

# STUDIEN UEBER SEXUALHORMONE III <sup>(1)</sup>

## SYNTHESE DES 17 $\alpha$ -METHYL-3-KETO-5,17-DIOXY-ANDROSTANS

Shunji FUKUDA

(Received December 22, 1954)

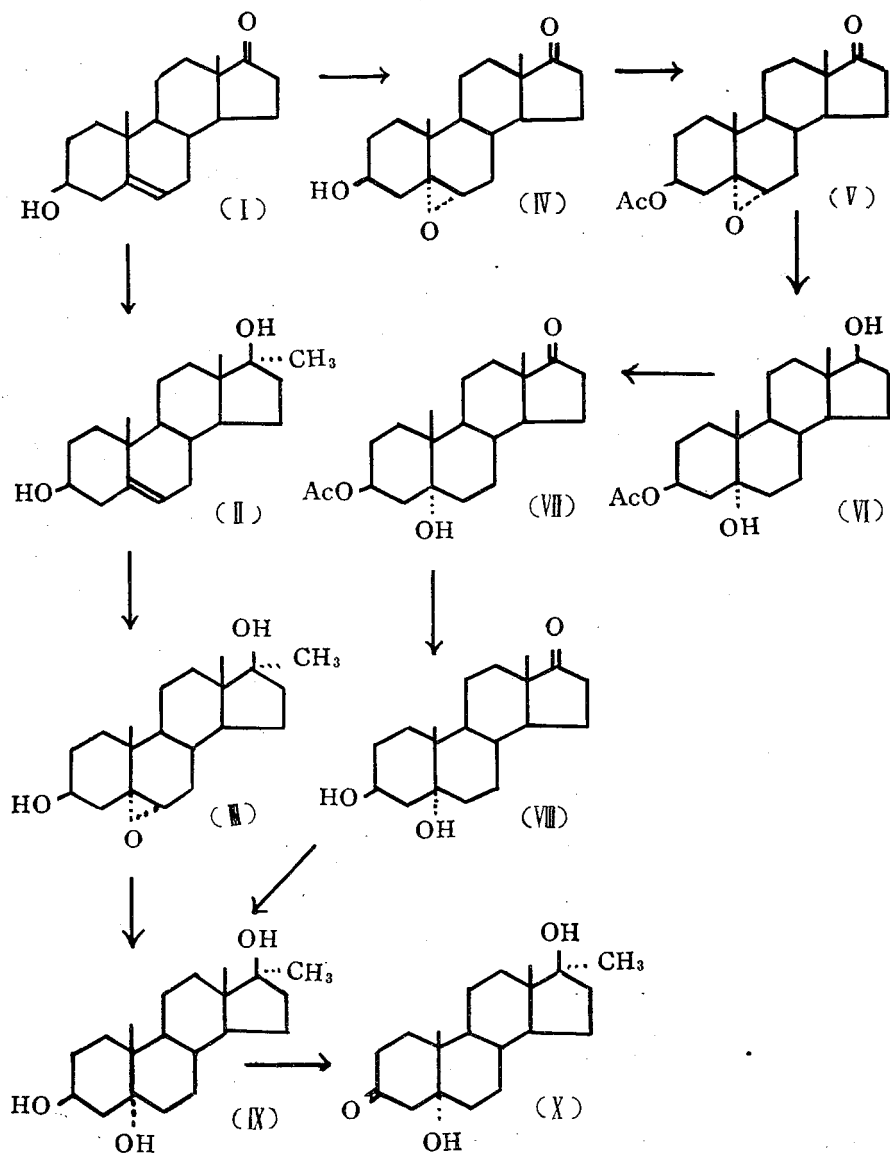
Ueber die Ergebnisse der chemischen Synthese und biologischen Prüfungen von vielen Zwischenprodukten bei der Testosteron-Synthese von URUSHIBARA und CHUMAN <sup>(2)</sup> hat WADA <sup>(3)</sup> im Frühjahr 1953 berichtet. Auf dem Wege der Synthese vom unberichteten 17 $\alpha$ -Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan (X) zur peroralen Prüfung hat der Verfasser die Bericht in Empfang genommen, dass JULIA und HEUSSER <sup>(4)</sup> dieselbe Verbindung bereitet haben, obwohl solche  $\beta$ -Oxy-ke-ton bei subkutaner Applikation am Kapaun nur eine geringe androgene Aktivität aufgewiesen habe. Er <sup>(5)</sup> hat später das 17 $\alpha$ -Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan aus dem Dehydro-isoandrosteron auf zwei Wegen bereitet, bei der Prüfung am Hähnchen zeigte es sich doch, dass diese Verbindung bei peroraler Applikation eine stärkere androgene Aktivität aufgewiesen hat als die Methyltestosteron.

Die erste Darstellung wurde auf beinahe gleiche Weise gemacht wie bei JULIA und HEUSSER <sup>(4)</sup> nur verwandte der Verfasser das Hexan in der Reaktion von 17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ ,17-dioxy-5,6 $\alpha$ -oxido-androstan (III) zu 17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ ,5,17-trioxy-androstan (IX), um das 17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ ,5,17-trioxy-androstan (IX) aus den Mutterlaugen von 5,6 $\alpha$ -Epoxyd (III) in Kristallform zu isolieren. Aber er konnte aus den Mutterlaugen von 5,6 $\alpha$ -Epoxyd (III) das entsprechende Monoacetat durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid relativ leicht in Kristallform erhalten. Die nachfolgende Verseifung und die Oxydation des auf oben erwähnte Weise erhaltenen Monoacetats führte zum gesuchten Endprodukt (X) dieses Versuches.

Bei der zweiten Darstellung verwandte er als Ausgangsmaterial 3 $\beta$ -Acetoxy-5,17 $\beta$ -dioxy-androstan (VI) vom Schmp. 200–202°, welches URUSHIDARA und CHUMAN bei der Testosteron-Synthese erhalten haben. Dehydro-isoandrosteron <sup>(1)</sup> (I) vom Schmp. 138–141° lieferte bei der Oxydation mit Benzopersäure <sup>(2),(6),(7),(8)</sup> oder Phtalmonoper-säure <sup>(4),(9),(10)</sup> in der Hauptreaktion 3 $\beta$ -Oxy-5,6 $\alpha$ -oxido-17-keto-androstan (IV) vom Schmp. 224–225°.

Indessen liess sich Dehydro-isoandrosteron(I) durch Behandlung mit Grignard-reagens ins <sup>5,6</sup> 17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ ,17-dioxy-androsten (II) vom Schmp. 200–204° überführen, welches bei der oben erwähnten Oxydation mit Benzopersäure das 17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ ,17-dioxy-5,6 $\alpha$ -oxido-androstan (III) vom Schmp. 245–247° lieferte. Das durch Acetylierung vom 5,6 $\alpha$ -Epoxyd erhaltene 3 $\beta$ -Oxy-5,6 $\alpha$ -oxido-androstanon-(17) (V) vom Schmp. 222–223° und das oben beschriebene 17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ ,17-dioxy-5,6 $\alpha$ -oxido-androstan (III) gingen durch Hydrierung <sup>(2),(4),(10),(11),(12)</sup> mit Platinoxid als Katalysator in Eisessig ins 3 $\beta$ -Acetoxy-5,17 $\beta$ -dioxy-androstan (VI) vom 200–202° bzw. 17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ ,5,17-trioxy-androstan (IX) vom Schmp. 221–227° über.

Diese Verbindung (VI) lieferte durch Oxydation mit Chromtrioxyd das  $3\beta$ -Acetoxy-5-oxy-androstanon-(17) (VII) vom Schmp.  $152.5-153.5^\circ$  und dann durch nachfolgende Verseifung mit Pottasche in Methanol das  $3\beta, 5$ -Dioxy-androstanon-(17) (VIII)

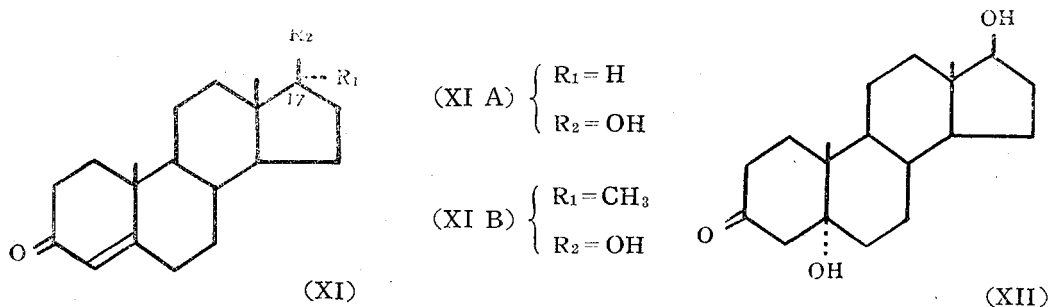


vom Schmp.  $280-281^\circ$ . Dieses Keton (VIII) liess sich durch Behandlung mit Grignardreagens ins  $17\alpha$ -Methyl- $3\beta, 5, 17$ -trioxy-androstan (IX) vom Schmp.  $224-229^\circ$  überführen, und die Mischprobe mit dem Reduktionsprodukt vom oben beschriebenen  $5, 6\alpha$ -Oxyd (III) zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Die nachfolgende Oxydation des  $17\alpha$ -Methyl- $3\beta, 5, 17$ -trioxy-androstans (IX) mit Chromtrioxyd führte zum gesuchten Endprodukt dieses Versuches, dem  $17\alpha$ -Methyl- $3$ -keto- $5, 17$ -dioxy-androstan (X) vom Schmp.  $203-205^\circ$ .

Im allgemeinen werden die gesättigten  $3$ -Keto- $5$ -oxy-Steroiden in die entsprechenden

$\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketonen (XI) durch Behandlung mit schwacher Säure<sup>(2), (4), (9), (10), (11), (13), (14), (15)</sup> oder schwachem Alkali,<sup>(2), (10)</sup> oder auf thermischem Wege<sup>(16)</sup> übergeführt.



Also erhält man unter solchen Bedingungen Testosteron (XI A) bzw. Methyltestosteron (XI B). Früher bei der Synthese des Testosterons haben URUSHIBARA und CHUMAN das 3-Keto-5,17 $\beta$ -dioxy-androstan (XII) bereitet, welches sie für Vorgänger des Testosterons gehalten haben, da in schwach-saurem oder-alkalischem Milieu solche 3-Keto-5-oxy-Verbindung (XII) ins Testosteron sehr leicht übergegangen war, deren androgene Wirksamkeit sie geprüft haben, doch bei deren biologischer Prüfung zeigte es sich, dass solche Verbindung bei subkutaner Applikation eine androgene Aktivität kaum aufgewiesen hat. (Unveröffentlichte Versuche von URUSHIBARA und CHUMAN). Das Ergebnis dieser Prüfung steht in bestem Einklang mit dem letzten Angabe von JULIA und HEUSSER.<sup>(4)</sup> Beim 3-Keto-5,17 $\beta$ -dioxy-androstan (XII) liegen ähnliche Verhältnisse vor, dass das 17 $\alpha$ -Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan (X) bei subkutaner Applikation nur wenig wirksam ist : d. h. obwohl sich solche gesättigte 3-Keto-5-oxy-Verbindungen vom Typus (X) auf chemischem Wege mit Leichtigkeit zu den entsprechenden biologisch aktiven  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketonen (XIII) dehydratisieren lassen, aber bei der Injektion in die Muskel erfolgt solche Umwandlung nicht.

Der Verfasser hat zuerst in der I. Mitteilung darauf hingewiesen, dass bei der peroralen Applikation das 17 $\alpha$ -Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan (X) erwartungsgemäss eine sehr starke androgene Aktivität aufgewiesen hat. Dafür hat der Verfasser vermutet, dass 3-Keto-5-oxy-Steroid von Typus (X) durch minerale Säure im Magen ins entsprechende  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Keton, hier Methyltestosteron, umwandeln könne. Aber das 17 $\alpha$ -Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan (X) hat eine stärkere androgene Aktivität aufgewiesen als Methyltestosteron. Deshalb will der Verfasser zur Fundamentierung der Versuche perorale Prüfungen von Derivaten der Androstan- und der Pregnan-Reihe im nächsten Versuche durchführen.

Diese Untersuchungen wurden unter der Leitung und ständigen Mitarbeit des Herrn Dr. Misao CHUMAN ausgeführt, dem ich hier für alle seine Hilfe herzlich danke. Ferner ist es mir eine Bedürfnis, dem Herrn Shunyo WADA für seine freundliche Mitwirkung und der Teikokuzoki-Gesellschaft in Tokyo für die Unterstützung und Überlassung der Versuchsmaterialien meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

#### Experimenteller Teil

##### (1) 3 $\beta$ -Oxy-5,6 $\alpha$ -oxido-17-keto-androstan (IV)

2.5 g Dehydro-isoandrosteron (I) vom Schmp. 138–141° wurden in 270 ccm chlorofor-

mische Lösung von Benzopersäure bei 0° portionsweise gelöst. Nach der Auflösung liess man das Reaktionsgemisch 2 Std. bei 0° und 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde die Reaktionslösung mit wässriger Natronlauge und Wasser gewaschen. Die erhaltene Chloroformlösung wurde dann durch Zugabe von Glaubersalzanhydrid über 24 Std. und durch Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum getrocknet. Ausschliessend lieferte die so erhaltene Substanz durch Umlösen aus Essigäther 1.75 g  $\beta$ -Oxy-5,6 $\alpha$ -oxido-17-keto-androstan (IV) in Platten vom Schmp. 224–225°.

(2)  $\beta$ -Acetoxy-5,6 $\alpha$ -oxido-androstanon-(17) (V)

1.7 g  $\beta$ -Oxy-5,6 $\alpha$ -oxido-17-keto-androstan (IV) wurden in 15 ccm Essigsäureanhydrid mindestens 30 Minuten am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde durch Verdünnen mit Wasser und Ausschütteln mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt lieferte aus Alkohol 1.35 g  $\beta$ -Acetoxy-5,6 $\alpha$ -oxido-androstanon-(17) (V) in schuppigem Kristall vom Schmp. 222–223°.

(3)  $\beta$ -Acetoxy-5,17 $\beta$ -dioxy-androstan (VI)

1.0 g  $\beta$ -Acetoxy-5,6 $\alpha$ -oxido-androstanon-(17) (V) wurden in 30 ccm Eisessig gelöst und zusammen mit 100 mg Platinoxid unter Wasserstoff geschüttelt. Die etwa zwei Mol entsprechende Menge von Wasserstoff wurde aufgenommen. Die Reaktionslösung wurde durch Verdünnen mit Wasser und Ausschütteln mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Das von der ätherischen Schicht erhaltene Reduktionsprodukt (1.0 g) lieferte aus Methanol ein Rohprodukt vom Schmp. 190–195°, aus dem durch Umlösen aus Essigäther  $\beta$ -Acetoxy-5,17 $\beta$ -dioxy-androstan (VI) in Plattenkristall vom Schmp. 200–202° erhalten wurden.

(4)  $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-androstanon-(17) (VII)

200 mg  $\beta$ -Acetoxy-5,17 $\beta$ -dioxy-androstan (VI) wurden in 7 ccm Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 50 mg Chromtrioxyd in 1 ccm 90-proz. Eisessig versetzt und 15 Std. bei Zimmertemperatur stehen lassen. Die Reaktionslösung wurde durch Verdünnen mit Wasser und Ausschütteln mit Äther aufgearbeitet. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Rohprodukt, aus dem durch Umlösen aus verdünntem Methanol 119 mg  $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-androstanon-(17) (VII) vom Schmp. 152.5–153.5° gewonnen wurden. Ferner wurde eine Portion dessen bei solcher Umkristallisation in Kristall vom Schmp. 161.5–162.5° umgewandelt.

(5)  $\beta$ , 5-Dioxy-androstanon-(17) (VIII)

60 mg  $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-androstanon-(17) (VII) wurden in 2 ccm einer 2-proz. methanolischen Kaliumhydroxyd-Lösung 1 Std. auf siedendem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Rohprodukt, aus dem sich durch Umlösen aus Aceton 41 mg  $\beta$ ,5-Dioxy-androstanon-(17) (VIII) in Nadeln vom Schmp. 280–281° kristallisierte.

(6) 17 $\alpha$ -Methyl- $\beta$ ,5,17-trioxy-androstan (IX)

300 mg  $\beta$ ,5-Dioxy-androstanon-(17) (VIII) wurden in 40 ccm absolutem Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren bei 0° einem Gemisch von Grignard-reagens von 325 mg Mg und 2.2 g CH<sub>3</sub>I in 6 ccm Äther und 8 ccm absolutem

Tetrahydro-furan zugefügt. Das Reaktionsgemisch erhitzte man etwa 4 Std. am Rückfluss unter ständigem Rühren. Die Reaktionslösung wurde dann mit 2 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und etwa 10 g Eis versetzt. Beim Einengen der tetrahydro-furanische Schicht im Vakuum bis 3 ccm wurde mit 50 ccm Wasser versetzt. Aus dem erhaltenen Rohprodukt (250 mg) konnten durch Umkristallisieren aus Benzol 180 mg  $17\alpha$ -Methyl- $3\beta,5,17$ -trioxy-androstan (IX) in Prismen vom Schmp.  $224-229^\circ$  gewonnen werden. Mit authentischem Material gemischt, konnte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet werden.

(7)  $17\alpha$ -Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan (X)

100 mg  $17\alpha$ -Methyl- $3\beta,5,17$ -trioxy-androstan (IX) wurden in 3.5 ccm Eisessig gelöst, mit 0.5 ccm 90-proz. Eisessiglösung von 25 mg Chromtrioxyd versetzt. Das Reaktionsgemisch liess man 24 Std. beim Zimmertemperatur stehen und arbeitete es anschliessend in üblicher Weise auf.

Das Rohprodukt lieferte nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan 60 mg  $17\alpha$ -Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan (X) in Nadeln vom Schmp.  $203-205^\circ$ .

#### Zusammenfassung

Zur peroraler Prüfung wurde das  $17\alpha$ -Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan (X) aus dem Dehydro-isoandrosteron (I) auf zwei Wegen bereitet. Die eine Darstellung ist zwar der Juliaschen und Heusserschen gleich, aber die andere ist die folgende: Dehydro-isoandrosteron (I) lieferte bei der Oxydation mit Benzopersäure in der Hauptreaktion 5,6 $\alpha$ -Epoxyd (IV), dessen Monoacetat durch Hydrierung mit Platinoxid als Katalysator in Eisessiglösung ins  $3\beta$ -Acetoxy-5,17 $\beta$ -dioxy-androstan (VI) übergegangen ist. Diese Verbindung (VI) lieferte durch Oxydation mit Chromtrioxyd und durch nachfolgende Verseifung mit Pottasche in Methanol  $3\beta,5$ -Dioxy-androstanon-(17) (VIII).

Dieses Keton (VIII) liess sich durch Behandlung mit Grignard-reagens ins  $17\alpha$ -Methyl- $3\beta,5,17$ -trioxy-androstan (IX) überführen, und die Mischprobe mit dem Reduktionsprodukt vom 5,6 $\alpha$ -Oxyd (III) zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Die nachfolgende Oxydation dieser Verbindung (IX) mit Chromtrioxyd führte zum gesuchten Endprodukt (X) dieses Versuches. Der Verfasser hat über seine starke androgene Aktivität in der I. Mitteilung berichtet.

#### Literatur

- (1) I. Mitteilung: J. Agr. Chem. Soc. Japan, **28**, 317 (1954)
- (2) Y. URUSHIBARA & M. CHUMAN: Bl. Chem. Soc. Japan, **22**, 1-3 (1949)  
Y. URUSHIBARA & M. CHUMAN: Japan, Patent No. 175210; No. 180573
- (3) S. WADA: Auszugsweise vorgetragen am 6. Pharmaz. Kongress, Tokyo (1953)
- (4) S. A. JULIA & H. HEUSSER: Helv. Chim. Acta, **35**, 2080 (1952)
- (5) S. FUKUDA: J. Agr. Chem. Soc. Japan, **28**, 141 (1954)
- (6) M. EHRENSTEIN & M. T. DECKER: J. Org. Chem., **5**, 544 (1940)
- (7) M. EHRENSTEIN: J. Org. Chem., **6**, 629 (1941)
- (8) L. RUZICKA & L. GROB, S. RASCHKA: Helv. Chim. Acta, **23**, 1518 (1940)

- (9) L. RUZICKA & A. C. MUHR: *Helv. Chim. Acta*, **27**, 503 (1944)
- (10) S. A. JULIA, Pl. A. PLATTNER & H. HEUSSER: *Helv. Chim. Acta*, **35**, 665 (1952)
- (11) H. E. STAVELY: *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2723 (1942)
- (12) Pl. A. PLATTNER, Th. PETRIZILKA & W. LANG: *Helv. Chim. Acta*, **27**, 513 (1944)
- (13) E. EERNHOLZ: *Ann.*, **508**, 215 (1934)
- (14) M. EHRENSTEIN & T. O. STEVENS: *J. Org. Chem.*, **6**, 908 (1941)
- (15) A. LARDON: *Helv. Chim. Acta*, **32**, 1517 (1949)
- (16) Pl. A. PLATTNER, H. HEUSSER & A. B. KULKARNI: *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1822 (1948)

*(Nahrung-Chemisches Laboratorium der Weiblichen Hochschule, die Stadt Kochi, Shikoku, Japan)*