

KLAUS IRMSCHER und BRUNO HAMPEL

Eine neue Umlagerungsreaktion an 11-Oxo-östron-Derivaten *)

Aus den Forschungslaboratorien der E. Merck AG, Darmstadt

(Eingegangen am 8. Februar 1963)

1-Methyl-11-oxo-östron-3-acetat lagert sich mit Perchlorsäure in Acetanhydrid zum entsprechenden $\Delta^{12-17\alpha}$ -Acetoxy-17 β -methyl-18-nor-steroid und seinem C-12-Acetylderivat um. 1-Methyl-11-oxo-östradiol-diacetat bildet unter diesen Bedingungen das $\Delta^9(11)$ -Enol-(11)-acetat.

Wie ELKS und Mitarbb.¹⁾ zuerst am Beispiel des Prednisons gezeigt haben, lagern sich $\Delta^{1,4}$ -Dien-3,11-dioxo-steroid in Acetanhydrid unter Säurekatalyse zu den 1-Methyl-3-acetoxy- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-Derivaten um, während unter diesen Reaktionsbedingungen $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-oxo-steroid ohne 11-Ketogruppe bekanntlich Derivate des 1-Hydroxy-4-methyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratriens, sogenannte Heterophenole, liefern²⁾. Die Übertragung der Reaktion auf das 1-Dehydro-adrenosteron (I) wurde von ELKS und Mitarbb.³⁾ und von uns⁴⁾ unabhängig durchgeführt und ergab das 1-Methyl-11-oxo-östron-3-acetat (II).

Während diese Reaktion bei der Katalyse mit Ansolvosäuren eindeutig zur Bildung von II führt, bedarf sie bei der Katalyse mit Perchlorsäure einer Kontrolle der Säurekonzentration und der Reaktionszeit. So beobachteten ELKS und Mitarbb.³⁾ nach längerer Reaktionszeit das Auftreten einer UV-Absorption bei 242 m μ , die sie der Bildung des Enolacetats III zuschrieben, wie sie von ihnen am umgelagerten Prednisonacetat gefunden worden war¹⁾. Wir konnten bei erhöhter Perchlorsäurekonzentration zwei Substanzen IV und Va in kristalliner Form isolieren, die eine UV-Absorption bei 244 m μ zeigten. Beide Substanzen entstanden unter gleichen Bedingungen auch aus 1-Methyl-11-oxo-östron-3-acetat (II), das daher sicherlich ihre eigentliche Vorstufe ist.

Die Substanz Va war ein Diacetat, das in seiner Zusammensetzung mit dem von ELKS und Mitarbb.³⁾ postulierten Enolacetat III isomer ist. Zur Prüfung ihrer Konstitution acetylierten wir II mit Acetanhydrid/Pyridin in der Hitze, wobei ein Diacetat III entstand, das bei 242–243 m μ absorbiert und von der auf saurem Wege erhaltenen Substanz Va in allen Eigenschaften verschieden war. In der UV-Absorption stimmte III mit dem analogen Prednisonabkömmling³⁾ überein, während Va

*) Von dem einen von uns (K. I.) auszugsweise vorgetragen auf dem Internationalen Kongress über Steroidhormone in Mailand am 17. 5. 1962; Ref. Excerpta med., Intern. Congress, Ser. No. 51, Ref. No. 125.

1) J. ELKS, J. F. OUGHTON und L. STEPHENSON, Proc. chem. Soc. [London] 1959, 6.

2) Zusammenfassende Übersicht von H. H. INHOFFEN in LETTRÉ-INHOFFEN-TSCHESCHE, Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, 2. Aufl., Bd. 2, S. 643, Enke-Verlag, Stuttgart 1959.

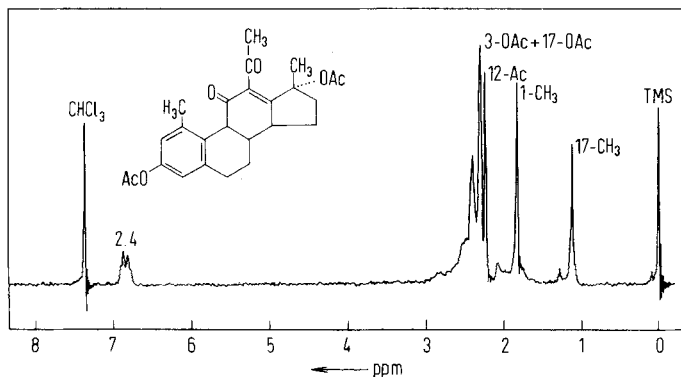
3) E. J. BAILY, J. ELKS, J. F. OUGHTON und L. STEPHENSON, J. chem. Soc. [London] 1961, 4535.

4) S. z. B. E. MERCK AG, Span. Pat. Nr. 265558, Deutsche Priorität vom 11. 3. 1960.

Bande bei 1708/cm, wie sie z. B. im IR-Spektrum von II auftritt, darauf schließen, daß die 11-Ketogruppe nicht als unkonjugiertes 6-Ringketon vorlag. Beide Befunde lassen sich erklären, wenn man annimmt, daß in Va die 11-Ketogruppe als α,β -ungesättigtes Keton vorliegt. Soll aber das olefinische Proton an der dieser Ketogruppe konjugierten Doppelbindung stehen, so kommt für deren Lage nicht die 8.9-Stellung, sondern nur die 12.13-Stellung in Frage. Diese Annahme wurde dadurch gestützt, daß im Kernresonanzspektrum von Va Signale der Protonen der 12-Methylengruppe zwischen 2.5 und 3 ppm nicht auftreten.

Selbstverständlich läßt sich eine 12.13-Doppelbindung nur formulieren, wenn einer der Substituenten vom C-Atom 13 gelöst wird. Die plausibelste Möglichkeit ist dabei die Annahme einer 1.2-Verschiebung der 18-Methylgruppe an das C-Atom 17, dessen Sauerstoffatom gleichzeitig als Acetoxygruppe Träger der zweiten Acetylgruppe zu sein hätte. Diese These wurde durch das Kernresonanzspektrum bekräftigt. Die Lage des Signals des C-18-Methyls lag nämlich mit $\delta = 1.23$ ppm außerhalb des für eine Methylgruppe am C-13 bekannten Bereichs, während sie der Lage von Methylsignalen, die mit einer Hydroxylgruppe am gleichen C-Atom stehen, nahekam (vier andere 17 α -Methyl-17 β -hydroxy-steroiden absorbierten zwischen 1.19 und 1.24 ppm). Bei Gültigkeit der Formel Va sollte sich ferner die tertiäre 17-Acetoxygruppe von der in 3-Stellung in ihrer Verseifbarkeit unterscheiden. Das war auch tatsächlich der Fall. Va ließ sich zu einem Monoacetat Vb verseifen, aus dem es durch Acetylierung regeneriert werden konnte.

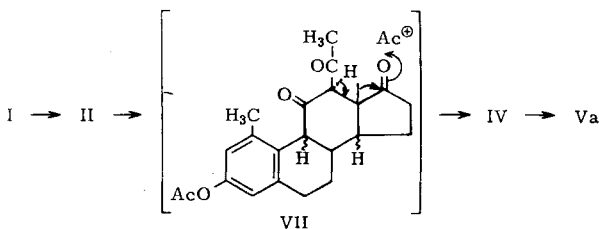
Die aus 1-Methyl-11-oxo-östron-3-acetat (II) gleichzeitig neben Va entstandene Substanz IV verhielt sich wie ein Triacetat. Da auch das Kernresonanzspektrum von IV eine ähnliche Lage des Signals des C-18-Methyls zeigte wie das von Va, lag die Vermutung nahe, daß beide Verbindungen in ihrer Struktur eng verwandt sind. Bei einem UV-Absorptionsmaximum bei 244 m μ kam in IV die 11-Ketogruppe für den Sitz der dritten Acetylgruppe nicht in Frage, da ein 9(11)-Enolacetat von Va als homöannulares Dien eine längerwellige UV-Absorption haben sollte. Damit blieb nur die Möglichkeit einer C-Acetylgruppe übrig. Da im NMR-Spektrum von IV (vgl. Abbild. 2) nur die Signale der beiden Protonen in 2- und 4-Stellung vorhanden sind, sollte die Acetylgruppe in 12-Stellung stehen.



Abbild. 2. Kernresonanzspektrum des Triacetats IV

Die IR- und UV-Spektren der Substanz stimmen mit dieser Zuordnung überein. Wie in anderen Systemen mit der Gruppierung —CO—R—CO— (z. B. Säureanhydriden, Dicarbonsäureimiden) findet man zwei Carbonylbanden, von denen die eine im Bereich der konjugierten Ketone, die andere jedoch normal liegt: 1660 und 1733/cm bei IV. Ebenfalls anomales Verhalten zeigt die UV-Absorption: $\lambda_{\text{max}} = 244 \text{ m}\mu$, nur einem in Konjugation stehenden Chromophor zweier ungesättigter Gruppen entsprechend. Die Daten zweier solcher Systeme wurden von M. E. MC ENTÉE und A. R. PINDER⁵⁾ angegeben und stimmen mit den von uns für IV gefundenen gut überein.

Während im Reaktionsmedium Perchlorsäure/Acetanhydrid überraschenderweise das höher acetylierte IV aus Va nicht gebildet wurde, konnte umgekehrt IV glatt in das Diacetat Va übergeführt werden. Diese Reaktion, die ein weiterer Beweis für die strukturelle Verwandtschaft von IV und Va ist, erklärt gleichzeitig, daß auf Grund der leichten Abspaltbarkeit der 12-Acetylgruppe⁶⁾ von IV diese bei Acetylbestimmungen miterfaßt wird. Ferner legt diese Reaktion die Möglichkeit nahe, daß IV ein Vorprodukt von Va ist. Zur Prüfung dieser Frage wurde über einen weiten Bereich der Perchlorsäurekonzentration untersucht, welche Produkte aus I entstehen. Es zeigte sich, daß es keine Säurekonzentration gibt, bei der das Diacetat Va ohne das Triacetat IV gebildet wird. Daher schlagen wir folgenden Reaktionsverlauf vor: Primär entsteht durch C-Acetylierung das bisher nicht gefaßte 12 β -Acetylderivat VII, dessen 12 α -Wasserstoff, zwischen den Ketogruppen der so entstandenen β -Dicarbonylverbindung stehend, so acid ist, daß er beim Angriff eines Acetylkations am 17-Carbonylsauerstoff und der 1,2-Verschiebung des 18-Methyls leicht unter Bildung einer 12,13-Doppelbindung eliminiert werden kann. In IV wird schließlich die 12-Acetylgruppe unter Bildung von Va durch ein Proton ersetzt.



Die sterische Stellung der 17-ständigen Substituenten in den Verbindungen IV, V und VII wurde aus dem sterischen Verlauf bekannter 1,2-Methylverschiebungen⁷⁾ abgeleitet. In VII wurde die 12-Acetylgruppe β -ständig angenommen, weil sie so die bevorzugte äquatoriale Stellung einnimmt. Dabei befinden sich 12 α -Wasserstoff und 18-Methyl in der für eine Eliminierung des ersten besonders günstigen diaxialen *trans*-Stellung. Über die Stellung der Wasserstoffe an C-9 und C-14 in den Verbindungen

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] **1957**, 4419.

⁶⁾ Das aus 2-Methoxy-1,4-dihydro-benzoesäure und Methyllithium erhaltene Methylketon spaltet bei der Behandlung mit Säure ebenfalls die C-Acetylgruppe ab, so daß an Stelle von 2-Acetyl-cyclohexen-(2)-on-(1) nur Cyclohexenon erhalten wird⁵⁾.

⁷⁾ Eine entsprechende Stellung der wandernden Methylgruppe wird auch bei der KÄGI-MIESCHER-Umlagerung angenommen⁸⁾.

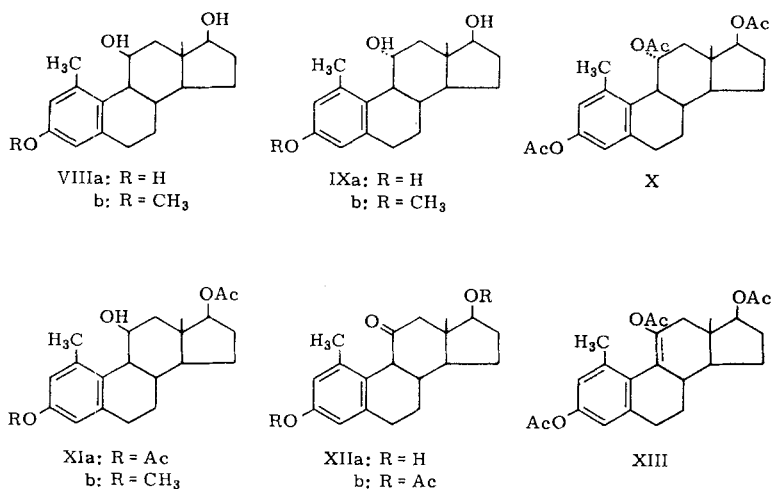
⁸⁾ Z. B. K. HEUSLER und A. WETTSTEIN, Chem. Ber. **87**, 1301 [1954].

dungen IV, V und VII kann erst etwas ausgesagt werden, wenn die Rückführung eines dieser Stoffe auf ein bekanntes Produkt gelingt.

Bei Gültigkeit des angenommenen Reaktionsschemas sollte sich eine solche Umlagerungsreaktion nur bei Vorhandensein einer 17-Ketogruppe vollziehen können. Zur Prüfung dieser Frage synthetisierten wir 1-Methyl-11-oxo-östradiol (XIIa) bzw. das entsprechende Diacetat XIIb.

Bei der Reduktion von 1-Methyl-11-oxo-östron-3-acetat (II) mit Lithiumaluminiumhydrid entstanden die beiden an C-11 epimeren Triole VIIIa und IXa, deren Zuordnung durch Vergleich ihrer optischen Drehungen mit denen der 1-Desmethylverbindungen⁹⁾ getroffen wurde. Bei der milden Acetylierung mit 3 Moll. Acetanhydrid bildete IXa ein Triacetat X, während aus VIIIa auf Grund der schwereren Acetylierbarkeit der axialen und behinderten 11 β -Hydroxygruppe erwartungsgemäß überwiegend das 3.17-Diacetat XIa erhalten wurde*). Die Chromsäure-Oxydation dieses Diacetats ergab die entsprechende 11-Ketoverbindung XIIb.

Durch Reduktion mit Natriumborhydrid entstand aus 1-Methyl-11-oxo-östron-3-acetat (II) 1-Methyl-11-oxo-östradiol (XIIa).

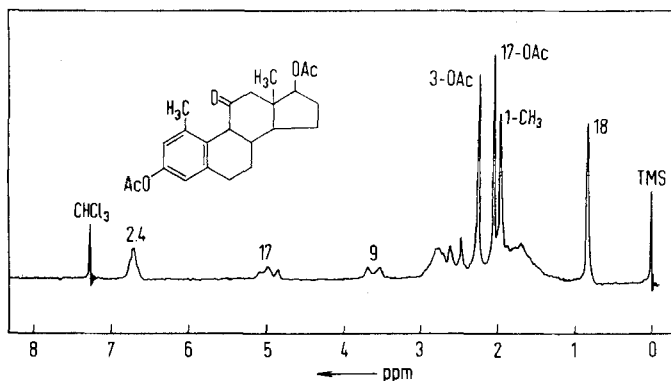


Das IR-Spektrum bestätigte durch die Ketobande bei 1695/cm das Vorhandensein eines 6-Ring-Ketons; im NMR-Spektrum konnten die Signale der Wasserstoffe an C-12 in Hexadeuterodimethylsulfoxyd bei $\delta = 2.22$ ppm (Dublett mit den Komponenten 2.17 und 2.25), in Pentadeuteropyridin bei $\delta = 2.57$ und 2.62 ppm beobachtet werden. Die Acetylierung von XIIa mit Acetanhydrid/Pyridin in der Kälte gab das 3.17-Diacetat XIIb, das mit dem auf dem oben beschriebenen Wege gewonnenen Produkt in allen Einzelheiten identisch war. Insbesondere folgt aus seinem Kernresonanzspektrum die 17 β -Stellung der Acetoxygruppe ($\delta = 0.83$ ppm sowie Triplett bei 4.94 ppm).

⁹⁾ B. J. MAGERLEIN und J. A. HOGG, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1508 [1957]; **80**, 2220 [1958].

*) Im Laufe dieser Untersuchungen wurden analoge Versuche an den 3-Methyläthern VIb bis XIb durchgeführt (s. experimenteller Teil), in deren Rahmen die oben getroffene Strukturzuordnung der 11-Epimeren durch Kernresonanzmessungen bestätigt wurde.

Das Kernresonanzspektrum des Ketondiacetats XIIb ist kürzlich auch von CASPI und Mitarbb.¹⁰⁾ beschrieben worden. Dabei wird das Signal bei $\tau = 7.96$ (entspr. $\delta = 2.04$ ppm) der 1-Methylgruppe zugeordnet. Nun liegt jedoch beim 1-Methyl-11-oxo-östron-3-acetat (II) das Signal der 1-Methylgruppe bei 1.93 ppm, wie auch von CASPI gefunden wurde.



Abbild. 3. Kernresonanzspektrum von 1-Methyl-11-oxo-östradiol-(3.17 β)-diacetat (XIIb)

Da auch XIIb an dieser Stelle ein Methylsignal aufweist, war es wahrscheinlich, daß CASPI und Mitarbb. die Zuordnung der 1-Methylgruppe und der 17-Acetoxygruppe vertauscht haben. Zur Prüfung dieser Frage stellten wir das XIIb analoge 3.17-Bis-trideuteroacetat dar, dessen Kernresonanzspektrum natürlich keine Acetoxysignale mehr enthält. Das verbleibende 1-Methylsignal lag erwartungsgemäß bei 1.96 ppm.

Durch Veresterung von XIIa oder b mit Acetanhydrid/Pyridin in der Wärme entstand das 9(11)-Enolacetat XIII, das in seiner UV-Absorption mit III übereinstimmte. Durch Umsetzung von XIIa oder b mit Perchlorsäure/Acetanhydrid unter den Bedingungen der Bildung von IV und Va wurde ebenfalls XIII gebildet. Im Falle eines Fehlens der 17-Ketogruppe ist also die Bildung des 9(11)-Enolacetats die bevorzugte Reaktion. Indessen spielt auch das Reaktionsmedium eine entscheidende Rolle. Die Umlagerung von II zu IV und Va geschieht nur im Reaktionsmedium Perchlorsäure/Acetanhydrid, während es mit Isopropenylacetat das 16-Enolacetat und, wie bereits gezeigt, mit Acetanhydrid/Pyridin in der Hitze das 9(11)-Enolacetat III bildet.

Die mit der Entstehung von IV und Va gefundene säurekatalysierte Umlagerung eines Ketons zu dem entsprechenden Allylcarbinol ist eine bisher unbekannte Reaktion der Ketogruppe. In ihrer ersten Stufe, die in dem Angriff eines elektrophilen Agens auf den Carbonylsauerstoff und der 1.2-Verschiebung eines α -ständigen Substituenten an das Carbonyl-C-Atom besteht (vgl. VII), gleicht sie den säurekatalysierten Umlagerungen von α -Hydroxy-aldehyden und α -Hydroxy-ketonen sowie der Aldehyd-

¹⁰⁾ E. CASPI, T. A. WITTSTRUCK und P. K. GROVER, Chem. and Ind. **1962**, 1716.

¹¹⁾ A. ORÉKHOV und M. TIFFENEAU, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **182**, 67 [1926].

¹²⁾ S. DANILOV und E. VENUS-DANILOVA, Ber. deutsch. chem. Ges. **59**, 377, 1032 [1926]; **60**, 2390 [1927].

¹³⁾ A. I. OUMNOV, Bull. Soc. chim. France **43**, 568 [1928].

Keton-Umlagerung¹¹⁻¹³⁾ und der Isomerisierung von Ketonen in starker Säure¹⁴⁻¹⁷⁾, während die Dienon-Phenol-Umlagerung²⁾ als eine vinyloge Variante unserer Umlagerungsreaktion aufgefaßt werden kann. Ob letztere eine spezielle oder eine allgemeine Reaktion darstellt, bedarf weiterer Untersuchungen. Sicher dürfte jedoch sein, daß die Bildung eines energetisch begünstigten Systems, wie in unserem Fall des Δ^{12-11} -Ketons, treibende Kraft und Voraussetzung für die Keton-Allylcarbinol-Umlagerung sind.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Stoffe wurden zum großen Teil auf ihre östrogene Wirksamkeit untersucht. Die in der Reihenfolge 1-Methyl-¹⁸⁾, 11 β - und 11 α -Hydroxygruppe⁹⁾ bekannte zunehmende Abschwächung der Östrogenwirkung führte in ihrer hier vorliegenden Kombination zu sehr schwach östrogen wirksamen Substanzen. Die 18-nor-Steroide IV und Va wiesen praktisch gar keine Östrogenwirksamkeit mehr auf. Die Darstellung von östrogen schwach wirksamen Steroiden ist von Interesse im Rahmen von Untersuchungen, die eine Differenzierung der hormonalen von den anderen pharmakodynamischen Wirkungen des Östrons erstreben.

Wir danken den Herren Dr. BRÜCKNER für anregende Diskussionen und Dr. HALPAAP für Hilfe bei der präparativen Dünnschichtchromatographie.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV-Absorptionsspektren wurden in Äthanol gemessen. Die IR-Spektren wurden mit einem Leitz-IR-Spektrographen, die Kernresonanzspektren (NMR) mit einem A-60-Spektrometer der Firma Varian aufgenommen. Als Lösungsmittel für die NMR-Messungen diente, wenn nicht anders angegeben, Deuteriochloroform. Alle chemischen Verschiebungen sind in ppm vom Signal des Tetramethylsilans aus gezählt¹⁹⁾. Die Ziffern in Klammern geben die Bezeichnung des zur betreffenden Protonengruppierung gehörenden Gerüst-C-Atomes an. Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der Firma E. MERCK AG unter Leitung von Dr. M. HOCHENEGGER durchgeführt.

1-Methyl-11-oxo-östron-3-acetat (II): a) 125 g *1-Dehydro-adrenosteron* (I) wurden in 5 l *Acetanhydrid* warm gelöst, auf Raumtemperatur gekühlt und mit 3.75 ccm 70-proz. Perchlorsäure versetzt. Der Ansatz, der sich dunkel färbte, blieb 7 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann goß man in Eiswasser, rührte 15 Min. und setzte 2 l eiskalte 7-proz. Natronlauge portionsweise zu. Es wurde mit 6 l Chloroform ausgerührt, der Extrakt mit insgesamt 10 l 5-proz. eiskalter Natronlauge und anschließend mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen sowie mit Natriumsulfat getrocknet. Der Extrakt wurde eingeeengt und über 1.5 kg Florisil filtriert. Man eluierte mit 20 l Chloroform, zog das Lösungsmittel ab und kristallisierte aus 1 l Methanol: 94.05 g II vom Schmp. 219° (66% d. Th.). Eine Probe wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 220°; $[\alpha]_D^{25}$: +384° (Chlf.); λ_{\max} = 265 m μ , ϵ = 372.

¹⁴⁾ S. BARTON, F. MORTON und C. R. PORTER, *Nature* [London] **169**, 373 [1952].

¹⁵⁾ H. D. ZOOK und S. C. PAVIAK, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 2501 [1955].

¹⁶⁾ S. BARTON und C. R. PORTER, *J. chem. Soc. [London]* **1956**, 2483.

¹⁷⁾ H. D. ZOOK, W. E. SMITH und J. L. GREENE, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4436 [1957].

¹⁸⁾ C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. ROMO, J. PATAKI und S. KAUFMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4540 [1950].

¹⁹⁾ S. z. B. bei L. M. JACKMAN, *Applications of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, London 1959.

NMR: 0.90 (18); 1.93 (1-CH₃); 2.23 (3-OAc); 3.62 (9; Dublett); 6.74 (2.4; Multipllett).

IR: (KBr) 1740; 1708; 1595; 1210/cm.

C₂₁H₂₄O₄ (340.4) Ber. C 74.09 H 7.11 COCH₃ 12.64

Gef. C 73.69 H 7.26 COCH₃ 12.72

b) 10 g 1-Dehydro-adrenosteron (I) wurden in 400 ccm Acetanhydrid gelöst und mit 10 g Zinkchlorid 6 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend erhitzte man noch 15 Min. auf dem Dampfbad, ließ abkühlen und arbeitete wie bei a) auf. Aus Methanol kristallisierten 6 g II vom Schmp. 210–211°, nach weiteren Umkristallisationen Schmp. 220°; der Misch-Schmp. mit nach a) hergestellter Substanz II gab keine Depression.

1.17β-Dimethyl-12-acetyl-18-nor-Δ^{1.3.5(10).12}-östratetraen-diol-(3.17a)-on-(11)-3.17-diacetat (IV) und 1.17β-Dimethyl-18-nor-Δ^{1.3.5(10).12}-östratetraen-diol-(3.17a)-on-(11)-3.17-diacetat (Va): a) aus 1-Dehydro-adrenosteron (I): 50 g I wurden in 2 l Acetanhydrid gelöst, mit 18 ccm 70-proz. Perchlorsäure versetzt und 7 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Der Ansatz wurde, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Man nahm das Rohprodukt in Äther auf, wobei 12 g noch braunes Va vom Schmp. 260° auskristallisierten, die durch Filtration in Chloroform über 200 g Florisil und Umkristallisation aus Äther gereinigt wurden: 9 g Va vom Schmp. 299°; [α]_D²⁵: –49° (in Chlf.); λ_{max} = 244 mμ, ε = 23000.

NMR: 1.23 (17-CH₃); 1.84 (1-CH₃); 2.25 (3-OAc); 2.28 (17-OAc); 6.07 (12); 6.76 (2.4; Multipllett).

IR: (CHCl₃) 1752; 1652; 1610; 1433; 1373; (KBr) 1210/cm.

C₂₃H₂₆O₅ (382.5) Ber. C 72.23 H 6.85 COCH₃ 22.51

Gef. C 72.26 H 6.59 COCH₃ 23.21

Die Urmutterlauge wurde an 1 kg Florisil chromatographiert. Benzol eluierte IV, das nach Kristallisation aus Methanol 21.5 g Kristalle vom Schmp. 176° ergab. Nach mehrfacher Umkristallisation aus Methanol schmilzt IV bei 178–180°; [α]_D²⁵: –68° (in Chlf.); λ_{max} = 243–244 mμ, ε = 24300.

NMR: 1.11 (17-CH₃); 1.81 (1-CH₃); 2.22 (12-Ac); 2.26 (3-OAc + 17-OAc); 6.75 (2.4; Multipllett).

IR: (CHCl₃) 1758; 1730; 1655; 1603; 1374; 1178; (KBr) 1210/cm.

C₂₅H₂₈O₆ (424.5) Ber. C 70.73 H 6.65 COCH₃ 30.42

Gef. C 70.35 H 6.67 COCH₃ 31.15 (1 Stde. saure Verseifung)

Das Chloroformeluat enthielt weiteres Va, das aus Äther umkristallisiert wurde: 2.5 g vom Schmp. 297°.

b) aus 1-Methyl-11-oxo-östron-3-acetat (II): 20 g II wurden in 800 ccm Acetanhydrid mit 7.2 ccm 70-proz. Perchlorsäure 7 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen und wie oben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde an 400 g Florisil chromatographiert. Das Benzol-eluat ergab nach Eindampfen und Umkristallisation aus Methanol 9.5 g IV vom Schmp. 173–175°; [α]_D²⁵: –73° (in Chlf.); λ_{max} = 243 mμ, ε = 24400; das IR-Spektrum war mit dem von nach a) hergestellten IV identisch. Nach einer weiteren Umkristallisation aus Methanol schmolz die Substanz bei 175–176°.

Das Chloroformeluat gab nach Umkristallisation aus Äther 5.9 g Va vom Schmp. 298°; λ_{max} = 246 mμ, ε = 23400. Das IR-Spektrum war mit dem von nach a) hergestellten Va identisch.

1-Methyl-Δ^{1.3.5(10).9(11)}-östratetraen-diol-(3.11)-on-(17)-3.11-diacetat (III): 3 g II wurden in 33 ccm absol. Pyridin gelöst, mit 33 ccm Acetanhydrid versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann destillierte man i. Vak. zur Trockne, nahm den Rückstand in

Chloroform auf, wusch die Lösung gründlich mit Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und zog das Chloroform ab. Das Rohprodukt gab bei der Umkristallisation aus Äther 1 g kristallines *III* vom Schmp. 147°; nach weiterer Umkristallisation Schmp. 147–148°; $[\alpha]_D^{25}$: –10° (in Chlf.); λ_{\max} = 242–243 m μ , ϵ = 13350.

NMR: 1.08 (18); 1.81 (1-CH₃); 2.25 (3-OAc); 2.27 (11-OAc); 6.74 (2.4; Multiplett).

IR: (KBr) 1748; 1650; 1600; 1372; 1205/cm.

C₂₃H₂₆O₅ (382.5) Ber. C 72.23 H 6.85 COCH₃ 22.51

Gef. C 72.02 H 6.98 COCH₃ 22.88

*1-Methyl-11-oxo-östron (VIa)*³⁾: 50 g *II* wurden in 6.35 l *Methanol* gelöst, mit 14.8 g wasserfreiem *Kaliumacetat* versetzt und 3 Stdn. rückfließend gekocht. Dann engte man auf 2 l ein, goß in 7 l Wasser und extrahierte 5mal mit Chloroform. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand gab aus Aceton/Cyclohexan 35.09 g *VIa* vom Schmp. 248° (80% d. Th.); aus der Mutterlauge konnten weitere 1.66 g vom Schmp. 245–247° gewonnen werden. Eine mehrmals umkristallisierte Probe schmolz bei 254°; $[\alpha]_D^{25}$: +442° (in Chlf.); λ_{\max} = 283 m μ , ϵ = 1670.

IR: (KBr) 3320; 1740; 1705; 1620; 1595; 872 *); 856 *)/cm.

C₁₉H₂₂O₃ (298.4) Ber. C 76.48 H 7.43 Gef. C 76.53 H 7.71

17-Monoxim: Schmp. 258–260° (aus *Methanol*); $[\alpha]_D^{25}$: +306° (in *Methanol*); λ_{\max} = 278 m μ , ϵ = 1520; λ_{\max} = 284 m μ , ϵ = 1510.

IR: (KBr) 3300; 1695; 1610; 1595/cm.

C₁₉H₂₃NO₃ (313.4) Ber. C 72.82 H 7.39 N 4.47 Gef. C 72.93 H 7.53 N 4.48

1.17 β -Dimethyl-18-nor- $\Delta^{1.3.5(10).12}$ -östratetraen-diol-(3.17 α)-on-(11)-17-acetat (Vb): 2 g *Va* wurden wie im vorstehenden Ansatz verseift; beim Eingießen in Wasser fielen 1.1 g rohes *Vb* kristallin aus. Sie wurden getrocknet und an 50 g Kieselgel chromatographiert. Das reine *Vb* kam mit Chloroform von der Säule und wurde aus Äther umkristallisiert: 450 mg vom Schmp. 175–180°; $[\alpha]_D^{25}$: –83° (in Chlf.); λ_{\max} = 253 m μ , ϵ = 22000.

IR: (KBr) 1760; 1650; 1635; 1615; 1210/cm.

C₂₁H₂₄O₄ (340.4) Ber. C 74.09 H 7.11 COCH₃ 12.64

Gef. C 73.68 H 7.07 COCH₃ 10.84

1.17 β -Dimethyl-18-nor- $\Delta^{1.3.5(10).12}$ -östratetraen-diol-(3.17 α)-on-(11)-3.17-diacetat (Va) aus *Vb*: 300 mg *Vb* wurden mit 2 ccm abs. Pyridin und 2 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Aufarbeitung mit Chloroform und Wasser kristallisierte man aus Äther mehrmals um: Kristalle vom Schmp. 293°, Misch-Schmp. mit *Va* 297°; λ_{\max} = 246 m μ , ϵ = 20600; IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm identisch mit *Va*.

1.17 β -Dimethyl-18-nor- $\Delta^{1.3.5(10).12}$ -östratetraen-diol-(3.17 α)-on-(11)-3.17-diacetat (Va) aus *IV*: 10 g *IV* wurden in 400 ccm *Acetanhydrid* mit 4.6 ccm 70-proz. *Perchlorsäure* 6 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen. Man arbeitete in der beschriebenen Weise auf und chromatographierte an 150 g Florisil. Benzol eluierte unverändertes Ausgangsmaterial, Chloroform *Va*; nach Umkristallisation aus Äther 1.7 g *Va* vom Schmp. 297°; in Dünnschichtchromatogramm und IR-Spektrum identisch mit aus 1-Dehydro-adrenosteron (*I*) gewonnenem Material.

*) Diese nach DANNENBERG²⁰⁾ für den Substitutionstyp im Ring A verantwortlichen Banden liegen beim 1-Methyl-östron bei 871 und 857/cm.

²⁰⁾ H. DANNENBERG, C. H. DOERING und D. DANNENBERG-VON DRESLER, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 317, 174 [1959].

Umlagerung von 1-Dehydro-adrenosteron (I) bei verschiedenen Perchlorsäurekonzentrationen: Je 500 mg I wurden in 20 ccm Acetanhydrid mit wechselnden Mengen 70-proz. Perchlorsäure (s. unten) 6 Stdn. stehengelassen und dann wie beschrieben aufgearbeitet. Die erhaltenen Rohprodukte wurden dünnschichtchromatographisch untersucht (Laufmittel Chloroform).

| Perchlorsäure- menge (μl): | 2.5 | 4.5 | 6 | 7.5 | 8 | 15 | 30 | 37 | 67 | 97 | 127 | 165 | 200 | 230 | 260 | 290 | 325 |
|-------------------------------|-----|-----|---|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Roh- produkt enthält | I | + | + | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | II | (+) | + | + | + | + | + | + | + | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) |
| | IV | — | — | — | — | — | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | Va | — | — | — | — | — | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |

+ = vorhanden. (+) = schwach vorhanden. — = nicht vorhanden.

1-Methyl-Δ^{1.3.5(10)}-östratrien-triol-(3.11β.17β) (VIIIa) und -(3.11α.17β) (IXa): Zu einer Aufschlammung von 24 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde langsam unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 20 g II in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben. Man erhitze 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden, ließ abkühlen, ließ das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit Essigester reagieren und zersetzte mit gesättigter, wäßriger Ammoniumchloridlösung. Nach Verdünnen mit 200 ccm $n/2$ HCl wurde mit Chloroform wie üblich aufgearbeitet. Der Aluminiumhydroxydbrei wurde mehrmals mit Äthanol ausgekocht. Die Chloroform- und Äthanolphasen wurden vereinigt und gaben 25 g Rohprodukt, das, aus Äther kristallisiert, 16 g Triolgemisch VIIIa + IXa vom Schmp. 105–110° ergab. Nochmalige Umkristallisation aus Äther und anschließende 4malige Umkristallisation aus Benzol erbrachte 1.56 g IXa vom konstanten Schmp. 225°; $[\alpha]_D^{25}$: -121° (in Dioxan); $\lambda_{\max} = 282 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 1510$, Haltepunkt bei 279–281 $\text{m}\mu$.

IR: (KBr) 1616; 1597; 1472; 1353; 1055; 860/cm.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (302.4) Ber. C 75.46 H 8.67 Gef. C 75.35 H 8.73

Die aus den Mutterlaugen gewonnenen Kristallisate wurden, soweit sie unter 135° schmelzen, zusammengefaßt und nochmals aus Benzol und anschließend zweimal aus Methanol umkristallisiert: 0.9 g VIIIa vom konstanten Schmp. 126°; $[\alpha]_D^{25}$: $+162^\circ$ (in Dioxan); $\lambda_{\max} = 285 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 1520$, Haltepunkt bei 280–281 $\text{m}\mu$.

IR: (KBr) 1615; 1595; 1472; 1305; 1028; 865; 852/cm.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (302.4) Ber. C 75.46 H 8.67

Gef. C 72.92 *) H 9.30 (bei 100° bis zur Konstanz getrocknet)

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (334.5) Ber. C 71.82 H 9.04

Gef. C 71.76 H 9.19 (6 Stdn. bei 80° getrocknet)

Alle Mutterlaugen wurden vereinigt, von den Lösungsmitteln befreit, in Methanol gelöst und auf 200 ccm aufgefüllt. 50 ccm dieser Lösung wurden zur präparativen Dünnschichtchromatographie eingesetzt, die auf aktivierten, mit Fluoreszenzindikator versehenen Kieselgelschichten (Kieselgel HF₂₅₄, E. Merck AG, Art. Nr. 7739) von 1.5 mm Schichtdicke auf 10 Glasplatten 1000 × 200 mm durchgeführt wurde. Je Platte wurden 5 ccm der Lösung im Abstand von 25 mm vom unteren Rand mit einer Pipette als Strich aufgetragen. Die Chromatogramme wurden in VA-Gefäßen, die Einsätze zur Aufnahme von je 5 Platten enthielten,

*) KIRK und PETROW²¹⁾, die VIIIa auf anderem Wege darstellten, haben beschrieben, daß sich aus VIIIa durch Trocknen bei 100° das Methanol nicht vollständig entfernen läßt (Gef. C 72.4, H 8.7). Während Schmp. und UV-Absorption etwa übereinstimmen, geben sie die Drehung mit $[\alpha]_D^{25}$: $+10^\circ$ (Chloroform) an; wir halten diesen Wert für zu niedrig.

²¹⁾ D. N. KIRK und V. PETROW, J. chem. Soc. [London] 1960, 4664.

5 mal nacheinander mit Chloroform/Methanol (9:1) bis 10 mm unter den oberen Rand entwickelt, wobei die Schichten nach jedem Durchlauf an der Luft getrocknet wurden. Die im UV-Licht (254 m μ) durch Fluoreszenzauslöschung erkennbaren 2 Hauptzonen wurden einzeln mit einem Spatel abgehoben, in eine Glassäule gefüllt und mit Methanol eluiert. Man destillierte das Methanol ab, löste den Rückstand in Aceton, filtrierte fein verteiltes Kieselgel ab und verdampfte zur Trockne. Die Substanzen waren jetzt zu 95% isomerenrein. Durch nochmaliges Chromatographieren jeder Zone auf je 5 Platten wurden die Isomeren völlig gereinigt. Die unpolare Zone ergab 750 mg *VIIIa* vom Schmp. 126°, die polare 400 mg *IXa* vom Schmp. 226°.

1-Methyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-triol-(3.11a.17 β)-triacetat (X): 1 g *IXa* wurde in 10 ccm Pyridin und 1 ccm *Acetanhydrid* über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Man zog die Lösungsmittel i. Vak. ab und filtrierte das Rohprodukt in Benzol/Chloroform (1:1) über eine kleine Kieselgelsäule. Die Eluate wurden eingengt. Kristallisation des Rückstandes aus Methanol/Wasser ergab 900 mg *X* vom Schmp. 138°, das nach weiterer Umkristallisation aus Methanol bei 140° schmolz (750 mg); $[\alpha]_D^{25}$: -40° (in Chlf.); λ_{\max} = 265 m μ , ϵ = 303.

IR: (KBr) 1750; 1728; 1597; 1372; 1222; 1205; 1038/cm.

$C_{25}H_{32}O_6$ (428.5) Ber. C 70.07 H 7.52 COCH₃ 30.14
Gef. C 70.02 H 7.73 COCH₃ 30.84

1-Methyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-triol-(3.11 β .17 β)-3.17-diacetat (XIa): 1.2 g *VIIIa* wurden wie im vorstehenden Ansatz mit 1.22 ccm *Acetanhydrid* verestert. Bei der Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel wurde mit Benzol/Chloroform (8:2) eine kleine Menge Triacetat eluiert, während mit Benzol/Chloroform (7:3) das Diacetat XIa von der Säule kam. Man erhielt nach Umkristallisation aus Äther 430 mg XIa vom Schmp. 163°; nach weiterer Umkristallisation Schmp. 167–169°; $[\alpha]_D^{25}$: +108° (in Chlf.); λ_{\max} = 267 m μ , ϵ = 332.

NMR: 1.13 (18); 2.06 (17-OAc); 2.27 (3-OAc); 2.33 (1-CH₃); 4.71 (17); 4.84 (11); 6.70 (2.4).
IR: (KBr) 1755; 1725; 1603; 1210/cm.

$C_{23}H_{30}O_5$ (386.5) Ber. C 71.48 H 7.82 COCH₃ 22.28
Gef. C 71.51 H 8.05 COCH₃ 22.35

In gleicher Weise ließ sich XIa aus einem Gemisch von *VIIIa* + *IXa* darstellen.

1-Methyl-11-oxo-östron-3-methyläther (VIb): 5 g *VIa* wurden in 100 ccm Methanol und 200 ccm Äthanol heiß gelöst, auf Raumtemperatur gekühlt und mit 34 ccm *n*/2 NaOH versetzt. Dann wurden innerhalb von 30 Min. unter Rühren 50 ccm *Dimethylsulfat* zugetropft und anschließend *n*/2 NaOH und später *n* NaOH, so daß das Reaktionsgemisch immer eben alkalisch blieb. Nach etwa 1 Stde. fiel VIb kristallin aus. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 4.97 g vom Schmp. 187°. Dieses Kristallisat wurde mit den entsprechenden aus 5 Parallelansätzen vereinigt und 2 mal aus Äther umkristallisiert: 22.65 g (72% d. Th.) vom Schmp. 199°; $[\alpha]_D^{25}$: +421° (in Chlf.); λ_{\max} = 278 m μ , ϵ = 1540; λ_{\max} = 286 m μ , ϵ = 1550.

IR: (KBr) 1745; 1718; 1608; 1585; 853^{*)}/cm.

$C_{20}H_{24}O_3$ (312.4) Ber. C 76.89 H 7.74 OCH₃ 9.93
Gef. C 76.46 H 7.90 OCH₃ 10.07

17-Monoxim: Schmp. 207° (aus Äthanol); $[\alpha]_D^{25}$: +280° (in Chlf.); λ_{\max} = 276 m μ , ϵ = 1430; λ_{\max} = 283.5 m μ , ϵ = 1430.

^{*)} Diese nach DANNENBERG²⁰⁾ für den Substitutionstyp im Ring A verantwortliche Bande liegt beim 1-Methyl-östron-3-methyläther bei 852/cm.

IR: (KBr) 1718; 1610; 1590; 835/cm.

$C_{20}H_{25}NO_3$ (327.4) Ber. C 73.36 H 7.70 N 4.28 OCH_3 9.48
Gef. C 72.89 H 7.63 N 4.42 OCH_3 9.51

1-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien-triol-(3.11a.17 β)-3-methyläther (IXb) aus VIb: 26 g VIb wurden in 210 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und unter Kühlung und Rühren in eine Suspension von 31.5 g *Lithiumaluminiumhydrid* in Tetrahydrofuran eingetropft. Anschließend wurde 1 Stde. rückfließend gekocht, abgekühlt, mit 60 ccm Essigester und anschließend mit gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung zersetzt. Man nahm in 150 ccm 5-proz. Salzsäure und Chloroform auf und arbeitete wie üblich auf. Das Rohprodukt, 26 g, wurde aus Äther/Cyclohexan umkristallisiert: 8.46 g IXb vom Schmp. 108°, der sich bei weiterer Umkristallisation nicht mehr änderte; $[\alpha]_D^{25}$: -96° (in Chlf.); λ_{max} = 275 m μ , ϵ = 1110; λ_{max} = 282 m μ , ϵ = 1155.

NMR: 0.82 (18)²²; 2.60 (1-CH₃); \sim 3.75 (17); 3.77 (3-OCH₃); 4.50 (Multipl., 11); 6.57 (2.4).

IR: 1610; 1587; 853; 850/cm.

$C_{20}H_{28}O_3$ (316.4) Ber. C 75.92 H 8.92 OCH_3 9.81 Gef. C 76.39 H 9.29 OCH_3 9.90

Die Mutterlaugen ergaben 8.96 g eines Gemisches von dem 11 β -Epimeren VIIIb mit IXb vom Schmp. 70–75°, aus dem sich VIIIb durch weitere Umkristallisation nicht isolieren ließ.

1-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien-triol-(3.11 β .17 β)-3-methyläther-17-acetat (XIb): 27 g aus den Mutterlaugen des vorstehenden Ansatzes und von Parallelansätzen erhaltenes Gemisch von VIIIb + IXb wurden in 250 ccm absol. Pyridin mit 300 ccm *Acetanhydrid* 26 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann rührte man in 3 l Wasser ein, extrahierte mit Chloroform, wusch den Extrakt mit verd. Schwefelsäure und Wasser, trocknete über Natriumsulfat und zog zum Rückstand ab, der an 600 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Petroläther/Benzol (1 : 3) und Benzol wurden Diacetatgemische eluiert, aus denen 22.1 g Kristalle vom Schmp. 134°, $[\alpha]_D^{25}$: $+75^\circ$, durch Kristallisation aus Petroläther erhalten wurden. Durch weitere Umkristallisationen, Rückverseifung und dünnschichtchromatographische Untersuchung ergab sich, daß eine Auftrennung der 11-epimeren Diacetate durch Kristallisation nicht möglich war.

Mit Benzol/Chloroform (8 : 2) wurde Monoacetat eluiert, das bei der Umkristallisation aus Äther epimerenreines XIb vom Schmp. 176° ergab. Weitere Umkristallisation ergab Kristalle vom Schmp. 177–178°, $[\alpha]_D^{25}$: $+132^\circ$ (in Chlf.); λ_{max} = 278 m μ , ϵ = 1515; λ_{max} = 285.5 m μ , ϵ = 1560.

IR: (KBr) 1715; 1610; 1585; 1263; 863/cm.

$C_{22}H_{30}O_4$ (358.5) Ber. C 73.71 H 8.63 $COCH_3$ 12.01 OCH_3 8.65
Gef. C 73.57 H 8.57 $COCH_3$ 13.20 OCH_3 8.73

1-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien-triol-(3.11 β .17 β)-3-methyläther (VIIIb) aus XIb: 14.5 g XIb wurden in 1.3 l Methanol gelöst, mit einer Lösung von 21 g Kaliumhydrogencarbonat in 50 ccm Wasser versetzt und 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Man destillierte ein Drittel des Methanols ab, säuerte an, verdünnte mit 3 l Wasser und arbeitete mit Chloroform wie üblich auf. Das Rohprodukt wurde in Äther über etwas Kieselgel filtriert und aus Cyclohexan kristallisiert, wobei 6.21 g reines VIIIb vom Schmp. 85°, $[\alpha]_D^{25}$: $+172^\circ$ (in Chlf.), erhalten wurden. λ_{max} = 277.5 m μ , ϵ = 1390; λ_{max} = 285 m μ , ϵ = 1415.

NMR: 1.04 (18)²²; 2.34 (1-CH₃)²³; \sim 3.7 (17); 3.77 (OCH₃); 4.9 (11); 6.54 (2.4).

²² Zum Einfluß von 11-ständigen Hydroxygruppen auf die Lage des 18-Methylsignals s. H. N. SHOOLERY und M. T. ROGERS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5121 [1958].

IR: (CHCl₃) 1603; 1580; 1145; 863/cm.

C₂₀H₂₈O₃ (316.4) Ber. C 75.92 H 8.92 OCH₃ 9.81 Gef. C 75.63 H 9.08 OCH₃ 9.56

1-Methyl-Δ^{1.3.5(10)}-östratrien-triol-(3.11β,17β)-3-methyläther (VIIIb) aus VIIa: 750 mg VIIa wurden in der bei der Darstellung von VIb beschriebenen Weise mit Dimethylsulfat veräthert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol kamen unpolarere Nebenprodukte von der Säule, Benzol/Chloroform-Gemische eluierten VIIIb, das nach Kristallisation aus Petroläther 220 mg vom Schmp. 75–85° ergab. Mehrfache Umkristallisation führte zu farblosen Kristallen vom Schmp. 83–85° (78° Sint.), Misch-Schmp. mit aus XIb gewonnenem Material 83–85°. Dünnschichtchromatographie mit 5maliger Entwicklung in Chloroform/Methanol (95 : 5) zeigte völlige Identität der beiden Substanzen.

1-Methyl-Δ^{1.3.5(10)}-östratrien-triol-(3.11α,17β)-3-methyläther (IXb) aus IXa: 500 mg IXa wurden in der bei der Darstellung von VIb beschriebenen Weise mit Dimethylsulfat veräthert. Das Rohprodukt kristallisierte direkt aus Äther/Cyclohexan, wobei 390 mg IXb vom Schmp. 105–107° erhalten wurden. Misch-Schmp. mit aus VIb dargestelltem IXb 106–107°; [α]_D²⁵: –88° (in Chlf.); auch die IR-Spektren der beiden Substanzen waren identisch.

1-Methyl-11-oxo-östradiol-3.17-diacetat (XIIb) aus XIa: 8.5 g XIa wurden in 150 ccm Benzol/Eisessig (1 : 1) gelöst und bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 3.3 g Natriumdichromat in 65 ccm Eisessig versetzt. Man rührte weitere 2 Stdn. bei 0°, verdünnte dann mit 2 l Wasser und arbeitete mit Methylenchlorid wie üblich auf. Bei der Kristallisation des Rohproduktes aus Methanol/Wasser wurden 5.2 g XIIb vom Schmp. 168° erhalten. Nach mehrmaliger Umkristallisation aus Methanol Schmp. 187°; [α]_D²⁵: +224° (in Chlf.); λ_{max} = 265 bis 266 mμ, ε = 312.

NMR: 0.83 (18); 1.95 (1-CH₃); 2.04 (17-OAc); 2.24 (3-OAc); 3.61 (9; Dublett); 4.94 (17; Triplett); 6.7 (2.4).

IR: (KBr) 1758; 1722; 1597; 1246; 1222; 921/cm.

C₂₃H₂₈O₅ (384.5) Ber. C 71.84 H 7.34 COCH₃ 22.39 Gef. C 71.72 H 7.39 COCH₃ 23.12

1-Methyl-11-oxo-östradiol (XIIa): 5 g II wurden in einem Gemisch von 800 ccm Dioxan und 200 ccm Wasser gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 2.7 g Natriumborhydrid in 120 ccm Dioxan und 30 ccm Wasser versetzt. Man kochte 1 Stde. unter Rückfluß, zog i. Vak. die Lösungsmittel ab, nahm den Rückstand in etwas Methanol auf und säuerte mit 2-proz. Schwefelsäure an. Der ausfallende kristalline Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet: 3.98 g XIIa vom Schmp. 258–268°. Nach mehrfacher Umkristallisation aus Methanol Schmp. 284–286°; [α]_D²⁵: +318° (in Methanol); λ_{max} = 279 mμ, ε = 1520; λ_{max} = 284 mμ, ε = 1520.

NMR: (CD₃SOCD₃) 0.98 (18); 1.91 (1-CH₃); 2.22 (12; Dublett); 3.63 (17); 3.87 (9; Dublett); 6.39 (2.4).

IR: (KBr) 1695; 1617; 1598; 1152; 1045; 865/cm.

C₁₉H₂₄O₃ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 Gef. C 75.58 H 8.16

1-Methyl-11-oxo-östradiol-3.17-diacetat (XIIb) aus XIIa: 3.5 g XIIa wurden in 20 ccm absol. Pyridin und 3.3 ccm Acetanhydrid 20 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann verdünnte man mit Chloroform und arbeitete wie üblich auf. Das Rohprodukt gab bei

²³⁾ Interessanterweise ist der Einfluß der 11α-Hydroxygruppe auf die Lage des Signals der 1-Methylgruppe (δ = 2.60 ppm, s. IXb) größer als derjenige der 11β-Hydroxygruppe. Dieser Effekt, der dem auf eine 18-Methylgruppe an C-10 entgegengesetzt ist, veranschaulicht die Lage der Methylgruppe an C-1 nahe der Ebene der äquatorialen 11α-Bindung.

der Kristallisation aus Äther 3.5 g *XIIb* vom Schmp. 183°; nach Umkristallisation aus Methanol Schmp. 183—185°, Misch-Schmp. mit aus *XIa* dargestelltem *XIIb* 183—186°.

1-Methyl-11-oxo-östradiol-3.17-bis-trideuteroacetat: 2 g *XIIa* wurden in 20 ccm absol. Pyridin und 2.1 ccm *Deuteroessigsäure-anhydrid* (dargestellt durch Umsetzung von Tetra-deuteroessigsäure mit 0.5 Mol Thionylchlorid) 20 Stdn. bei Raumtemperatur verschlossen stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chloroform und Wasser wurde das Rohprodukt aus Methanol kristallisiert: 1.53 g *Bis-trideuteroacetat* vom Schmp. 183—184°; $[\alpha]_D^{25}$: +210° (in Chlf.); λ_{\max} = 265—266 m μ , ϵ = 331.

NMR: 0.83 (18); 1.96 (1-CH₃); 3.63 (9; Dublett); 4.97 (17); 6.70 (2.4).

IR: (KBr) 2290; 2170; 1760; 1718; 1600; 1235/cm.

C₂₃H₂₂D₆O₅ (390.5) Ber. C 70.74 H + D 8.77 COCD₃ 23.59

Gef. C 70.28 H + D 7.54 COCD₃ 24.49

1-Methyl-Δ^{1.3.5(10).9(11)}-östratetraen-triol-(3.11.17β)-triacetat (XIII)

a) durch Reaktion von *XIIa* mit Acetanhydrid/Pyridin in der Wärme: 1.8 g *XIIa* wurden in 20 ccm absol. Pyridin und 20 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. rückfließend gekocht. Man destillierte i. Vak. zur Trockne, arbeitete den Rückstand mit Chloroform und Wasser wie üblich auf und kristallisierte das Rohprodukt aus Äther: 1.7 g *XIII* vom Schmp. 123—126°; nach mehrfacher Umkristallisation Schmp. 132°; $[\alpha]_D^{25}$: -101° (in Chlf.); λ_{\max} = 243 m μ , ϵ = 14300.

NMR: 0.97 (18); 1.78 (1-CH₃); 2.04 (17-OAc); 2.23 (3-OAc + 11-OAc); 4.85 (17; Triplett); 6.72 (2.4; Multiplett).

IR: (KBr) 1763; 1740; 1660; 1600; 1220/cm.

C₂₅H₃₀O₆ (426.5) Ber. C 70.40 H 7.09 COCH₃ 30.27

Gef. C 70.10 H 7.18 COCH₃ 30.91

XIIb als Ausgangsmaterial ergab unter gleichen Bedingungen ebenfalls *XIII*.

b) durch Reaktion von *XIIa* mit Acetanhydrid/Perchlorsäure: Eine Suspension von 3 g *XIIa* in 120 ccm *Acetanhydrid* wurde mit 1.08 ccm 70-proz. Perchlorsäure versetzt, wobei die Substanz in Lösung ging. Man ließ den Ansatz 6 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, rührte ihn dann in 600 ccm Wasser ein, extrahierte mit Chloroform und neutralisierte den Extrakt durch mehrfaches Waschen mit eiskalter, 5-proz. Natronlauge. Das nach Trocknen und Abziehen des Chloroforms (letzte Reste mehrfach mit Äther verdampft) verbleibende Rohprodukt wurde dann aus Äther kristallisiert: 900 mg *XIII* vom Schmp. 132°, Misch-Schmp. mit nach a) hergestellter Substanz 132°; beide Substanzen waren im Dünnschichtchromatogramm identisch; $[\alpha]_D^{25}$: -102° (in Chlf.); λ_{\max} = 243 m μ , ϵ = 13700. Die Mutterlauge ergab weitere 300 mg *XIII* vom Schmp. 126—129°.

Ein anderer Ansatz, der mit der 10fachen Menge Perchlorsäure durchgeführt wurde, führte in etwas höherer Ausbeute zum gleichen Ergebnis. Bei dieser Versuchsanordnung war es notwendig, die Zugabe der Perchlorsäure unter Eiskühlung vorzunehmen. Andernfalls trat nach 15 Min. spontane Zersetzung unter völliger Verkohlung des Ansatzes ein *).

XIIb als Ausgangsmaterial ergab unter gleichen Bedingungen ebenfalls *XIII*.

1-Methyl-Δ^{1.3.5(10).16}-östratetraen-diol-(3.17)-on-(11)-3.17-diacetat: 10 g *II* wurden in 150 ccm *Isopropenylacetat* gelöst und mit 1.7 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Man destillierte unter hohem Rückflußverhältnis über eine Kolonne das gebildete Aceton ab. Nach 1 Stde.

*) Über spontane Zersetzung von Acetanhydrid/Perchlorsäure-Gemischen siehe z. B. KAHANE²⁴⁾ und MÉDARD und Mitarbb.²⁵⁾.

24) E. KAHANE, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **227**, 841 [1948].

25) L. MÉDARD, P.-A. JACQUET und R. SARTORIUS, Rev. Métallurgie **46**, 549 [1949].

wurde abgekühlt, die Lösung mit absol. Äther verdünnt, mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und zum Rückstand abgezogen. Das Rohprodukt gab bei der Kristallisation aus Äther 5 g Ausgangsmaterial. Aus der Mutterlauge kristallisierten 3.3 g noch unreines 16-Enolacetat vom Schmp. 149–170° sowie 800 mg vom Schmp. 145–160°. Weitere Umkristallisation dieser beiden Kristallisate aus Methanol ergab 3.7 g 16-Enolacetat vom Schmp. 149–152°; $[\alpha]_D^{22}$: +329° (in Chlf.); λ_{\max} = 265 m μ , ϵ = 306.

NMR: 0.9 (18); 1.97 (1-CH₃); 2.15 (17-OAc); 2.26 (3-OAc); 3.65 (9, Dublett); 5.61 (16); 6.71 (2.4).

IR: (KBr) 1760; 1712; 1615; 1590; 1201; 827/cm.

C₂₃H₂₆O₅ (382.5) Ber. C 72.23 H 6.85 COCH₃ 22.51

Gef. C 72.22 H 6.81 COCH₃ 23.46
