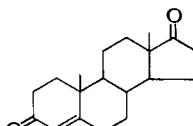


Notiz über Testosteron aus 4-Androsten-3,17-dion durch Diisobutylaluminiumhydrid-Reduktion und selektive „in situ“-Oppenauer-Oxidation

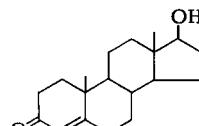
Ulrich Eder

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
Müllerstraße 170–178, D-1000 Berlin 65

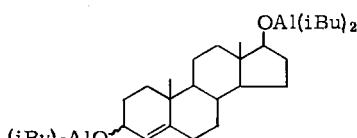
Verfahren zur Herstellung von Testosteron (2) aus 4-Androsten-3,17-dion (1) gewinnen heute durch den erfolgreichen mikrobiologischen Abbau von Sterinen zu 1 an Aktualität.



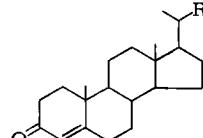
1



2



3



4: R = CO₂CH₃
5: R = CH₂OH

Die selektive Reduktion der 17-Carbonylgruppe mit komplexen Hydriden ergibt neben Überreduktionsprodukten mit nur 40–70 % Ausb. 2¹⁾. Eine in der Gesamtausbeute sehr befriedigende Alternative bildet die vollständige Reduktion durch LiAlH₄ mit nachfolgender selektiver Oxidation des Allylalkohols durch Mangandioxid²⁾ oder Aluminium-isopropylat/Aceton³⁾. Wir haben gefunden, daß das durch Reduktion von 1 mit Diisobutylaluminiumhydrid gebildete Alkoxyaluminium-Derivat 3 durch Zugabe von Isopropylalkohol/Aceton gleich für die selektive Oppenauer-Oxidation verwendet werden kann. Nach 6–8 h bei Raumtemperatur ist durch Gaschromatographie ein maximaler Gehalt von 80–90 % an 2 nachzuweisen. Längere Reaktionszeiten oder erhöhte Temperaturen führen zur verstärkten Rückbildung von 1. Der Methylester 4⁴⁾ der Dinorcholensäure läßt sich nach dieser Reduktions-Oxidationsmethode, die für viele Synthesen anwendbar erscheint, mit 82 % Ausbeute in 5⁵⁾ überführen.

Frau H. Twardowski danke ich sehr für die geschickte experimentelle Mitarbeit.

¹⁾ ^{1a)} J. K. Norymberski und G. F. Woods, J. Chem. Soc. **1955**, 3426. – ^{1b)} J. Fajkos, Collect. Czech. Commun. **24**, 2284–2284 (1959).

²⁾ F. Sondheimer, C. Amendolla und G. Rosenkranz, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5930 (1953).

³⁾ K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland und A. Wettstein, Helv. Chim. Acta **44**, 179 (1961).

⁴⁾ M. E. Herr und F. W. Heyl, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3627 (1952).

⁵⁾ K. Morita, Bull. Chem. Soc. Japan **32**, 227 (1959).

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztisch.

Testosteron (2): Zu der auf 0°C gekühlten Lösung von 5 g 4-Androsten-3,17-dion (1) in 150 ml absol. Toluol werden innerhalb von 10 min 31 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol getropft. Nach 1 h bei 0°C gibt man 10 ml Aceton und 10 ml 2-Propanol zu, röhrt 6 h bei Raumtemp., säuert bei Eiskühlung mit 1 N H_2SO_4 bis pH 2–3 an und verdünnt mit 100 ml Essigsäure-äthylester. Das nach Neutralwaschen mit Wasser und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene kristalline Rohprodukt wird an Kieselgel mit Hexan/Aceton (0–30%) chromatographiert. Das chromatographisch einheitliche Testosteron (3.93 g, 79%) wird aus Isopropyläther kristallisiert. 3.16 g vom Schmp. 153–155°C (Lit.¹⁾ 154–155°C), $[\alpha]_D^{23} = +108^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

20-Hydroxymethyl-4-pregnen-3-on (5): Die Lösung von 5 g 4 in 100 ml absol. Toluol wird bei 0°C innerhalb von 20 min mit 42.4 ml einer 20proz. Diisobutylaluminiumhydridlösung in Toluol versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 h bei Eiskühlung gibt man 15 ml Aceton und 15 ml 2-Propanol tropfenweise zu, röhrt für 10 h bei Raumtemp., säuert bei Eiskühlung mit 1 N H_2SO_4 bis pH 3 an und arbeitet auf. Aus der Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aceton (0–30%) werden 3.78 g (82%) dünn schicht einheitliches 5 erhalten. Die Kristallisation ergibt 2.96 g, Schmp. 138–141°C (Lit.⁵⁾ 137–138°C).

[555/75]