

# HEINZ DANNENBERG, DOROTHEE DANNENBERG-VON DRESLER und THEA KÖHLER

## Über Aminoanalogue natürlicher Östrogene, II <sup>1)</sup>

### 2-Amino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 4. April 1960)

Im Rahmen von Untersuchungen über Beziehungen zwischen Steroiden und krebserzeugenden Verbindungen interessieren Aminoanalogue natürlicher Östrogene <sup>2,3)</sup>, von denen bisher die 3-Aminoanalogen von Equilin <sup>4)</sup>, Östradiol <sup>5)</sup>, Östron <sup>6)</sup> und 4-Methyl-östradiol <sup>1)</sup> dargestellt worden sind. In dieser Arbeit wird die Darstellung des 2-Aminoanalogen von 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(2.17 $\beta$ ) und dieser Verbindung selbst beschrieben.

Während bei der Nitrierung von 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat <sup>1,7,8)</sup> (I) die Nitrogruppe in die 3-Stellung des Steroids eintritt <sup>1)</sup>, erfolgt bei der Acylierung mit Acetanhydrid nach FRIEDEL-CRAFTS in Tetrachloräthan <sup>9)</sup> der Eintritt des Substituenten bevorzugt in die 2-Stellung unter Bildung von 2-Acetyl-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat (II), dessen Oxim (III) bei der Umlagerung nach BECKMANN glatt 2-Acetamino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat (IV) ergibt. Saure Hydrolyse führt zum 2-Amino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ ) (V).

Der Eintritt der Acetylgruppe in die 2-Stellung ergibt sich aus der Analyse der  $\gamma$ -Schwingungen der IR-Spektren <sup>10)</sup> von II und den sich von diesem ableitenden Verbindungen. Die entsprechenden Banden liegen im Bereich zwischen 11.17 und 11.74  $\mu$  (s. Tab.), der charakteristisch ist für den Substitutionstyp 1.2.3.5. Eintritt der Acetylgruppe in 1- oder 3-Stellung würde zu Verbindungen vom Substitutionstyp 1.2.3.4 führen, der in dieser Verbindungsreihe Banden zwischen 12.22 und 12.54  $\mu$  aufweist <sup>1)</sup>.

Der Beweis für die 2-Stellung der Substituenten ist aber auch auf chemischem Wege gelungen. Das Amin V liefert bei der Diazotierung nach C. DE MILT und G. VAN ZANDT <sup>11)</sup> und anschließendem Verkochen, wobei unter der Einwirkung überschüssiger

<sup>1)</sup> I. Mitteil.: H. DANNENBERG, CH. H. DOERING und D. DANNENBERG-VON DRESLER, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **317**, 174 [1959].

<sup>2)</sup> Zusammenfassung: H. DANNENBERG, Folia clin. international **6**, 32 [1956].

<sup>3)</sup> H. DRUCKREY, D. SCHMÄHL und P. DANNEBERG, Naturwissenschaften **39**, 393 [1952].

<sup>4)</sup> W. E. BACHMANN und A. S. DREIDING, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1329 [1950].

<sup>5)</sup> E. HECKER, Chem. Ber. **92**, 3198 [1959].

<sup>6)</sup> A. M. GOLD und E. SCHWENCK, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2198 [1959].

<sup>7)</sup> H. DANNENBERG und CH. DOERING, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **311**, 84 [1958].

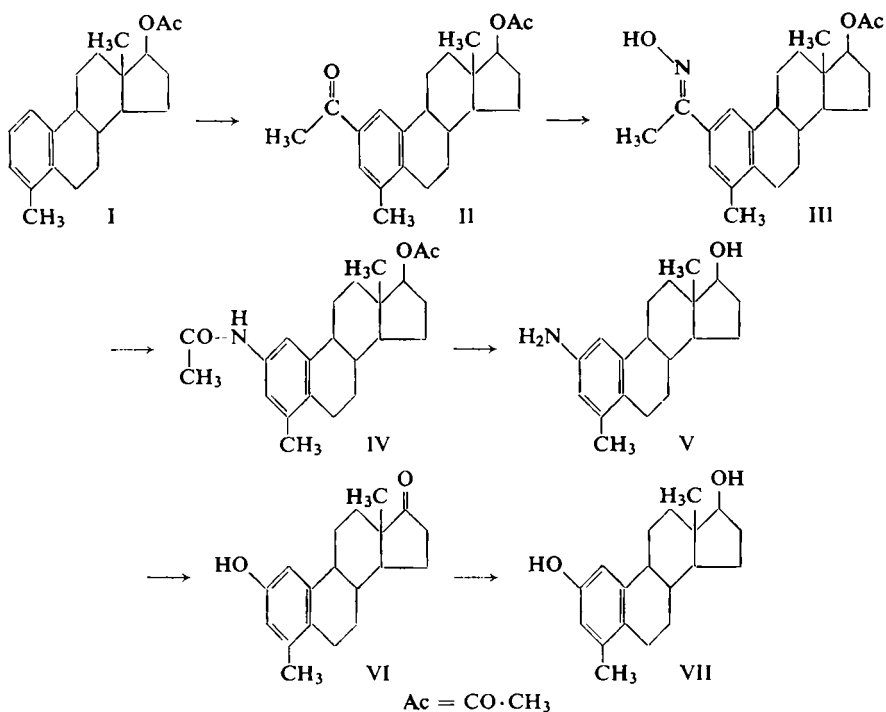
<sup>8)</sup> M. J. GENTLES, J. B. MOSS, H. L. HERZOG und E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3702 [1958].

<sup>9)</sup> In Schwefelkohlenstofflösung entsteht ein größerer Anteil an Stellungsisomeren; Nitrobenzol als Lösungsmittel ist ungeeignet.

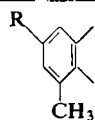
<sup>10)</sup> L. J. BELLAMY, „Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution“, Übersetzung von W. Brügel, Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1955, S. 60; s. a. H. DANNENBERG, U. SCHIEDT und W. STEIDLE, Z. Naturforsch. **8b**, 269 [1953].

<sup>11)</sup> J. Amer. chem. Soc. **58**, 2044 [1936].

salpetriger Säure zugleich Oxydation der 17 $\beta$ -Hydroxylgruppe zur Ketogruppe erfolgt, 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(2)-on-(17) (VI), aus welchem durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(2.17 $\beta$ ) (VII) entsteht. Diese Verbindung ließ sich auf einem unabhängigen Weg darstellen (s. unten).



$\gamma$ -Schwingungsbanden in 2-Stellung substituierter Ring A-aromatischer 4-Methyl-steroiden (fest in KBr)



1.2.3.5-Typ

 $\mu$ 

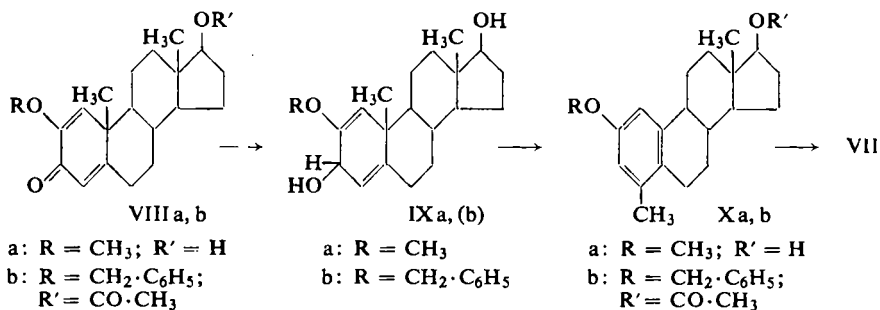
II, R = -CO·CH <sub>3</sub>	11.17
III, R = -C-CH <sub>3</sub>	11.25 und 11.49
IV, R = -NH·CO·CH <sub>3</sub>	11.32 und 11.52
V, R = NH <sub>2</sub>	11.48 und 11.66
VI, R = OH	11.61 und 11.74
VII, R = OH	11.66

Wird 2-Methoxy- $\Delta^{1.4}$ -androstadienol-(17 $\beta$ )-on-(3)<sup>12)</sup> (VIIIa) mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und das Reduktionsprodukt (IXa) mit Säure behandelt, so

<sup>12)</sup> J. S. BARAN, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1687 [1958].

<sup>13)</sup> H. PLIENINGER und G. KEILICH, Angew. Chem. **68**, 168 [1956]; Chem. Ber. **91**, 1891 [1958].

erfolgt unter Dienol-Benzol-Umlagerung<sup>1,7,8,13)</sup> die Bildung von 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratriendiol-(2.17 $\beta$ )-methyläther-(2) (Xa), der sich, allerdings in schlechter Ausbeute, durch Erhitzen mit Pyridinhydrochlorid zum Phenol, 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratriendiol-(2.17 $\beta$ ) (VII), spalten läßt.



Die gleiche Reaktionsfolge läßt sich auch mit dem 2-Benzoyloxy- $\Delta^{1.4}$ -androstadienol-(17 $\beta$ )-on-(3)-acetat (VIII b), das durch Benzilylierung von  $\Delta^{1.4}$ -Androstadiendiol-(2.17 $\beta$ )-on-(3)<sup>12)</sup> und anschließende Acetylierung leicht zugänglich ist, durchführen. Die Spaltung des Benzyläthers Xb gelingt durch Hydrogenolyse.  $\Delta^{1.4}$ -Androstadiendiol-(2.17 $\beta$ )-on-(3) selbst und sein Diacetat geben nach Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid bei der Behandlung mit Säuren kein Dienol-Benzol-Umlagerungsprodukt.

Bei der Reduktion von VIIIa mit Lithiumaluminiumhydrid läßt sich, wenn bei der Aufarbeitung längere Einwirkung von Säuren vermieden wird, ein kristallisiertes Produkt fassen, das auf Grund seiner Analyse und seiner UV- und IR-Spektren nur 2-Methoxy- $\Delta^{1.4}$ -androstadiendiol-(3 $\xi$ .17 $\beta$ ) (IXa) sein kann. In Äthanol zeigt die Verbindung, wenn die Messung sofort vorgenommen wird, keine selektive Absorptionsbande oberhalb von 240 m $\mu$  (zum Kurzwelligen steigt dann die Absorption an); das IR-Spektrum (fest in KBr) weist eine ausgeprägte OH-Valenzschwingungsbande bei 2.97  $\mu$  und als einzige Bande im Bereich der C=O- und C=C-Valenzschwingungsbanden eine mittelstarke Bande bei 6.01  $\mu$  auf, die dem  $\Delta^{1.4}$ -Doppelbindungssystem zukommen muß.

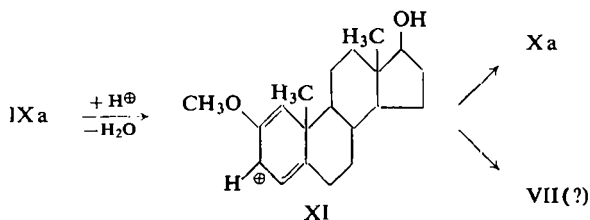
Wie die UV-spektroskopische Untersuchung der Dienol-Benzol-Umlagerung der reinen Verbindung IXa zeigt, verläuft die Reaktion nicht so einheitlich, wie es durch den Übergang IXa  $\rightarrow$  Xa wiedergegeben ist. Bei der Einwirkung von Säuren bildet sich zuerst ein relativ stabiles Zwischenprodukt mit einem Absorptionsmaximum bei 247–248 m $\mu$  ( $\epsilon = 14700$ ). Aus diesem Zwischenprodukt entsteht dann, wie aus dem präparativen Ansatz hervorgeht, der Phenoläther Xa; daneben entsteht aber in vergleichbarer Menge bereits ein freies Phenol (VII?), das nicht rein gefaßt wurde, und als weitere Produkte wahrscheinlich ein gesättigtes und ein ungesättigtes Keton, über deren Konstitution noch keine Aussagen gemacht werden können.

Für diese Behauptung sprechen folgende Befunde: Während eine frisch bereitete Lösung von IXa in Äthanol keine selektive Absorption oberhalb von 240 m $\mu$  zeigt, bildet sich nach einiger Zeit ein Maximum bei 247–248 m $\mu$  ( $\epsilon = 5000$ ), welches nach

Zusatz von 2% Essigsäure oder 2% Salzsäure sofort eine maximale Intensität ( $\epsilon = 14700$ ) zeigt. Während sich die Absorptionsbande in der essigsäuren Lösung während 8 Stdn. weder in der Lage noch in der Intensität merklich ändert, erfolgt in der salzsauren Lösung mit der Zeit eine Änderung des Spektrums: nach 4 Stdn. hat die Absorptionsbande um  $247\text{ m}\mu$  22% ihrer Intensität eingebüßt, nach 24 Stdn. (und noch ausgeprägter nach 31 Stdn.) ist sie nur noch angedeutet ( $\epsilon = 4100$ ), während eine Inflexion bei  $222\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 6100$ ) und eine Bande bei  $280\text{--}285\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 1430$ ) auftreten (Phenoläther Xa und Phenol VII?). Nach Zusatz von Alkali ändert sich das Spektrum, die Bande um  $280\text{--}285\text{ m}\mu$  bleibt zum Teil erhalten (Phenoläther Xa), während neue Banden bei  $245\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 5600$ ) und  $300\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 1630$ ) auftreten (Phenol VII?). Die Untersuchung einer entsprechend aufgearbeiteten Meßlösung mit der Dünnschichtchromatographie im System Benzol/Aceton (9:1) zeigt das Vorhandensein von 4 Komponenten mit den  $R_F$ -Werten 0.95, 0.68, 0.38 und 0.23. Der Phenoläther Xa und das Phenol VII haben in dem gleichen System die  $R_F$ -Werte 0.68 bzw. 0.38.

Die in äthanolischer Salzsäure erhaltenen Ergebnisse werden durch die Messung der UV- und IR-Spektren von IXa in äthanolfreiem Chloroform, das einige Zeit am Licht gestanden hat, bestätigt. Das UV-Spektrum einer derartigen Lösung zeigt sofort, ohne daß eine ausgesprochene Bande um  $247\text{--}248\text{ m}\mu$  beobachtet werden kann, eine Absorptionsbande um  $280\text{--}285\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 1670$ ) und eine ansteigende Absorption unterhalb von  $260\text{ m}\mu$ . Wird der Rückstand dieser Lösung in Äthanol aufgenommen und mit Alkali versetzt, so treten wieder die Banden des Phenoläthers Xa ( $285\text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 1650$ ) und eines Phenols ( $243\text{ m}\mu$  und  $300\text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 4850$  bzw.  $1560$ ) auf. Im IR-Spektrum von IXa in Chloroform sind alle starken Banden des Phenoläthers Xa zu erkennen und Anzeichen für das Phenol VII vorhanden. Daneben treten aber noch Banden im Gebiet der Carbonyl-Valenzschwingungen bei  $5.81$  und  $6.00\text{ }\mu$  auf, die einem gesättigten und einem ungesättigten Keton zukommen sollten. Diese beiden Verbindungen könnten den beiden Komponenten mit den  $R_F$ -Werten 0.95 bzw. 0.23 im Dünnschichtchromatogramm (s. o.) entsprechen.

Über die Struktur des Zwischenproduktes  $247\text{--}248\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 14700$ ) können keine Aussagen gemacht werden. Möglicherweise handelt es sich um das Carbonium-Ion XI, denn ein Ion mit 2 in Konjugation stehenden Doppelbindungen (homoannulare Anordnung) sollte bedeutend längerwellig absorbieren:



Zur Darstellung von 2-Methoxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadienol-(17 $\beta$ )-on-(3) (VIIIa) nach J. S. BARAN<sup>12)</sup> wurde Testosteron-propionat mit Bleitetraacetat oxydiert<sup>14)</sup>; das

<sup>14)</sup> F. SONDHEIMER, ST. KAUFMANN, J. ROMO, H. MARTINEZ und G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. Soc. 75, 4712 [1953].

Epimeren-Gemisch von 2-Acetoxy-testosteron-propionat, aus welchem die 2 $\beta$ -Acetoxy-Verbindung rein erhalten werden konnte, wurde nach Verseifung mit Wismuttrioxyd oxydiert. Der in Alkali lösliche Anteil des Reaktionsproduktes ergab nach Methylierung VIIIa. Aus den Neutralanteilen wurde in geringer Menge eine Verbindung isoliert, die auf Grund ihres UV-Spektrums und ihrer Überführung in ein Chinoxalin-Derivat nur eine Enolform von Androstanol-(17 $\beta$ )-dion-(2.3) sein kann (s. Versuchsteil).

Biologische Versuche<sup>15)</sup>: Weder 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratriendiol-(2.17 $\beta$ ) (VII) (mit 100  $\gamma$ ), noch 2-Amino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ ) (V) (mit 1000  $\gamma$ ) zeigen an kastrierten weiblichen Ratten, einmalig subcutan injiziert, eine östrogene Wirkung.

Herrn Professor Dr. A. BUTENANDT danken wir für sein Interesse an der vorliegenden Arbeit und für ihre Förderung. Fräulein D. PFEIFFER danken wir für ihre Mitarbeit, Fräulein G. SCHILD und Fräulein I. KÖHLER für die Aufnahme der UV-Spektren bzw. IR-Spektren. Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE hat der eine von uns (H.D.) für eine Forschungsbeihilfe zu danken.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden gemessen mit dem Zeiß-Spektrophotometer PMQ II und dem selbstregistrierenden Beckman-Spektrophotometer Modell DK-2, die IR-Spektren mit dem selbstregistrierenden Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 21. Die Mikroanalysen wurden ausgeführt von Dr. A. SCHOELLER, Kronach (Oberfranken), oder von A. BERNHARDT, Mülheim/Ruhr. Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Die Fraktionen der meisten Chromatographien wurden auf ihre Zusammensetzung, die isolierten Substanzen auf ihre Einheitlichkeit geprüft mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie nach E. STAHL<sup>16)</sup>. Zur Herstellung der Adsorptionsschicht wurde Kieselgel G der Firma E. MERCK, Darmstadt, verwendet. Die Substanzen wurden auf den Dünnschichtchromatogrammen durch Besprühen mit Antimontrichlorid, gelöst in Chloroform, und anschließendes Erwärmen auf 100° sichtbar gemacht.

2-Acetyl-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat (II): Zu 1.2 g  $\text{AlCl}_3$  in 50 ccm Tetrachloräthan ließ man im Verlauf von 2 Stdn. eine Lösung von 500 mg 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat (I) und 400 mg Acetanhydrid in 100 ccm Tetrachloräthan unter Rühren zutropfen. Das Reaktionsgemisch wurde noch 4 Stdn. unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und unter gelindem Erhitzen gerührt und über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen. Danach wurde die Mischung auf Eis gegossen, mit 0.5 ccm Salzsäure versetzt und ausgeäthert. Der Rückstand der neutralgewaschenen und getrockneten äther. Lösung kristallisierte nach Zugabe von etwas reinem Äther und lieferte nach Umlösen aus Cyclohexan II vom Schmp. 188°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +52.6° (Chlf.). Die Ausbeute an rohem Kristallisat betrug 383 mg (67% d. Th.); durch Chromatographie der Mutterlauge kann sie noch erhöht werden.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3$  (354.6) Ber. C 77.93 H 8.53 Gef. C 78.18 H 8.71

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\text{max}}$  (e) 214–215 (29000) und 262 m $\mu$  (15100).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$  5.75 und 5.95 m $\mu$  (s. a. Tab.).

2-Acetyl-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat-oxim (III): 425 mg II wurden, in wenig heißem Äthanol gelöst, mit 0.5 ccm Pyridin und 160 mg Hydroxylamin-hydrochlorid

<sup>15)</sup> Die Tierversuche wurden durchgeführt von Herrn Professor Dr. K. JUNKMANN, Schering AG, Berlin, wofür wir vielmals danken, ebenso wie für die Überlassung von Testosteron-propionat und  $\Delta^{1.4}$ -Androstadiendion-(3.17).

<sup>16)</sup> Chemiker-Ztg. 82, 323 [1958].

30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das im Eisbad nach Zugabe von Wasser auskristallisierende Produkt wurde abfiltriert und zur Entfernung des Pyridins gründlich mit heißem Wasser gewaschen: 412 mg *III* (93% d. Th.), nach Umlösen aus Cyclohexan Schmp. 161–162°.

$C_{23}H_{31}NO_3$  (369.5) Ber. C 74.76 H 8.46 N 3.79 Gef. C 75.00 H 8.70 N 3.73

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  (e) 214 (28 500) und 254 m $\mu$  (12 630).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  2.93  $\mu$ ,  $\nu_{C=O}$  5.75 (s. a. Tab.).

*2-Acetamino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat (IV)*: Einer Lösung von 353 mg *Oxim III* in 1.8 ccm Pyridin ließ man unter Umschütteln im Kältebad (Eis/Kochsalz) 0.75 ccm  $POCl_3$  in 1.8 ccm Pyridin zutropfen. Nach einigen Std. bei 0° wurde das Gemisch auf Eis gegossen, mit 2.5 ccm konz. Salzsäure versetzt und ausgeäthert. Aus der äther. Lösung wurden 350 mg *IV* (99% d. Th.) erhalten, das nach Umlösen aus Benzol/Benzin bei 198° schmolz.  $[\alpha]_D^{25}$ : +55.9 (Äthanol).

$C_{23}H_{31}NO_3$  (369.5) Ber. C 74.76 H 8.46 N 3.79 Gef. C 74.78 H 8.29 N 3.82

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (e) in Äthanol 210 (33 400), 248–249 (15 000) und (280) m $\mu$  (748), in Äthanol/HCl keine Änderung.

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{NH}$  2.96  $\mu$ ,  $\nu_{C=O}$  5.81  $\mu$ , Amid I 5.90  $\mu$  und Amid II 6.50  $\mu$  (s. a. Tab.).

*2-Amino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ ) (V)*: Zur Verseifung wurden 120 mg *IV* mit 1.2 ccm konz. Salzsäure in 5.4 ccm Äthanol 6 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach 18 Std. bei Raumtemp. wurde der Alkohol abgedampft, das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, wobei das Amin-hydrochlorid ausfiel. Es wurde in wenig Methanol aufgeschlämmt, dann wurde mit einem Tropfen konz. Ammoniak das *Amin V* in Freiheit gesetzt. Das nach Zugabe von Wasser ausgefallene Produkt, 75 mg, konnte durch Filtrieren seiner Benzol-Lösung über  $Al_2O_3$  und Umkristallisieren aus Methanol gereinigt werden: Schmp. 192°.

$C_{19}H_{27}NO$  (285.4) Ber. N 4.91 Gef. N 4.80

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (e) in Äthanol 238 m $\mu$  (7 720) und 291 m $\mu$  (1 840); in  $n/_{10}$  HCl (212) m $\mu$  (10 100) und 262–263 m $\mu$  (381).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH, NH}$  2.92  $\mu$  mit Schulter 2.99  $\mu$  (s. a. Tab.).

*2-Hydroxy-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17) (VI)*: Einer mit Eis gekühlten Mischung von 1 ccm konz. Schwefelsäure und 48 mg *Natriumnitrit* in 0.5 ccm Wasser ließ man unter Rühren langsam eine Lösung von 31 mg *V* in 0.7 ccm Pyridin zutropfen. Nach einigen Stunden Stehenlassen im Eisschrank wurde das Reaktionsgemisch auf 10 ccm Eiswasser gegossen, mit wenig Harnstoff versetzt und nach beendeter Gasentwicklung 1 Sde. auf dem Wasserbad bei ca. 60° gehalten. Die ausgefallenen orangefarbenen Flocken wurden getrocknet und zur Reinigung bei ca.  $130^\circ/10^{-3}$  Torr sublimiert: 11 mg *VI* vom Schmp. 224°.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (e) in Äthanol (220) (8 110), Plateau bei 280–285 m $\mu$  (2 180); in Alkali 242 (8 700), 298 m $\mu$  (3 060).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  2.97  $\mu$ ,  $\nu_{C=O}$  5.80  $\mu$  (s. a. Tab.).

*4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratriendiol-(2.17 $\beta$ ) (VII)*: Zur Reduktion ließ man 9.6 mg *VI*, gelöst in 3.5 ccm absol. Äther, innerhalb von 30 Min. unter Rühren einer Aufschlämmung von 50 mg  $LiAlH_4$  in 1.5 ccm absol. Äther zutropfen. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktion durch halbstündiges Erhitzen unter Rückfluß auf dem Wasserbad zu Ende geführt.

Überschüss. Reduktionsmittel wurde durch Zugabe von 0.5–1 ccm Essigester zerstört, die ausgefallenen Hydroxyde wurden durch Eingießen in verd. Salzsäure gelöst, dann wurde ausgeäthert. Der Rückstand der äther. Lösung wurde bei  $145\text{--}160^\circ/10^{-3}$  Torr sublimiert.

Dabei wurden 6.3 mg VII vom Schmp. 247–250°, nach Umlösen aus Aceton Schmp. 249–250°, erhalten. Das Produkt gab keine Depression im Misch-Schmp. mit den unten beschriebenen Verbindungen; UV- und IR-Spektrum waren identisch.

**2-Methoxy- $\Delta^1$  4-androstadienol-(17 $\beta$ )-on-(3) (VIIIa):** Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte nach J. S. BARAN<sup>12)</sup> durch Oxydation von 2 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron mit Wismuttrioxyd und anschließende Methylierung. Zur Oxydation wurde rohes 2 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron eingesetzt, gewonnen bei der Verseifung (methanol. Kalilauge) des Gemisches von 2 $\alpha$ - und 2 $\beta$ -Acetoxy-testosteron-propionat, wie es bei der Bleitetraacetat-Oxydation von Testosteron-propionat (Darstellung wie aus Testosteron-acetat nach I. c.<sup>14)</sup>) zu 60% (d. Th.) anfällt. Die Ausbeute an reinem Methyläther VIIIa, bezogen auf 2-Acetoxy-testosteron-propionat-Epimerengemisch betrug 24% d. Th.; Schmp. 214–215° (nach Umlösen aus Aceton).

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  (e) 254 m $\mu$  (16100).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{OH}}$  2.89  $\mu$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  6.00,  $\nu_{\text{C=C}}$  6.09 und 6.19  $\mu$ .  
(Lit.<sup>12)</sup>: Schmp. 226–227° (korrig.),  $\lambda_{\max}$  in Äthanol 254 m $\mu$ , (16000).

**Enolform von Androstanol-(17 $\beta$ )-dion-(2.3):** Bei der Oxydation von 2-Hydroxy-testosteron mit Wismuttrioxyd wurde neben der Alkalifraktion, die das  $\Delta^1$  4-Androstadienol-(2.17 $\beta$ )-on-(3) enthält (dieses wurde in den Methyläther VIIIa übergeführt), eine Neutralfraktion erhalten, aus welcher durch Umkristallisieren aus Chloroform in geringer Menge eine Verbindung vom Schmp. 232–234° abgetrennt wurde; sie muß auf Grund ihres UV-Spektrums eine Enolform von Androstanol-(17 $\beta$ )-dion-(2.3) sein.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$  (304.4) Ber. C 74.96 H 9.27 Gef. C 74.02, 74.07 H 8.88, 8.86

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (e) in Äthanol 272 m $\mu$  (6270); nach Zusatz von Alkali 315 m $\mu$  (4480)<sup>17)</sup>.

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{OH}}$  2.96 und 3.11  $\mu$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  6.01  $\mu$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$  6.11  $\mu$ .

**Chinoxalinderivat von Androstanol-(17 $\beta$ )-dion-(2.3):** 18 mg Enol wurden mit 7 mg o-Phenylendiamin im Ölbad 30 Min. auf 200° erhitzt. Nach der Chromatographie des Reaktionsproduktes in Benzin/Benzol-Lösung an Aluminiumoxyd kristallisierte die Benzol/Aceton-(1:1)-Fraktion (13.1 mg) und ergab nach Umkristallisieren aus Cyclohexan das Chinoxalinderivat vom Schmp. 151–152°.

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$  (376.5) Ber. C 79.74 H 8.57 Gef. C 79.24 H 8.85

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  (e) 239 (25900), (243) (22200), (273) (2930) und 321 m $\mu$  (9280)<sup>18)</sup>.

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{OH}}$  2.93  $\mu$ ,  $\gamma$  13.15  $\mu$ .

**2 $\beta$ -Acetoxy-testosteron-propionat:** Aus dem Gemisch der bei der Bleitetraacetat-Oxydation von Testosteron-propionat entstandenen epimeren 2-Acetoxy-Verbindungen ließ sich durch mehrfaches Umlösen aus Methanol und Essigester 2 $\beta$ -Acetoxy-testosteron-propionat rein erhalten: farblose Prismen vom Schmp. 185–186°;  $[\alpha]_D^{25}$ : –70.8° (in Chlf.).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$  (402.5) Ber. C 71.62 H 8.51 Gef. C 71.82 H 8.65

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  (e) 244 m $\mu$  (16100).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$  5.72, 5.77 und 5.89  $\mu$ .

<sup>17)</sup> Für die beiden Enolformen von Cholestandion-(2.3) werden folgende Absorptionsmaxima angegeben: Enolform A 272 m $\mu$  (5000), Enolform B 270 m $\mu$  (8500), in Alkali 320 m $\mu$  (3700); E. T. STILLER und O. ROSENHEIM, J. chem. Soc. [London] 1938, 353. — Für eine Enolform von Androstantrion-(2.3.17) in Äthanol 272 m $\mu$  (9550): C. DJERASSI, R. YASHIN und G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. Soc. 72, 5750 [1950].

<sup>18)</sup> Für das Chinoxalinderivat von Cholestandion-(3.4) werden folgende Absorptionsmaxima angegeben: in Äthanol 239 (27400) und 321 m $\mu$  (8870); L. F. FIESER und R. STEVENSON, J. Amer. chem. Soc. 76, 1728 [1954].

*11.4-Androstadienol-(2.17 $\beta$ )-on-(3)-diacetat*: 200 mg rohes *11.4-Androstadienol-(2.17 $\beta$ )-on-(3)*<sup>12</sup> wurden durch 24stdg. Behandeln mit 6 ccm Pyridin und 2 ccm *Acetanhydrid* bei Raumtemp. in das 2.17-Diacetat übergeführt, welches nach Umlösen aus Benzol/Benzin und Essigester bei 202–203° schmolz (farblose Nadeln).

$C_{23}H_{30}O_5$  (386.5) Ber. C 71.47 H 7.82 Gef. C 71.43 H 7.57

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  (e) 247 m $\mu$  (17400).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{C=O}$  5.62, 5.76 und 5.95  $\mu$ ,  $\nu_{C=C}$  6.03 und 6.18  $\mu$ .

*4-Methyl-11.3.5(10)-östratrienol-(2.17 $\beta$ )-methyläther-(2) (Xa)*: Einer Suspension von 200 mg *Lithiumaluminiumhydrid* in 25 ccm absol. Äther ließ man unter Rühren eine Lösung von 304 mg *2-Methoxy-11.4-androstadienol-(17 $\beta$ )-on-(3)* (VIIIa) in 15 ccm absol. Benzol (in der Siedehitze gelöst) zutropfen. Nach 1stdg. Kochen unter Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit Aceton, dann mit Wasser zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der äther. Lösung wurde mit einem Gemisch von 10 ccm Äthanol und 0.3 ccm konz. Salzsäure 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung ergab 272 mg gelbes Öl, das an Aluminiumoxyd in Benzin/Benzol-(1:1)-Lösung chromatographiert wurde. Nach Elution mit Benzol wurden durch Elution mit Benzol/Aceton (20:1) und Benzol/Aceton (1:1) 99 mg bzw. 142 mg farblose Öle mit identischem UV-Spektrum erhalten. Die Benzol/Aceton-(20:1)-Fraktion kristallisierte und lieferte nach mehrfachem, verlustreichem Umkristallisieren aus n-Octan *4-Methyl-11.3.5(10)-östratrienol-(2.17 $\beta$ )-methyläther-(2) (Xa)* in Nadeln vom Schmp. 63–64°.

$C_{20}H_{28}O_2$  (300.4) Ber. C 80.02 H 9.40 Gef. C 80.88 H 9.82

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  (e) (221) (8200), 279 (1730) und 285 m $\mu$  (1680).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  3.00  $\mu$ ,  $\gamma$  11.62  $\mu$ .

*4-Methyl-11.3.5(10)-östratrienol-(2.17 $\beta$ )-methyläther-(2)-acetat-(17)*: In einem Ansatz wurden 104 mg des aus VIIIa durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion und anschließende Behandlung mit Salzsäure erhaltenen Rohprodukts von Xa mit 1 ccm *Acetanhydrid* in 3 ccm Pyridin (15 Stdn., 20°) acetyliert. Bei der Chromatographie des Reaktionsproduktes in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd kristallisierte die Benzin/Benzol-(1:1)-Fraktion (28 mg) und ergab nach 2maligem Umlösen aus Methanol 7 mg *17-Acetat von Xa* in Nadeln vom Schmp. 104°.

$C_{22}H_{30}O_3$  (342.5) Ber. C 77.16 H 8.83 Gef. C 77.56 H 8.89

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  (e) 279 (2020) und 285 m $\mu$  (1970).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{C=O}$  5.76,  $\gamma$  11.60.

*2-Methoxy-11.4-androstadienol-(3 $\xi$ .17 $\beta$ ) (IXa)*: 578 mg VIIIa wurden, in 25 ccm absol. Benzol gelöst, zu einer Suspension von 320 mg *Lithiumaluminiumhydrid* in 40 ccm absol. Äther gegeben. Nachdem die Mischung 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt worden war, wurde zuerst wenig Aceton, dann tropfenweise verd. Salzsäure zugegeben, bis sich gerade alles gelöst hatte. Der Rückstand der neutral gewaschenen ätherisch-benzolischen Lösung ergab nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol 109 mg IXa in Nadeln vom Schmp. 181–183°;  $[\alpha]_D^{25}$ : –29.4° (in Aceton).

$C_{20}H_{30}O_3$  (318.4) Ber. C 75.44 H 9.50 Gef. C 75.67 H 9.83

UV-Spektrum in Äthanol: ab 240 m $\mu$  zum Kurzwelligen ansteigende Absorption.

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  2.97  $\mu$ ,  $\nu_{C=C}$  6.01  $\mu$ ; in Chlf. s. theoret. Teil.

*4-Methyl-11.3.5(10)-östratrienol-(2.17 $\beta$ ) (VII)*: 200 mg öliges *Methyläther Xa* (nach UV-Spektrum und Dünnschichtchromatographie identisch mit dem kristallisierten Produkt vom



Schmp. 63–64°) wurden mit 5 g wasserfreiem Pyridinhydrochlorid auf 240° erhitzt. Das Gemisch wurde nach dem Abkühlen mit Wasser und mit verd. Salzsäure versetzt und ausgeäthert. Die äther. Lösung wurde mit 2 *n* NaOH ausgeschüttelt. Die Neutralfraktion ergab 150 mg eines öligen Produktes, während die Alkalifraktion (6.4 mg) kristallisierte.

In einem entsprechenden Ansatz mit 224 mg öligem Methyläther Xa wurde die äther. Lösung des Reaktionsproduktes nicht mit Alkali ausgeschüttelt, sondern ihr Rückstand mit 50 ccm 5-proz. wäßriger Natronlauge 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung ausgeäthert, während die wäßrige Lösung angesäuert und ihrerseits auch ausgeäthert wurde. Die ölige Neutralfraktion betrug 124 mg, während die Alkalifraktion (38 mg) kristallisierte.

Die vereinigten Alkalifractionen beider Ansätze ergaben nach mehrfachem Umlösen aus Aceton 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratriendiol-(2.17 $\beta$ ) (VII) in schwach gefärbten Prismen vom Schmp. 248–250°.

$C_{19}H_{26}O_2$  (286.4) Ber. C 79.68 H 9.15 Gef. C 79.16 H 9.37

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (e) in Äthanol 281 m $\mu$  (2210); in äthanol. Natronlauge 242 (8350) und 299 m $\mu$  (3130).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  2.91 und 3.12  $\mu$ ,  $\nu_{C=C}$  6.20 und 6.25  $\mu$  (s. a. Tab.).

*Diacetat*: Durch Behandeln mit Pyridin/Acetanhydrid und anschließende Sublimation i. Hochvak.: Schmp. 129–130° (Klarwerden der Schmelze bei 136°).

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  (e) 265.5 (1180) und (274) m $\mu$  (1040).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{C=O}$  5.66 und 5.75  $\mu$ .

2-Benzoyloxy- $\Delta^{1.4}$ -androstadienol-(17 $\beta$ )-on-(3)-acetat (VIIIb): 150 mg Kalium wurden in 10 ccm tert.-Butylalkohol gelöst, dann wurden 670 mg rohes  $\Delta^{1.4}$ -Androstadiendiol-(2.17 $\beta$ )-on-(3)<sup>12)</sup> und 2 ccm frisch dest. Benzylbromid hinzugefügt und die Mischung 1½ Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, ausgeäthert und mit Alkali ausgeschüttelt. Die Neutralanteile enthielten noch Benzylbromid, das bei 1 Torr abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Da keine Fraktion kristallisierte, wurden die Benzol/Aceton- und die Aceton-Fractionen durch Behandeln mit Pyridin/Acetanhydrid bei Raumtemp. acetyliert. Bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd kristallisierten die Benzol/Aceton-(9:1 und 1:1)-Fractionen und ergaben nach Umlösen aus Aceton/Benzin 190 mg VIIIb in Prismen vom Schmp. 179–180°.

$C_{28}H_{34}O_4$  (434.6) Ber. C 77.39 H 7.89 Gef. C 77.31 H 7.71

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  (e) 252 m $\mu$  (16500).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{C=O}$  5.78 und 6.01  $\mu$ ,  $\nu_{C=C}$  6.09 und 6.20  $\mu$ .

4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratriendiol-(2.17 $\beta$ )-benzyläther-(2)-acetat-(17) (Xb): 168 mg VIIIb ließ man, in wenig absol. Benzol gelöst, einer Suspension von 100 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 ccm absol. Äther zutropfen. Die Aufarbeitung und die anschließende Behandlung mit Salzsäure erfolgten, wie beim Methyläther VIIIa angegeben. Da die Neutralanteile (130 mg) auch nach Chromatographie an Aluminiumoxyd nicht kristallisierten, wurden alle Fractionen mit 1 ccm Acetanhydrid in 2 ccm Pyridin bei Raumtemp. acetyliert. Das Acetat wurde in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Fraktion Benzol/Aceton (9:1) (71 mg) kristallisierte und lieferte nach Umlösen aus Benzin Xb in Prismen vom Schmp. 155–157°.

$C_{28}H_{34}O_3$  (418.6) Ber. C 80.34 H 8.19 Gef. C 80.03 H 8.25

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  (e) 277 (2020) und 285 m $\mu$  (1950).

IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{C=O}$  5.78,  $\gamma$  11.58  $\mu$ .

4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratriendiol-(2.17 $\beta$ ) (VII): 51 mg Xb (kristallisierte Mutterlauge, UV- und IR-Spektrum identisch mit reinem Xb) wurden in 10 ccm Methanol mit 50 mg vorhydriertem Palladiumoxyd hydriert. Da der Rückstand der vom Katalysator abfiltrierten Lösung nicht kristallisierte, wurde er mit einer Lösung von 200 mg Kalilauge in 5 ccm Methanol 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung ergab 14 mg in Alkali lösliche Anteile und 22 mg Neutralanteile. Beide Fraktionen kristallisierten. Die Neutralfraktion ergab nach Umlösen aus Aceton/Benzin VII vom Schmp. 240–243°. Es erwies sich nach Misch-Schmp., UV- und IR-Spektrum identisch mit dem durch Spaltung des Methyläthers Xa erhaltenen Produkt.

## ALFRED DORNOW und HANS HELL

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXIII<sup>1)</sup>

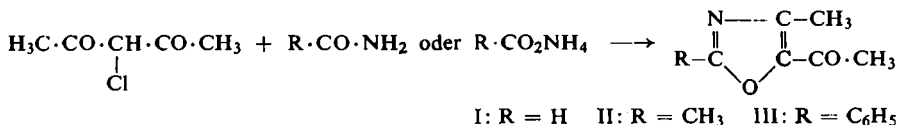
### Die Darstellung von 5-Acetyl-oxazolen und deren Umwandlung in 5-Hydroxy-pyrimidine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 8. April 1960)

5-Acetyl-oxazole lassen sich aus 3-Chlor-acetylaceton und Ammoniumsalzen organischer Säuren oder Carbonsäureamiden gewinnen. Sie gehen durch Einwirkung von wäßrigem Ammoniak unter Ringerweiterung in 5-Hydroxy-pyrimidine über.

$\alpha$ -Chlorketone liefern mit Amiden bzw. Ammoniumsalzen von Carbonsäuren Oxazole<sup>2,3)</sup>. Bei Verwendung von 3-Chlor-acetylaceton sind 5-Acetyl-oxazole zu erwarten, die in der Tat auf diese einfache Weise zu erhalten sind. Die Kondensation mit Formamid bzw. Ammoniumformiat führt zum 4-Methyl-5-acetyl-oxazol (I). Bei der Umsetzung mit Acetamid bzw. Ammoniumacetat entsteht 2.4-Dimethyl-5-acetyl-oxazol (II). Die Reaktion mit Benzamid ergibt 4-Methyl-2-phenyl-5-acetyl-oxazol (III).



Die so gewonnenen 5-Acetyl-oxazole gehen beim Erhitzen mit konz. wäßrigem Ammoniak im geschlossenen Rohr unter Aufnahme von Ammoniak und Abgabe

<sup>1)</sup> XXII. Mitteil.: A. DORNOW und M. SIEBRECHT, Chem. Ber. 93, 1106 [1960].

<sup>2)</sup> H. BREDERECK und R. GOMPPER, Chem. Ber. 87, 700 [1954].

<sup>3)</sup> G. THEILIG, Chem. Ber. 86, 96 [1953].