

RUDOLF WIECHERT und GERHARD SCHULZ

Enolacetate von Δ^1 -3-Keto-AB-*trans*-steroiden

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 30. März 1965)

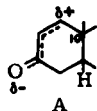
Die Synthese des bisher nicht zugänglichen 3.17 β -Diacetoxy- Δ^1 -3-5 α -androstadiens (3) aus dem 1 α -Acetoxy-3-keton 2b wird beschrieben. In der 19-Nor-Reihe wurden die 3-Acetoxy- Δ^1 -3-bzw. - $\Delta^{1(10)}$ -2-Verbindungen 7 bzw. 8 synthetisiert.

Die Strukturbeweise werden durch NMR-Spektren geführt.

Häufig besitzen Enol-Derivate von Δ^4 -3-Keto-steroiden^{1,2)} bemerkenswerte biologische Eigenschaften.

Enol-Derivate von Δ^1 -3-Keto-AB-*trans*-steroiden sind bisher nicht dargestellt worden. Selbst unter extremen Reaktionsbedingungen gelingt es nämlich nicht, das 17 β -Acetoxy- Δ^1 -5 α -androstanon-(3) (1)³⁾ direkt in 3 zu überführen.

Die Ursache dafür, daß 1 unter den bekannten Enolacylierungsbedingungen nicht angegriffen wird, dürfte im allgemeinen Enolisierungsmechanismus zu suchen sein. α,β -Ungesättigte Ketone enolisieren gewöhnlich unter Beteiligung eines Protons am γ -ständigen C-Atom. Das vorliegende System würde sich zunächst zur Struktur A polarisieren.



Eine Stabilisierung von A zu einem Enol-Derivat ist nur möglich, wenn ein Proton am γ -C-Atom vorhanden ist. So verläuft erwartungsgemäß auch die Bildung des 3.17 β -Diacetoxy-1-methylen- Δ^2 -5 α -androstens⁴⁾ aus dem 1-Methyl- Δ^1 -5 α -androstanon-(17 β)-on-(3)⁵⁾ reibungslos.

Wir möchten nun hier über eine indirekte Synthese des 3.17 β -Diacetoxy- Δ^1 -3-5 α -androstadiens (3) berichten. 1 α -Substituierte 5 α -Androstan-3-ketone bilden nach unseren Beobachtungen⁶⁾, vermutlich durch eine sterische Blockierung der Rückseite des A-Ringes, nicht wie die unsubstituierten Verbindungen Δ^2 -Enolacyle⁷⁾, sondern Δ^3 -Enolacyle. Die Δ^1 -Doppelbindung sollte dann durch die Wahl eines eliminierbaren 1 α -Substituenten einführbar sein.

Wir versuchten deshalb das 17 β -Acetoxy-5 α -androstanol-(1 α)-on-(3) (2a)⁸⁾ mit Isopropenylacetat (IPA) oder Acetanhydrid und sauren Katalysatoren zu enolisieren,

1) K. Junkmann und H. Witzel, Z. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch. [Wien] 9, 98 (1957).

2) A. Ercoli, Internationaler Kongreß für Steroidhormone, Mailand 1962.

3) A. Butenandt, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 206 (1940).

4) Schering AG (Erf. H. Müller und R. Wiechert), D. A. S. 1 189 076.

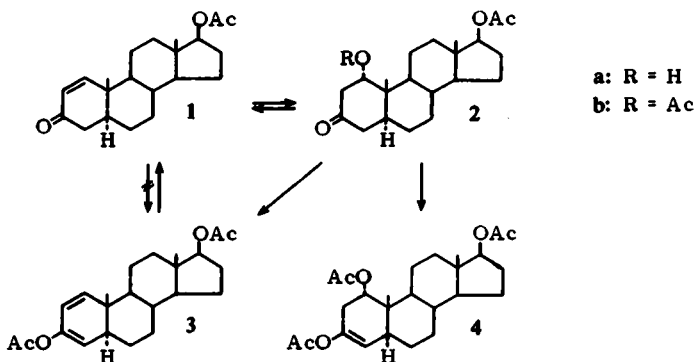
5) A. Popper und R. Wiechert, Arzneimittelforsch. 12, 213 (1962); R. Wiechert und E. Kaspar, Chem. Ber. 93, 1710 (1960).

6) Schering AG (Erf. R. Wiechert), D. A. S. 1 187 611.

7) W. G. Dauben, R. A. Micheli und J. F. Eastham, J. Amer. chem. Soc. 74, 3852 (1952); L. Fieser und M. Fieser, Steroide, S. 304, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961.

8) Schering AG (Erf. V. Gödicke), Dtsch. Bundes-Pat. 1 154 467, C. A. 59, 10183 h (1963).

erhielten jedoch durch Wasserabspaltung das Δ^1 -3-Keton **1**. Dagegen entsteht durch 16stdg. Erhitzen unter Rückfluß mit IPA/konz. Schwefelsäure aus dem 1 α -Acetat **2b** (erhalten durch milde Acetylierung von **2a**) zu 44% das Δ^3 -Triacetat **4** und zu 13% das Δ^1 -3-Diacetat **3**. Unter analogen Bedingungen, jedoch mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator, gewinnt man 72% **3** und 16% **4**.



Konstitutionsbeweisend für **3** sind neben der sauren Hydrolyse, die zu **1** führt, die spektralen Daten.

Im NMR-Spektrum treten die Signale dreier olefinischer Protonen auf. Bei δ 5.11 ppm liegt ein Triplett mit einer Aufspaltung von ca. 2 Hz. Dieses Signal schreiben wir dem Proton an C-4 zu, die Aufspaltung tritt durch Spin-Spin-Kopplung mit dem Proton an C-5 und mit dem allylständigen Proton an C-2 ein. Die Kopplungskonstanten $J_{2,4}$ und $J_{4,5}$ dürften beide etwa gleich groß sein und ca. 2 Hz betragen⁹⁾.

Bei δ 5.67 ppm befindet sich ein Quadruplett, es dürfte sich um das Signal des Protons an C-2 handeln, das mit den Protonen an C-1 ($J_{1,2} = 10$ Hz) und C-4 ($J_{2,4} = 2$ Hz) koppelt. Schließlich befindet sich ein etwas verbreitertes Dublett bei δ 6.13 ppm, das zu dem Proton an C-1 gehören dürfte ($J_{1,2} = 10$ Hz).

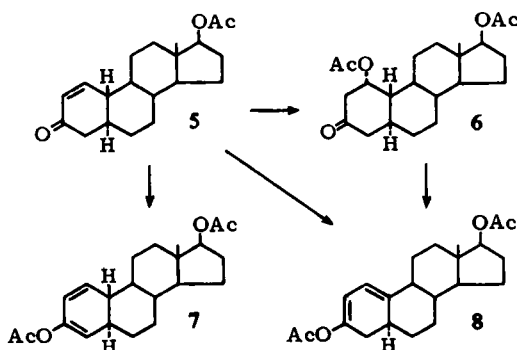
Aus dem NMR-Spektrum geht ferner hervor, daß die Verbindung zwei Acetatreste enthält, das 17 β -Acetat bei δ 2.03 und ein enolisches Acetat bei δ 2.13 ppm. Im IR-Spektrum finden sich die entsprechenden $\nu_{C=O}$ -Banden bei 1720 und 1755/cm. Für das Vorliegen eines homoannularen Diens mit der angenommenen Struktur spricht auch das UV-Spektrum ($\epsilon_{259} = 3830$).

Im NMR-Spektrum von **4** ist das Signal des olefinischen Protons nicht klar erkennbar, da es mit dem Signal des Protons an C-1 überlagert ist, es befindet sich jedoch zwischen δ 4.9 und 5.3 ppm. Diese Lage des olefinischen Protons ist mit der Annahme,

⁹⁾ Gestützt wird diese Annahme durch das NMR-Spektrum des 3.17 β -Diacetoxy-2.2-dimethyl- Δ^3 -5 α -androstens, in dem das Signal des olefinischen Protons bei δ 4.88 ppm liegt und zu einem scharfen Dublett aufgespalten ist ($J_{4,5} = 2$ Hz).

daß die Δ^3 -Verbindung vorliegt, in besserer Übereinstimmung als mit der Annahme des Vorliegens einer Δ^2 -Verbindung¹⁰⁾.

Die Ergebnisse in der 19-Nor-Reihe sind nach den besprochenen Befunden überraschend. Aus dem 1α -Acetat **6**¹¹⁾ entsteht mit IPA/*p*-Toluolsulfonsäure das $\Delta^{1(10),2}$ -Dienol-diacetat **8**.



Nach dem NMR-Spektrum enthält **8** zwei olefinische Protonen. Diese beiden Protonen müssen magnetisch äquivalent sein, denn es findet sich im Spektrum nur ein etwas verbreitertes Singulett bei δ 5.54 ppm (Halbwertsbreite ca. 2 Hz). Die Verbreiterung dürfte durch Allylkopplung mit den Protonen an C-4, C-5 und C-9 zustandekommen. Im Spektrum sind ferner zwei Acetatreste bei δ 2.03 und 2.13 ppm erkennbar. Entsprechend treten im IR-Spektrum $\nu_{C=O}$ -Schwingungen bei 1760 und 1730/cm auf. Das Maximum der UV-Absorption ist erwartungsgemäß gegenüber 3 μ m ca. 10 m μ zu längeren Wellen verschoben ($\epsilon_{269} = 7960$, $\epsilon_{277} = 7840$).

Nach der Enolacylierung von **5** wurde ein Gemisch des $\Delta^{1,3}$ -Diacetates **7** (75%) und **8** (25%) isoliert.

Die Zusammensetzung nehmen wir aus den folgenden NMR-Daten an.

Im Gemisch von **7** und **8** sind außer dem Signal bei δ 5.54 ppm noch folgende Signale olefinischer Protonen, die von der Verbindung **7** stammen müssen, vorhanden: δ 5.23–5.35, nicht aufgelöstes Triplett, kann dem Proton an C-4 zugeordnet werden (entspricht dem Signal bei δ 5.11 in **3**), δ 5.77, stark verbreitertes Dublett ($J = 10$ Hz), kann dem Proton an C-2 zugeordnet werden (entspricht dem Signal bei δ 5.67 in **3**),

¹⁰⁾ Im NMR-Spektrum des 3.17 β -Diacetoxy- Δ^2 -5 α -androstens liegt das Signal des olefinischen Protons bei δ 5.17–5.37 ppm. Die Einführung einer zusätzlichen 1α -Acetatgruppierung sollte das olefinische Proton noch weiter entschirmen und das Signal zu höheren δ -Werten verschieben. Tatsächlich findet sich im NMR-Spektrum von **4** ein schwaches Signal bei δ 5.53 (Dublett mit $J = 6$ Hz), das sehr wahrscheinlich auf eine geringe Verunreinigung von **4** mit der entsprechenden Δ^2 -Verbindung zurückgeführt werden kann.

¹¹⁾ **6** (Schmp. 177.5–179°) wurde aus **5**¹²⁾ hergestellt über das 2 β -Brom-17 β -acetoxy-19-nor-5 α -androstanol-(1α)-on-(3) (Schmp. 160° (Zers.)) und das 17 β -Acetoxy-19-nor-5 α -androstanol-(1α)-on-(3) (Schmp. 194.5–195.5°).

¹²⁾ C. Djerassi, M. Cals und L. A. Mitscher, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2386 (1959); R. Vilotti, H. J. Ringold und C. Djerassi, ebenda **82**, 5693 (1960); J. Fishman, J. org. Chemistry **28**, 1528 (1963).

δ 6.11, stark verbreitertes Dublett ($J = 10$ Hz), kann dem Proton an C-1 zugeordnet werden (entspricht dem Signal bei δ 6.13 in 3). Die Tatsache, daß die Signale der Protonen in 7 gegenüber denen der Verbindung 3 verbreitert bzw. schlechter aufgelöst sind, läßt sich dadurch erklären, daß eine neue Kopplung mit dem Proton an C-10 hinzukommt. Das Verhältnis von 7 zu 8 in dem durch Enolacylierung von 5 entstehenden Gemisch wurde aus dem Verhältnis der Flächen unter den Signalen der entsprechenden olefinischen Protonen berechnet.

Es ist zu vermuten, daß bei den Reaktionen in der 19-Nor-Reihe aus Stabilitätsgründen sekundäre Doppelbindungsverschiebungen auftreten.

Wir danken Herrn J. Huber für die in der analytischen Abteilung durchgeführten Analysen und Herrn D. Bittler für präparative Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe des Apparates nach Dr. Tottoli bestimmt; sie sind unkorrigiert. Die UV-Messungen wurden in Methanol vorgenommen und die Drehungen in Chloroform gemessen. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A-60-Gerät gemessen. Es wurden 0.1–0.2 molare Lösungen in CDCl_3 verwendet. Als interner Standard diente Tetramethylsilan.

17 β -Acetoxy- Δ^1 -5 α -androstenon-(3) (1): 250 mg 17 β -Acetoxy-5 α -androstanol-(1 α)-on-(3) (2a), 10 ccm Acetanhydrid und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden 4 Stdn. auf 100° erhitzt. Über Wasserfällung erhält man, umkristallisiert aus Isopropyläther, 160 mg 1, Schmp. 128 bis 129°, UV: $\epsilon_{229} = 9800$.

1 α .17 β -Diacetoxy-5 α -androstanon-(3) (2b): 3.0 g 17 β -Acetoxy-5 α -androstanol-(1 α)-on-(3) (2a) werden in 12 ccm Pyridin und 6 ccm Acetanhydrid 3 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Über Wasserfällung und Umkristallisation aus Essigester erhält man 2.1 g (63%) 2b, Schmp. 177–179° (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +60.9^\circ$ ($c = 0.785$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (390.5) Ber. C 70.74 H 8.78 O 20.49 Gef. C 70.91 H 8.66 O 19.97

1 α .3.17 β -Triacetoxy- Δ^3 -5 α -androsten (4) und 3.17 β -Diacetoxy- $\Delta^{1.3}$ -5 α -androstadien (3)

1. 12.0 g 2b, 400 ccm Isopropenylacetat und 0.3 ccm konz. Schwefelsäure werden, nach 16stdg. Erhitzen unter Rückfluß, mit Äther verdünnt, mit Wasser neutral gewaschen und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird an 700 g Silicagel (8% Wassergehalt) absorbiert. Durch Elution mit Tetrachlorkohlenstoff/Methylenchlorid (3:1) erhält man, umkristallisiert aus Methanol/Pyridin, 1.5 g (13%) 3, Schmp. 140–141°, $[\alpha]_D^{25} = +36.3^\circ$ ($c = 0.81$), UV: $\epsilon_{207} = 4100$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372.5) Ber. C 74.16 H 8.66 O 17.18 Gef. C 73.70 H 8.55 O 17.61

Durch weitere Elution mit Tetrachlorkohlenstoff/Methylenchlorid (3:1) erhält man, umkristallisiert aus Methanol/Pyridin, 5.8 g (44%) 4, Schmp. 158–161.5°, $[\alpha]_D^{25} = +83.3^\circ$ ($c = 0.935$), UV: $\epsilon_{208} = 1700$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (432.5) Ber. C 69.42 H 8.39 O 22.20 Gef. C 69.26 H 8.39 O 22.25

2. 10.0 g 2b, 200 ccm Isopropenylacetat und 5 g *p*-Toluolsulfonsäure werden 22 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wird wie unter 1. aufgearbeitet und chromatographisch aufgetrennt. Es werden 6.9 g (72%) 3 und 1.8 g (16%) 4 erhalten. Alle dazugehörigen Daten sind analog denen unter 1.

3.17 β -Diacetoxy-19-nor- $\Delta^{1(10)}$ -2-5 α -androstadien (8): 3.5 g 1 α .17 β -Diacetoxy-19-nor-androstanon-(3) (6), 70 ccm Isopropenylacetat und 1.75 g *p*-Toluolsulfonsäure werden analog der Herstellung von 3 und 4 behandelt und aufgearbeitet. Es werden 1.5 g (45%) 8 (aus Methanol/Pyridin), Schmp. 108–118°, gewonnen. $[\alpha]_D^{25}$: -93.3° ($c = 0.83$), UV: $\epsilon_{205} = 5300$; $\epsilon_{269} = 7960$; $\epsilon_{277} = 7840$.

C₂₂H₃₀O₄ (358.5) Ber. C 73.70 H 8.43 O 17.86 Gef. C 73.52 H 8.72 O 18.03

3.17 β -Diacetoxy-19-nor- $\Delta^{1(10)}$ -2-5 α -androstadien (8) und 3.17 β -Diacetoxy-19-nor- $\Delta^{1.3}$ -5 α -androstadien (7): 200 mg 17 β -Acetoxy-19-nor- Δ^1 -5 α -androstenon-(3) (5), 20 ccm Isopropenylacetat und 0.06 ccm konz. Schwefelsäure werden 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und aufgearbeitet. Nach chromatographischer Filtration an Silicagel werden, umkristallisiert aus Methanol/Pyridin, 85 mg eines Gemisches aus 8 (25%) und 7 (75%) erhalten. Schmp. 102–108° (Misch-Schmp. mit 8 92–97°), $[\alpha]_D^{25}$: $+40.9^\circ$ ($c = 0.545$), UV: $\epsilon_{206} = 4400$, $\epsilon_{267} = 4700$.

[158/65]