

## Brèves communications – Kurze Mitteilungen – Brevi comunicazioni – Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

**17 $\beta$ -Hydroxymethyl-Steroide:  
Darstellung von Derivaten des 17 $\alpha$ -Hydroxy-  
17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-ons**

In Zusammenhang mit unseren Arbeiten zur Synthese von anabol wirksamen Steroidverbindungen haben wir unter anderem eine Reihe von Derivaten des 17 $\beta$ -Hydroxymethyl-4-androsten-3-ons dargestellt. Nachdem bereits über einige dieser Verbindungen berichtet wurde<sup>1,2</sup>, wird in dieser Arbeit die Synthese des 4-Chlor-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-on-17,20-acetonids (III), des 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-1,4-androstadien-3-ons (VI) und des 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-ons (XIII) beschrieben.

*4-Chlor-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-on-17,20-acetonid (III).* Zur Darstellung von Verbindung III wird 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-on (I)<sup>1,3</sup> in das 17,20-Acetonid (II)<sup>1,3</sup> überführt und anschliessend mit Sulfurylchlorid in Pyridin behandelt<sup>4</sup>. Die Struktur des entstandenen 4-Chlor-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-on-17,20-acetonids (III) ergibt sich aus der Elementaranalyse, dem UV-Spektrum ( $\lambda_{max}$ : 256 nm; CH<sub>3</sub>OH) und dem IR-Spektrum ( $\nu_{max}$ : 1040; 1585; 1690 cm<sup>-1</sup>; Nujol).

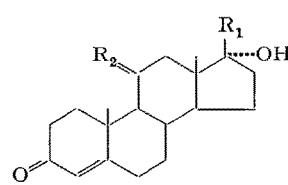
mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol ergibt 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-1,4-androstadien-3-on (VI). Die Struktur dieser Verbindung folgt aus dem UV-Spektrum ( $\lambda_{max}$ : 245 nm; CH<sub>3</sub>OH) und dem IR-Spektrum ( $\nu_{max}$ : 1605; 1616; 1662 cm<sup>-1</sup>; Nujol).

Auch die molare Drehwertänderung von  $-209^\circ$ , die bei der Umwandlung von I in VI auftritt, steht mit der Annahme der Einführung einer Doppelbindung zwischen den C-Atomen 1 und 2 in Einklang<sup>6</sup>.

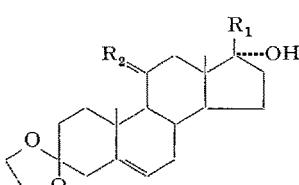
Verbindung VI entsteht auch bei 24stündiger Inkubation von I mit Kulturen einer *Mycobacterium*-Art.

*11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -Dihydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-on (VIII).* Epi-hydrocortison (VII) wird mit 8n-Chromschwefelsäure in Aceton zu Cortison (VIII) oxydiert. Partieller Seitenkettenabbau von VIII mit Perjodsäure und Veresterung des sauren Reaktionsproduktes mit Diazo-methan ergeben 17 $\alpha$ -Hydroxy-3,11-diketo-4-ätiensäure-methylester (IX)<sup>7</sup>. Durch Umsetzung von IX mit Äthylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol<sup>8</sup> erhält man 3,3-Äthylendioxy-17 $\alpha$ -hydroxy-11-keto-5-ätiensäuremethylester (X).

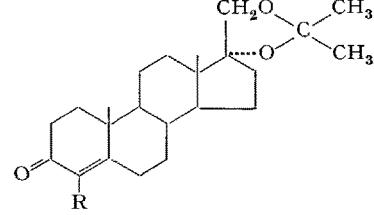
Diese Verbindung wird anschliessend mit Lithium-aluminiumhydrid in einem Gemisch von Benzol und Äther zum 3,3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-17 $\beta$ -hydroxy-



|      |   |                                 |
|------|---|---------------------------------|
| I    | R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> OH                 | R <sub>2</sub> = H <sub>2</sub> |
| IV   | R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub> | R <sub>2</sub> = H <sub>2</sub> |
| V    | R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub> | R <sub>2</sub> = H <sub>2</sub> |
| VI   | R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> OH                 | R <sub>2</sub> = H <sub>2</sub> |
| VII  | R <sub>1</sub> = COCH <sub>2</sub> OH               | R <sub>2</sub> = H              |
| VIII | R <sub>1</sub> = COCH <sub>2</sub> OH               | R <sub>2</sub> = O              |
| IX   | R <sub>1</sub> = COOCH <sub>3</sub>                 | R <sub>2</sub> = O              |
| XII  | R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub> | R <sub>2</sub> = H              |
| XIII | R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> OH                 | R <sub>2</sub> = H              |
| XIV  | R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub> | R <sub>2</sub> = O              |



|    |                                     |                    |
|----|-------------------------------------|--------------------|
| X  | R <sub>1</sub> = COOCH <sub>3</sub> | R <sub>2</sub> = O |
| XI | R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> OH | R <sub>2</sub> = H |



|     |        |
|-----|--------|
| II  | R = H  |
| III | R = Cl |

methyl-5-androsten (XI) reduziert. Veresterung von XI mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur und nachfolgende Ketalspaltung mit *p*-Toluolsulfonsäure in

<sup>1</sup> A. SCHUBERT und S. SCHWARZ, Exper. 21, 499 (1965).

<sup>2</sup> A. SCHUBERT und S. SCHWARZ, Exper. 21, im Druck (1965).

<sup>3</sup> D. BERTIN und L. NEDELEC, Bull. Soc. Chim. France 1964, 2140.

<sup>4</sup> Zur Methode vergleiche DAS 1142359; Chem. Abstr. 56, 11665 (1962).

<sup>5</sup> Zur Methode vergleiche CH. MEYSTERE, H. FREY, W. VOSER und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta 39, 734 (1956). – S. A. SZPILFOGEL, T. A. P. POSTHUMUS, M. S. DE WINTER und D. A. VAN DORP, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 75, 475 (1956).

<sup>6</sup> Der Mittelwert aus den molaren Drehwertbeiträgen der  $\Delta^1$ -Doppelbindung in Prednisolon, 1,2-Dehydrocortexon, 1,2-Dehydrocortexolon und 1,2-Dehydrotestosteron beträgt  $-244^\circ$ .

<sup>7</sup> S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. V. EUW, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 37, 1200 (1954).

<sup>8</sup> Zur Methode vergleiche E. SALMI, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1803 (1938). – E. SALMI und V. RANNIKKO, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 600 (1939).

Bei der Hydrolyse der Acetonidgruppe von III mit wässriger Essigsäure (1 h, 60°C) entstehen 4-Chlor-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-on und 3 Nebenprodukte, die bisher weder durch Kristallisation noch durch Säulenchromatographie voneinander getrennt werden konnten.

*17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-1,4-androstadien-3-on (VI).* Durch Dehydrierung von 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxymethyl-4-androsten-3-on (IV)<sup>1</sup> mit seleniger Säure in tert. Amylalkohol<sup>5</sup> erhält man 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxymethyl-1,4-androstadien-3-on (V). Hydrolyse von V

Aceton<sup>9</sup> ergeben  $11\beta, 17\alpha$ -Dihydroxy- $17\beta$ -acetoxyethyl-4-androsten-3-on (XII). Alkalische Hydrolyse von Verbindung XII führt schliesslich zu  $11\beta, 17\alpha$ -Dihydroxy- $17\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-on (XIII)<sup>10</sup>.

Dass die 11-ständige Hydroxylgruppe von Verbindung XII in  $\beta$ -Stellung orientiert ist, folgt aus der Bildung des Monoacetats XII unter milden Bedingungen sowie dem molaren Drehwertbeitrag der 11-Hydroxylgruppe von  $+ 166^\circ$ <sup>11</sup>. Durch Oxydation von XII mit Chrom-VI-oxid in wässriger Essigsäure entsteht  $17\alpha$ -Hydroxy- $17\beta$ -acetoxyethyl-4-androsten-3,11-dion (XIV)<sup>10</sup>.

Die nachstehende Tabelle enthält die Schmelzpunkte und optischen Drehwerte der im Text angeführten Verbindungen<sup>12</sup>. Weitere physikalische Daten, wie Elementaranalysen, UV- und IR-Spektren, stimmen mit den jeweils angegebenen Strukturen überein<sup>13</sup>.

| Verbindung      | Fp.        | $[\alpha]_D$          |
|-----------------|------------|-----------------------|
| III             | 188–192°   | + 42,0°               |
| V               | 202–205,5° | + 32,0°               |
| VI <sup>a</sup> | 209–211°   | + 10,5°               |
| VI <sup>b</sup> | 207–211°   | + 9,0°                |
| IX              | 229–231°   | + 188,0°              |
| X               | 194–199,5° | - 5,5°                |
| XII             | 182–187°   | + 112,5°              |
| XIII            | 156–158°   | + 122,0°              |
| XIV             | 162–167°   | + 139,0° <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Chemisch; <sup>b</sup> mikrobiologisch; <sup>c</sup> in Pyridin; <sup>d</sup> in Dioxan.

**Summary.** Starting from  $17\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-one, we synthesized 4-chloro- $17\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-one-17, 20-acetonide and  $17\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -hydroxymethyl-1,4-androstadien-3-one.  $11\beta, 17\alpha$ -dihydroxy- $17\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-one was obtained from cortisone via methyl- $17\alpha$ -hydroxy-3,11-dioxo-4-ethionate.

A. SCHUBERT und S. SCHWARZ

*Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena (DDR), 9. Juni 1965.*

<sup>9</sup> Zur Methode vgl. G. ROSENKRANZ, J. PATAKI und C. DGERASSI, *J. org. Chem.* 17, 290 (1952).

<sup>10</sup> Im Niederl. Pat. 89348; Chem. Abstr. 54, 8910 (1960) wird eine andere Synthese des  $11\beta, 17\alpha$ -Dihydroxy- $17\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-ons beschrieben. Physikalische Daten sind nicht angegeben. An gleicher Stelle wird auch eine Darstellung von  $17\alpha$ -Hydroxy- $17\beta$ -acetoxyethyl-4-androsten-3,11-dion beschrieben; Fp. 161–164°;  $[\alpha]_D + 140^\circ$  (Dioxan).

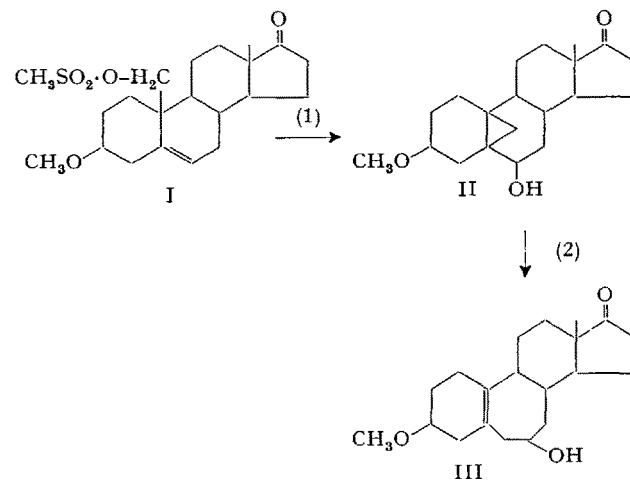
<sup>11</sup> Der Mittelwert aus den molaren Drehwertbeiträgen der  $11\beta$ -Hydroxygruppe in Corticosteron, Hydrocortison,  $11\beta$ -Hydroxyprogesteron und  $11\beta$ -Hydroxytestosteron beträgt  $+ 161^\circ$ .

<sup>12</sup> Schmelzpunkte sind unkorrigiert; optische Drehwerte in Chloroform, soweit nicht anders vermerkt.

<sup>13</sup> Fräulein G. KRETZSCHMANN hat uns in dankenswerter Weise bei der Durchführung der experimentellen Arbeiten unterstützt. Herrn Dr. K. HELLER möchten wir für Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren danken.

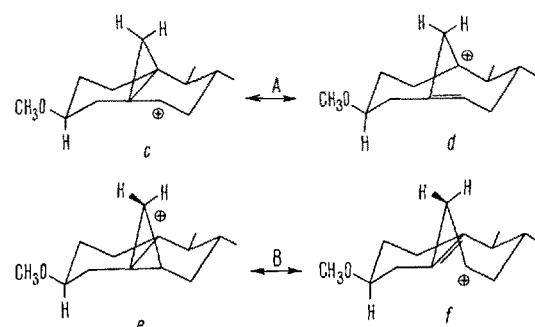
### Isomeric Homoallylic Cations Formed from 19-Substituted Steroids<sup>1</sup>

The nature of the carbonium ion intermediates in the sequence I  $\xrightarrow{(1)}$  II  $\xrightarrow{(2)}$  III<sup>2,3</sup>, involving hydrolysis (1) and acid-catalyzed rearrangement (2) has been investigated.



The products II and III suggested the intervention of two discrete carbonium ion intermediates: the first (A), a

hybrid of the canonical structures *c* and *d*, which leads to the cyclopropylcarbinol, II, under conditions of kinetic control; and the second, B, a hybrid of *e* and *f*, formed from A under conditions of thermodynamic control, which leads to III.



Consideration of an intermediate such as B suggested that buffered hydrolysis (kinetic control) of the methanesulfonate of III might lead to the cyclopropylcarbinol IV or a corresponding elimination product such as vinylcyclopropane V.

Attempted formation of the methanesulfonate of III employing methanesulfonyl chloride in anhydrous pyridine (3 h at room temperature) led to the isolation of an elimination product, m.p. 119–122°,  $[\alpha]_D^{24} + 93^\circ$ , the