Östradiol-Derivat durch Lithium in Ammoniak sowie Säurehydrolyse in das 16 β -Methyl-19-nor-testosteron übergeführt. Im Tierversuch zeigten die Östron- und Östradiol-Derivate eine gegenüber den Stammsubstanzen verminderte östrogene Aktivität, die nor-Testosteron-Abkömmlinge hingegen eine starke anabole und eine verminderte androgene Aktivität.

Im Verlauf unserer Arbeiten über die physiologische Auswirkung bei Veränderungen des Steroid-Moleküls haben wir uns mit der Darstellung von 19-nor-Steroiden befaßt. Den ersten Vertreter dieser Gruppe, das 19-nor-Testosteron, beschrieb A. J. BIRCH³⁾ im Jahre 1950 und, aufbauend auf dieser grundlegenden Arbeit, wurde eine lange Reihe von Verbindungen dieser Gruppe synthetisiert⁴⁾. In vielen Fällen steigerte die Abwesenheit der C-19-Methylgruppe die biologische Aktivität; so zeigten z. B. das 19-nor-Progesteron⁵⁾, das 17 α -Äthinyl-19-nor-testosteron⁶⁾ sowie die 17 α -Alkyl-19-nor-testosteron-Analoga eine hohe Progesteron-Wirkung^{5, 6, 7a, b, c, d)}; die verschiedenen 19-nor-Androstan-Derivate wiesen eine starke anti-östrogene Wirkung⁴⁾ auf. Da außerdem beobachtet worden war, daß die Einführung einer 16-Methyl-Gruppe in die Androstanreihe die androgene Aktivität erheblich verminderte⁸⁾, schien es von Interesse, 16-Methyl-19-nor-Verbindungen der Androstanreihe herzustellen, um den Einfluß der 16-Methyl-Gruppe auf die biologische Aktivität

¹⁾ Apartado Postal Nr. 2679.

²⁾ Die nachstehende Arbeit bildet einen Teil der Diplom-Arbeit von M. GARCÍA, Universidad Motolinia, Mexico City, 1958.

³⁾ CXIII. Mitteil.: E. VELARDE, J. IRIARTE, H. J. RINGOLD and CARL DJERASSI, J. org. Chemistry, im Druck.

⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 1950, 367.

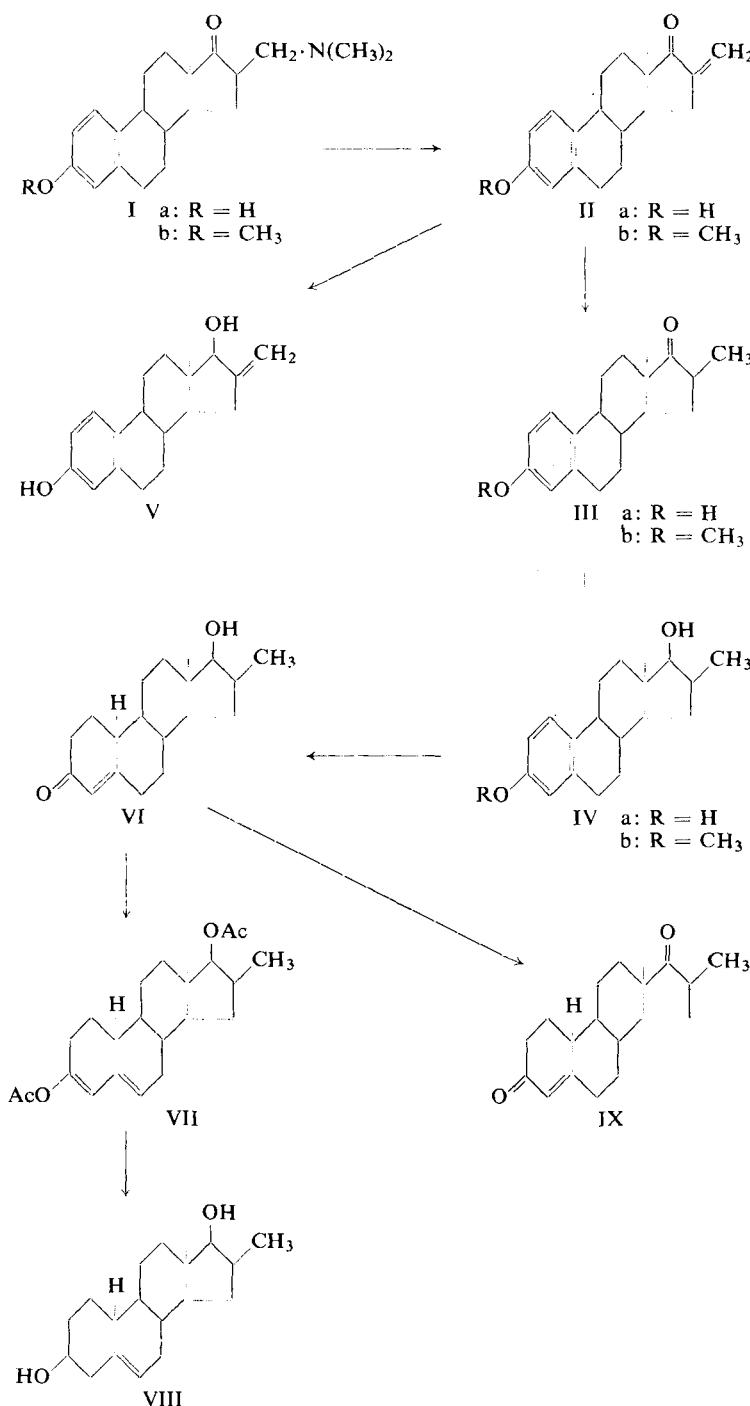
⁵⁾ Literaturübersicht siehe A. BOWERS, H. J. RINGOLD und R. I. DORFMAN, J. Amer. chem. Soc. 79, 4556 [1957].

⁶⁾ L. MIRAMONTES, G. ROSENKRANZ und C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 73, 3540 [1951]; 75, 4440 [1953].

^{7a)} C. DJERASSI, L. MIRAMONTES, G. ROSENKRANZ und F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. 76, 4092 [1954].

^{7b)} G. PINCUS, M. CHANG, M. X. ZARROW, E. S. E. HAFEZ und A. MERRILL, Science [Washington] 124, 890 [1956]; Endocrinology 59, 695 [1956]; ^{b)} R. HERTZ, W. W. TULLNER und E. RAFFELT, ebenda 54, 228 [1954]; ^{c)} E. TYLER, J. clin. Endocrinol. and Metab. 15, 881 [1955]; ^{d)} R. B. GREENBLATT, ebenda 16, 869 [1956].

⁸⁾ F. NEUMANN, O. MANCERA, G. ROSENKRANZ und F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. 77, 5676 [1955].



solcher nor-Verbindungen festzustellen⁹⁾. Als Zwischenprodukte wurden einige neue 16-Methyl-östron- und -östradiol-Derivate gewonnen.

Mannich-Kondensation von Östron mit Paraformaldehyd und Dimethylaminohydrochlorid in siedendem Isoamylalkohol lieferte die Base Ia, welche durch Wasserdampfdestillation glatt in die 16-Methylen-Verbindung IIa übergeführt wurde. Die analoge Kondensation von Östron-methyläther ergab direkt die Methylen-Verbindung IIb und geringe Mengen der Base Ib.

Katalytische Hydrierung von IIa und IIb ergab 16 β -Methyl-östron (IIIa) bzw. den entsprechenden Methyläther IIIb¹⁰⁾.

IIIa wurde sodann mit Lithiumaluminiumhydrid, IIIb mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden Östradiol-Derivaten IV, a und b, reduziert. Reduktion von IVb nach der modifizierten Birch-Methode¹¹⁾ mit Lithium/Ammoniak lieferte in hoher Ausbeute das 2,5-Dihydro-anisol-Derivat, das mit methanolischer Salzsäure in 16 β -Methyl-19-nor-testosteron (VI) oder mit Oxalsäure in 16 β -Methyl- Δ^5 (10)-östren-ol-(17 β)-on-(3) übergeführt werden konnte. Das letztere lagerte sich durch weitere Säurebehandlung glatt zu VI um. Oxydation von VI mit Chromsäure in Aceton lieferte 16 β -Methyl- Δ^4 -19-nor-androsten-dion-(3,17) (IX).

Schließlich wurde das biologisch interessante 16 β -Methyl- Δ^5 -19-nor-androsten-diol-(3 β .17 β) (VIII) durch Behandeln des Enolacetats VII mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt.

Die Einführung der 16 β -Methylgruppe in das Östronmolekül verminderte die östrogene Wirksamkeit erheblich¹²⁾; die Derivate des Methylen- und des Methylöstrons bzw. -östronmethyläthers (IIa, b und IIIa, b) zeigten bei subcutaner Anwendung nur 1/2000 bis 1/3000 der Wirksamkeit der Östrone, wie sich aus der Messung der Gewichtszunahme des Uterus von geschlechtsunreifen Mäusen ergab.

16 β -Methyl-19-nor-testosteron (VI) und 16 β -Methyl- Δ^5 -19-nor-androsten-diol-(3 β .17 β) (VIII) zeigten bei subcutaner Anwendung an der parabiotischen Ratte eine starke Unterdrückung der Gonadotrophin-Ausscheidung der Hypophyse. Die Derivate des nor-Testosterons zeigten hohe anabole und nur untergeordnete androgene Wirksamkeit, wie Messungen des Gewichts des Levator-ani-Muskels, der Vorsteherdrüse und der Samenblase des kastrierten männlichen Partners des parabiotischen Paars ergaben.

⁹⁾ Vor kurzem wurde von den Merck- und Schering-Bloomfield-Gruppen berichtet, daß 16 α - und 16 β -Methyl-cortison-Derivate eine erhöhte antirheumatische Wirksamkeit zeigten (J. Amer. chem. Soc. 80, 3160, 4428, 4431, 4435 [1958]).

¹⁰⁾ Auf Grund der sterischen Faktoren, die die katalytische Hydrierung beeinflussen, wurde der Methylgruppe die β -Stellung zugeschrieben.

¹¹⁾ A. L. WILDES und N. A. NELSON, J. Amer. chem. Soc. 75, 5360 [1953].

¹²⁾ Die biologischen Untersuchungen wurden in „The Worcester Foundation for Experimental Biology“, Shrewsbury, Mass., unter Leitung von Dr. RALPH I. DORFMAN, und in „The Endocrine Laboratories“, Madison, Wis., durchgeführt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Drehungen wurden in Chloroform, die UV-Spektren in 96-proz. Äthanol in unserem Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. L. THROOP bestimmt. Die Mikroanalysen wurden bei A. BERNHARDT, Mülheim (Ruhr), ausgeführt.

16-[Dimethylamino-methyl]-östron (Ia): 13.5 g Östron, 7.5 g *Parafomaldehyd* und 25 g *Dimethylamin-hydrochlorid* wurden in 125 ccm Isoamylalkohol 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in 200 ccm verd. Salzsäure (1:9) gegossen, die Salzsäurelösung dreimal mit 200 ccm Äther ausgeschüttelt, die wäßr. Lösung mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gemacht und die freie Base in dreimal 200 ccm Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das nichtkristalline Rohprodukt (10 g), λ_{max} 284 m μ (log ϵ 3.27), kristallisierte nach Verrühren mit Äther. Schmp. 127–129° (aus Aceton/Hexan), λ_{max} 284–286 m μ (log ϵ 3.36); $[\alpha]_D$: +142°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (327.4) Ber. C 77.02 H 8.93 N 4.28 Gef. C 76.85 H 8.87 N 3.81

Das Hydrochlorid fiel beim Einleiten von trocknem Chlorwasserstoff in eine alkohol.-äther. Lösung von Ia aus. Schmp. 182–185° (Zers.) (aus Aceton/Äther).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (363.9) Ber. N 3.85 Gef. N 4.24

16-Methylen-östron (IIa): Durch eine wäßrige Suspension von 14 g Ia wurde 8 Stdn. lang Wasserdampf geleitet; alsdann wurde viermal mit 150 ccm Chloroform extrahiert, die organische Phase mit verd. Salzsäure, mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Hexan ließen sich insgesamt 12.0 g *16-Methylen-östron* gewinnen, Schmp. 153–155° (i. Hochvak. sublimiert); λ_{max} 224 und 284–286 m μ (log ϵ 4.15 und 3.28); $[\alpha]_D$: +137°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (282.4) Ber. C 80.81 H 7.85 O 11.34 Gef. C 80.71 H 8.37 O 10.93

16-Methylen-östradiol (V): Zu einer Lösung von 1 g IIa in 100 ccm Methanol ließ man 100 mg Natriumborhydrid in 8 ccm Wasser tropfenweise unter kräftigem Umrühren zu laufen und erhitzte das Gemisch 30 Min. unter Rückfluß. Die abgekühlte Lösung wurde in Wasser gegossen, mit etwas Essigsäure versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und eingedampft. Ausb. 670 mg rohes V, Schmp. 155–157°. Umkristallisation aus Aceton/Hexan ergab analysenreines V vom Schmp. 208–210°, λ_{max} 282 m μ (log ϵ 3.30), $[\alpha]_D$: +132°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (284.4) Ber. C 80.24 H 8.51 O 11.25 Gef. C 80.17 H 8.65 O 11.12

16 β -Methyl-östron (IIIa): Einer Suspension von 750 mg hydriertem Palladium-Kohle-Katalysator (5-proz.) in 20 ccm Methanol wurden 2.0 g IIa in 40 ccm Methanol hinzugefügt und 6 Stdn. unter Rühren bei 580 Torr hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Methanol i. Vak. verdampft. Durch Kristallisation aus Aceton/Hexan wurden 1.8 g, Schmp. 222–228°, gewonnen. Zur Analyse wurde i. Hochvak. sublimiert oder aus Aceton umkristallisiert; Schmp. 275–278°, λ_{max} 284–286 m μ (log ϵ 3.19), $[\alpha]_D$: +79°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (284.4) Ber. C 80.24 H 8.51 Gef. C 79.84 H 8.51

16 β -Methyl-östradiol (IVa): Einer Lösung von 500 mg IIIa in 20 ccm Tetrahydrofuran ließ man unter Umrühren eine Suspension von 800 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 ccm Tetrahydrofuran zufüllen. Das Gemisch wurde 45 Min. unter Rückfluß gekocht, die abgekühlte Lösung mit etwas Essigester und mit verd. Salzsäure versetzt, mit kaltem Wasser verdünnt und mit dreimal 80 ccm Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde mit Wasser,

Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und eingedampft. Ausb. 400 mg *IVa*, Schmp. 170–176°. Schmp. 186–189° (aus Äther), λ_{\max} 286 m μ (log ε 3.13), $[\alpha]_D$: +70°.

$C_{19}H_{26}O_2$ (286.4) Ber. C 79.68 H 9.15 O 11.17 Gef. C 79.32 H 9.35 O 11.45

16-Methylen-östron-methyläther (IIb): 14.5 g *Östron-methyläther*, 7.5 g *Paraformaldehyd* und 25.0 g *Dimethylamin-hydrochlorid* wurden in 125 ccm Isoamylalkohol 2 Stdn. gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 450 ccm Chloroform gelöst. Die organische Lösung wurde mit zweimal 200 ccm 5-proz. wäbr. Salzsäure extrahiert, dann mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Die nichtkristalline Rohsubstanz wurde an Aluminiumoxyd (MERCK, für chromatograph. Zwecke) chromatographiert; mit Hexan/Benzol (6:4) eluiert, wurden insgesamt 6.4 g rohes *IIb*, Schmp. 115–118°, erhalten. (Aus demselben Chromatogramm konnten durch Eluieren mit Äther ca. 3.0 g *Östron-methyläther* isoliert werden.) Der Salzsäureextrakt (4.5 g) wurde alkalisch gemacht. Nach Isolierung und Wasserdampf-Destillation, wie bei *IIa*, wurden zusätzliche 3.1 g desselben Materials erhalten. Zur Analyse kristallisierte man aus Aceton, Schmp. 121–123°, λ_{\max} 224 bis 226, 278, 286 m μ (log ε 4.15, 3.32, 3.27), $[\alpha]_D$: +129°.

$C_{20}H_{24}O_2$ (296.4) Ber. C 81.04 H 8.16 O 10.80 Gef. C 81.01 H 8.48 O 10.51

16 β-Methyl-östron-methyläther (IIIb): Aus 2.0 g *IIb*, wie bei *IIIa* beschrieben. Ausb. 1.96 g, Schmp. 77–80°. Schmp. 90–92° (aus Methanol/Wasser), λ_{\max} 278, 286 m μ (log ε 3.31, 3.27), $[\alpha]_D$: +150°.

$C_{20}H_{26}O_2$ (298.4) Ber. C 80.49 H 8.78 O 10.73 Gef. C 80.44 H 8.40 O 11.04

16 β-Methyl-östradiol-3-methyläther (IVb): Eine Lösung von 7.1 g *IIIb* in 200 ccm Methanol wurde mit 3.5 g Natriumborhydrid in 10 ccm Wasser 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergab 6.6 g rohes *IVb*. Schmp. 117–120° (aus Methanol/Wasser), λ_{\max} 278, 286 m μ (log ε 3.27, 3.23), $[\alpha]_D$: +84°.

$C_{20}H_{28}O_2$ (300.4) Ber. C 79.95 H 9.39 Gef. C 79.67 H 9.36

16 β-Methyl-Δ^{2,5(10)}-östradien-diol-(3,17β)-3-methyläther: Die auf –20° abgekühlte Lösung von 3.0 g *IVb* in 275 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde mit 750 ccm flüss. Ammoniak gemischt und unter Rühren während 20 Min. mit 6 g Lithiumdraht in kleinen Portionen versetzt. Die tiefblaue Lösung wurde weitere 30 Min. gerührt und bis zur Entfärbung mit Äthanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, wobei das flüss. Ammoniak verdampfte, mit 200 ccm Wasser versetzt und das gefällte Rohprodukt (2.65 g) filtriert. Schmp. 117–124°. Zur Analyse wurde aus wäbr. Methanol mit einem Tropfen Pyridin umkristallisiert, Schmp. 126–129°, λ_{\max} 278 m μ (log ε 1.97), $[\alpha]_D$: +121°.

$C_{20}H_{30}O_2 \cdot 1/3 H_2O$ (308.4) Ber. C 77.87 H 9.80 Gef. C 77.94 H 10.12

16 β-Methyl-Δ⁵⁽¹⁰⁾-östren-ol-(17β)-on-(3): 500 mg des obigen 2,5-Dihydro-anisol-Derivats, 15 ccm Methanol, 650 mg Oxalsäure und 7.5 ccm Wasser wurden 40 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde in 50 ccm wäbr. Hydrogencarbonatlösung gegossen, dreimal mit je 75 ccm Äther extrahiert, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausb. 340 mg, Schmp. 132–137°. Nach dem Umkristallisieren aus Äther, Schmp. 154–156°, $[\alpha]_D$: +179°.

$C_{19}H_{28}O_2$ (288.4) Ber. C 79.12 H 9.78 O 11.10 Gef. C 78.63 H 9.95 O 11.52

16 β-Methyl-Δ⁴-19-nor-androsten-ol-(17β)-on-(3) (VI): Die Lösung von 2.65 g des 2,5-Dihydro-anisol-Derivats in 140 ccm Methanol wurde mit 98 ccm 3 n HCl in Stickstoffatmosphäre 20 Min. unter Rückfluß gekocht, in kaltes Wasser gegossen und das niedergeschlagene rohe 19-nor-Testosteron-Derivat *VI* (2.15 g, Schmp. 192–198°) filtriert, getrocknet und aus

Aceton umkristallisiert, Schmp. 216–218°, λ_{\max} 240 m μ (log ε 4.21), $[\alpha]_D$: +42°. IR-Spektrum (KBr): 6.01 und 6.19 μ .

$C_{19}H_{28}O_2$ (288.4) Ber. C 79.12 H 9.78 O 11.10 Gef. C 78.76 H 9.79 O 11.35

16β-Methyl-Δ⁴-19-nor-androsten-dion-(3.17) (IX): Die Lösung von 500 mg *VI* in 50 ccm Aceton wurde bei 0° unter Röhren tropfenweise mit 0.6 ccm Jones Reagenz (ca. 3 Min. bis zur vollständigen Färbung), alsdann mit gleichen Teilen kaltem Wasser und Äther versetzt, von der äther. Schicht getrennt und noch zweimal mit je 80 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Wasser, Hydrogencarbonat und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft (Ausb. 350 mg). Schmp. 117–119° (aus Äther), $[\alpha]_D$: +133°, λ_{\max} 240 m μ (log ε 4.21). IR-Spektrum (KBr): 5.80, 6.04 und 6.20 μ .

$C_{19}H_{26}O_2$ (286.4) Ber. C 79.68 H 9.15 O 11.17 Gef. C 79.75 H 9.20 O 11.32

16β-Methyl-Δ^{3.5}-19-nor-androstadien-diol-(3.17β)-diacetat (VII): 1 g *VI* wurde mit 10 ccm Acetanhydrid und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure 1 Std. im Wasserbad erwärmt, die Mischung in Wasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Ausb. 290 mg; Schmp. 161–163° (aus Äther), λ_{\max} 234–236 m μ (log ε 4.24), $[\alpha]_D$: -105°.

$C_{23}H_{32}O_4$ (372.5) Ber. C 74.16 H 8.66 O 17.18 Gef. C 74.00 H 8.64 O 17.40

16β-Methyl-Δ⁵-19-nor-androsten-diol-(3β.17β) (VIII): 240 mg *Enolacetat VII* wurden in 20 ccm Tetrahydrofuran mit 200 mg Lithiumaluminiumhydrid 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Am nächsten Tage wurden 10 ccm trockenes Aceton zugegeben und die Lösung mit Hilfe von Celit filtriert. Das Filtrat wurde abgedampft und das rohe Produkt an 3.5 g Aluminiumoxyd (MERCK, für chromatograph. Zwecke) chromatographiert. Elution mit Benzol/Äther (8:2) lieferte 90 mg des rohen *Diols VIII*, Schmp. 160–165°. Schmp. 164–166° (aus Äther), $[\alpha]_D$: +20°.

$C_{19}H_{30}O_2 \cdot \frac{1}{3}H_2O$ (296.4) Ber. C 76.98 H 10.20 Gef. C 76.99 H 10.47