

17 β -Hydroxymethyl-steroid: Darstellung von 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-on aus Reichsteins Substanz S

Im Rahmen unserer Arbeiten über Steroide mit analogen Eigenschaften¹ haben wir unter anderem auch eine Reihe von 17 β -Hydroxymethylsteroiden synthetisiert. In dieser Arbeit berichten wir über die Synthese einer dieser Verbindungen – des 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-ons (VI).

Zur Darstellung von 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-on (VI) gingen wir von Reichsteins Substanz S aus, die nach REICHSTEIN et al.² in 17 α -Hydroxy-3-keto-4-ätiensäuremethylester (I) überführt wurde. Aus Verbindung I wurde mit Äthylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol³ der 3,3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy-5-ätiensäuremethylester (II) erhalten; Fp. 196 bis 202°; $[\alpha]_D - 46^\circ$ (Pyridin); ν_{\max} 1100, 1720, 3590 cm⁻¹; ber. f. C₂₃H₃₄O₅ (390,50) 70,74% C, 8,78% H; gef. 71,18% C, 8,56% H⁴; Ausbeute 74%.

Reduktion von II mit Lithiumaluminiumhydrid in einem Gemisch von Äther und Benzol ergab 3,3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy-17 β -hydroxymethyl-5-androsten (III), das als 20-Acetat (IV) isoliert wurde; Fp. 137–139°; $[\alpha]_D - 58^\circ$ (Pyridin); ν_{\max} 1110, 1255, 1740, 3590 cm⁻¹; ber. f. C₂₄H₃₆O₅ (404,5) 71,25% C, 8,97% H; gef. 71,67% C, 8,72% H; Ausbeute 86%, bezogen auf II.

Die Spaltung der Ketalgruppe von Verbindung IV mit *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton⁵ führte zum 17 α -Hydroxy-17 β -acetoxyethyl-4-androsten-3-on (V); Fp. 147,5 bis 149°; $[\alpha]_D + 85,5^\circ$; λ_{\max} 241 nm (log ϵ 4,2); ν_{\max} 1258, 1620, 1665, 1740, 3590 cm⁻¹; ber. f. C₂₂H₃₂O₄ (360,5) 73,30% C, 8,95% H; gef. 73,19% C, 8,52% H; Ausbeute 86%.

Aus V wurde schliesslich durch Verseifung der 20-Acetatgruppe mit Kaliumkarbonat in wässrigem Methanol das gewünschte Diol VI erhalten; Fp. 167–169° (238°, 234–236°); $[\alpha]_D + 76^\circ$ (+ 51° Äthanol, + 57°); λ_{\max} 242 nm (log ϵ 4,2); ν_{\max} 1610, 1660, 3440 cm⁻¹ (Nujol); ber. f. C₂₀H₃₀O₃ (318,4) 75,44% C, 9,49% H; gef. 75,03% C, 9,23% H; Ausbeute 86%.

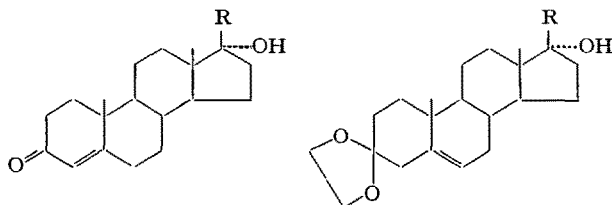
Dass Verbindung VI die Struktur des 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-ons zukommt, konnte durch folgende experimentelle Befunde bewiesen werden: Das Ergebnis der Elementaranalyse steht mit der Annahme der Summenformel C₂₀H₃₀O₃ in Einklang. Im UV- und IR-Spektrum sind charakteristische Absorptionsbanden für α , β -ungesättigtes Keton und für Hydroxylgruppen vorhanden. Die Oxydation von VI mit Blei-IV-acetat in Essigsäure⁸ ergibt 4-Androsten-3,17-dion. In acetonischer Lösung, die katalytische Mengen Perchlorsäure enthält⁹, wird aus Verbindung VI das 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-on-17, 20-acetonid (VII) gebildet; Fp. 156–158°; $[\alpha]_D + 21,5^\circ$ (Pyridin); λ_{\max} 242 nm (log ϵ 4,2); ν_{\max} 1060, 1620, 1665 cm⁻¹; ber. f. C₂₃H₃₄O₃ (358,8) 77,06% C, 9,56% H; gef. 76,84% C, 9,16% H; Ausbeute 80%.

Beide Reaktionen bestätigen die Glykolstruktur von VI. Die Tatsache, dass das Acetonid VII unter sehr milden Bedingungen (wässrige Essigsäure, 1 h bei 60°) wieder zu VI hydrolysiert werden kann, lässt darauf schliessen, dass an der Acetonidbildung eine primäre Hydroxylgruppe beteiligt ist¹⁰. Die andere Hydroxylgruppe muss tertiärer Natur sein, da VI mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur nur ein Monoacetat (V) bildet.

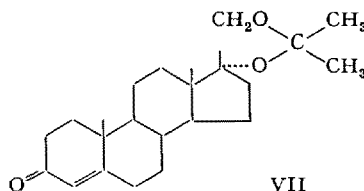
Die 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-Konfiguration von VI folgt aus der Umwandlung von Verbindung III in 17 β -Methyl-*epi*-testosteron (X): Rohes 3,3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy-17 β -hydroxymethyl-5-androsten (III)

wurde mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin bei 0° verestert. Es entstand 3,3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy-17 β -(*p*-toluol)sulfoxymethyl-5-androsten (VIII); Fp. 129,5–130°; $[\alpha]_D - 32^\circ$ (Pyridin); λ_{\max} 224–226 nm (log ϵ 4,15); ν_{\max} 1100, 1600, 3580 cm⁻¹; Ausbeute 61%.

Das Tosylat VIII wurde anschliessend in einem Gemisch von Äther und Benzol mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert¹¹. Das isolierte Rohprodukt IX – es zeigte im UV-Spektrum weder bei 224–226 nm noch bei 240 nm eine Absorptionsbande – wurde mit *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton⁵ behandelt. Nach Isolierung und säulenchromatographischer Reinigung des Reaktionsprodukts konnte 17 β -Methyl-*epi*-testosteron (X) erhalten werden; Fp. 180–181,5° (182–183°, 181–182°); $[\alpha]_D + 82^\circ$, + 64° (Methanol) (+ 72°, + 66° Äthanol; + 82°, + 68° Äthanol); λ_{\max} 242 nm (log ϵ 4,2); ν_{\max} 1615, 1665, 3605 cm⁻¹; ber. f. C₂₆H₃₀O₂ (302,4) 79,42% C, 10,00% H; gef. 79,32% C, 9,60% H; Ausbeute 36%, bezogen auf VIII.



I	R: -COOCH ₃	II	R: -COOCH ₃
V	R: -CH ₂ OCOCH ₃	III	R: -CH ₂ OH
VI	R: -CH ₂ OH	IV	R: -CH ₂ OCOCH ₃
X	R: -CH ₃	VIII	R: -CH ₂ OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃
		IX	R: -CH ₃



¹A. SCHUBERT, A. STACHOWIAK, D. ONKEN, H. SPECHT, K. BARNIKOL-OETTLER, E. BODE, K. HELLER, W. POHNERT, S. SCHWARZ und R. ZEPTER, *Pharmazie* 18, 323 (1963). – S. SCHWARZ, W. POHNERT, A. STACHOWIAK und D. ONKEN, *Exper.* 19, 128 (1963). – H. J. SIEMANN, W. POHNERT und S. SCHWARZ, *Exper.* 20, 249 (1964). – A. SCHUBERT, R. ZEPTER, H. GREINER und E. WATZKE, *J. prakt. Chem.* 26, 324 (1964).

²T. REICHSTEIN, C. MEYSTRE und J. v. EUW, *Helv. chim. Acta* 22, 1107 (1939).

³E. SALMI, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 71, 1803 (1938). – E. SALMI und V. RANNIKKO, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 72, 600 (1939).

⁴Alle Fp. sind unkorrigiert. Drehwerte und IR-Spektren in Chloroform, soweit nicht anders vermerkt; UV-Spektren in Methanol. C-, H-Analysen wurden von Herrn MARTIN (Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig) ausgeführt.

⁵G. ROSENKRANZ, J. PATAKI und C. DJERASSI, *J. org. Chem.* 17, 290 (1952).

⁶K. MIESCHER und W. KLARER, *Helv. chim. Acta* 22, 962 (1939).

⁷F. SONDHEIMER, O. MANCERA, M. URQUIZA und G. ROSENKRANZ, *J. Am. chem. Soc.* 77, 4145 (1955).

⁸R. CRIEGEE, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 64, 260 (1931).

⁹J. FRIED, A. BORMAN, W. B. KESSLER, P. GRABOWICH und E. F. SABO, *J. Am. chem. Soc.* 80, 2338 (1958).

¹⁰J. v. EUW und T. REICHSTEIN, *Helv. chim. Acta* 23, 1114 (1940).

¹¹R. T. BLICKENSTAFF und F. C. CHANG, *J. Am. chem. Soc.* 80, 2726 (1958).

Da aus Verbindung III sowohl VI als auch X erhalten wird, ohne dass die einzelnen Reaktionsschritte das Asymmetriezentrum am C-Atom 17 berühren, muss Verbindung VI die Struktur des 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-ons besitzen¹².

Die bisherige endokrinologische Untersuchung¹³ von Verbindung V ergab, dass sie im Hershberger-Test bei einer Applikation von 1 mg/kg Körpergewicht myotrop und androgen unwirksam ist¹⁴.

¹² Nach Abschluss unserer experimentellen Arbeiten erhielten wir von einer weiteren Synthese des 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-ons Kenntnis (D. BERTIN und L. NEDELEC, Bull. Soc. chim. France 1964, 2140). Die an dieser Stelle für 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-on und 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-on-17,20-acetonid angegebenen Schmelzpunkte und optischen Drehwerte stimmen mit den von uns für diese Verbindungen ermittelten Werten überein.

Summary. The synthesis of 17 α -hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-one from REICHSTEIN'S compound S is described. Transformation of 3,3-ethylenedioxy-17 α -hydroxy-17 β -hydroxymethyl-5-androsten into 17 β -methyl-isotestosterone demonstrates the configuration of the substituents at C-17.

A. SCHUBERT und S. SCHWARZ

Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena (DDR), 3. April 1965.

¹³ Die endokrinologischen Untersuchungen wurden im Institut für experimentelle Endokrinologie der Humboldt-Universität Berlin durchgeführt.

¹⁴ Wir danken Fräulein G. KRETZSCHMANN für ihre sorgfältige experimentelle Mitarbeit und Herrn Dr. K. HELLER für Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren.

Reduktive Ätherspaltung von 6 β ,19-Oxido- Δ^4 -3-ketosteroiden

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Methoden zur Darstellung gestagen hochwirksamer 19-nor-Steroide unter Umgehung der Birch-Reduktion von ar-A-Steroiden bekannt geworden¹. Die besten dieser Verfahren verlaufen über 5 α -Halogen-6 β ,19-äther vom Typ Ia–Id^{2–4}. Ein wesentlicher Schritt im weiteren Verlauf dieser Synthesen ist die Öffnung des Ätherringes zu den entsprechenden 19-Hydroxyverbindungen. Während 5 α -Brom-6 β ,19-äther (Ia oder Ib) mit Zink in Essigsäure⁵ oder in einem Alkohol^{2,6} leicht reaktiv zu 19-Hydroxyverbindungen wie IIa oder IIb gespalten werden, sind 6 β ,19-Äther der 5 α -Chlorreihe (Ic und Id) gegenüber diesem Reagens inert⁵. Es ist in diesen Fällen vorteilhaft, die Ätherspaltung auf der Stufe der Δ^4 -3-Ketone (IIIa oder IIIb) vorzunehmen, da man hier mit Zink in Essigsäure zu 19-Hydroxyverbindungen, beispielsweise vom Typ IVa oder IVb, gelangt^{3,4,7,8}.

Über die Ausbeuten der reductiven Ätherspaltung von 6 β ,19-Oxido- Δ^4 -3-ketosteroiden mit Zink in Essigsäure findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. So werden zum Beispiel für die Umwandlung von 6 β ,19-Oxido-4-androsten-3,17-dion (IIIa) in 19-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (IVa) Ausbeuten von 90%⁴, 63%⁷ und 28,5%³ angegeben. Unsere Versuche führten zu Ausbeuten zwischen 60% und 65%. Da uns diese Werte keinesfalls befriedigten, haben wir die Umwandlung von IIIa in IVa im Rahmen unserer Arbeiten zur Synthese antikonceptiv wirkender Steroidverbindungen näher untersucht.

Zunächst analysierten wir das Reaktionsprodukt, welches entsteht, wenn IIIa 10 min bei + 95° mit Zink in Essigsäure behandelt wird⁹. In diesem Produkt konnten wir mittels Dünnschichtchromatographie neben IVa noch vier weitere Verbindungen nachweisen. Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits von BERKOZ et al.³ gemacht.

Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, dass die 19-Hydroxyverbindung IVa in heisser Essigsäure nach

und nach in ein papierchromatographisch nachweisbares unpolares Produkt umgewandelt wird, welches weder mit 19-Acetoxy-4-androsten-3,17-dion noch mit 4-Östren-3,17-dion identisch ist.

Wir haben daraufhin in Analogie zu den Verfahren von BOWERS et al.² und HALPERN et al.⁶ Verbindung IIIa mit Zink in siedendem Isopropanol behandelt¹⁰. Die Ausbeuten der einzelnen Versuche waren vom Reinheitsgrad des verwendeten Zinks abhängig und schwankten zwischen 65% und 80%. Die Reaktionszeiten lagen zwischen 12 und 20 h. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der einzelnen Reaktionsrohprodukte ergab, dass mit steigender Reaktionszeit auch eine Zunahme der Nebenprodukte verbunden ist.

Es ist bekannt, dass man durch Amalgamieren von Zink die Abscheidungsspannung des Wasserstoffs an diesem Metall erhöhen kann, so dass für eine Reduktion ein höherer Anteil an aktiviertem Wasserstoff zur Verfügung steht. Von dieser Tatsache ausgehend, haben wir

¹ TH. B. WINDHOLZ und M. WINDHOLZ, Angew. Chem. 76, 249 (1964).

² A. BOWERS, R. VILLOTTI, I. A. EDWARDS, E. DENOT und O. HALPERN, J. Am. chem. Soc. 84, 3204 (1962).

³ B. BERKOZ, E. DENOT und A. BOWERS, Steroids 1, 251 (1963).

⁴ K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER und A. WETTSTEIN, Exper. 18, 464 (1962).

⁵ J. KALVODA, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, G. ANNER und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta 46, 1361 (1963).

⁶ O. HALPERN, R. VILLOTTI und A. BOWERS, Chem. and Ind. 116, (1963).

⁷ H. UEBERWASSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta 46, 344 (1963).

⁸ A. WETTSTEIN, G. ANNER, K. HEUSLER, J. KALVODA und H. UEBERWASSER, U.S. Pat. 3077482; Chem. Abstr. 59, 4011 (1963).

⁹ Zur Methode vergleiche ⁷.

¹⁰ Die Möglichkeit, 6 β ,19-Äther von Δ^4 -3-Ketosteroiden mit Zink in Alkohol zu spalten, wird in einem Patent⁸ erwähnt. Ein experimentelles Beispiel hierfür ist nicht angegeben.