

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 β -Hydroxymethyl-Steroide:Darstellung von Derivaten des 17 α -Hydroxy-17 β -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 β -Hydroxymethyl-4-androsten-3-ons dargestellt. Nachdem bereits über einige dieser Verbindungen berichtet wurde^{1,2}, wird in dieser Arbeit die Synthese des 4-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-on-17,20-acetonids (III), des 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-1,4-androstadien-3-ons (VI) und des 11 β ,17 α -Dihydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-ons (XIII) beschrieben.

4-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-on-17,20-acetonid (III). Zur Darstellung von Verbindung III wird 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-on (I)^{1,3} in das 17,20-Acetonid (II)^{1,3} überführt und anschliessend mit Sulfurylchlorid in Pyridin behandelt⁴. Die Struktur des entstandenen 4-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-on-17,20-acetonids (III) ergibt sich aus der Elementaranalyse, dem UV-Spektrum (λ_{\max} : 256 nm; CH₃OH) und dem IR-Spektrum (ν_{\max} : 1040; 1585; 1690 cm⁻¹; Nujol).

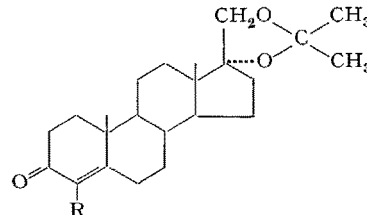
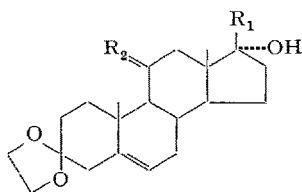
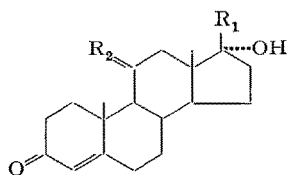
mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol ergibt 17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-1,4-androstadien-3-on (VI). Die Struktur dieser Verbindung folgt aus dem UV-Spektrum (λ_{\max} : 245 nm; CH₃OH) und dem IR-Spektrum (ν_{\max} : 1605; 1616; 1662 cm⁻¹; Nujol).

Auch die molare Drehwertänderung von -209° , 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 Einklang⁶.

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

11 β ,17 α -Dihydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-on (VIII). Epi-hydrocortison (VII) wird mit 8*n*-Chromschwefelsäure in Aceton zu Cortison (VIII) oxydiert. Partieller Seitenkettenabbau von VIII mit Perjodsäure und Veresterung des sauren Reaktionsproduktes mit Diazomethan ergeben 17 α -Hydroxy-3,11-diketo-4-ätiensäuremethylester (IX)⁷. Durch Umsetzung von IX mit Äthylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol⁸ erhält man 3,3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy-11-keto-5-ätiensäuremethylester (X).

Diese Verbindung wird anschliessend mit Lithiumaluminiumhydrid in einem Gemisch von Benzol und Äther zum 3,3-Äthylendioxy-11 β ,17 α -dihydroxy-17 β -hydroxy-



I	R ₁ = CH ₂ OH	R ₂ = H ₂	
IV	R ₁ = CH ₂ OCOCH ₃	R ₂ = H ₂	
V	R ₁ = CH ₂ OCOCH ₃	R ₂ = H ₂	Δ^1
VI	R ₁ = CH ₂ OH	R ₂ = H ₂	Δ^1
VII	R ₁ = COCH ₂ OH	R ₂ = $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ OH	
VIII	R ₁ = COCH ₂ OH	R ₂ = O	
IX	R ₁ = COOCH ₃	R ₂ = O	
XII	R ₁ = CH ₂ OCOCH ₃	R ₂ = $\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ H	
XIII	R ₁ = CH ₂ OH	R ₂ = $\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ H	
XIV	R ₁ = CH ₂ OCOCH ₃	R ₂ = O	

X	R ₁ = COOCH ₃	R ₂ = O
XI	R ₁ = CH ₂ OH	R ₂ = $\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ H

II	R = H
III	R = Cl

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

17 α -Hydroxy-17 β -hydroxymethyl-1,4-androstadien-3-on (VI). Durch Dehydrierung von 17 α -Hydroxy-17 β -acetoxymethyl-4-androsten-3-on (IV)¹ mit seleniger Säure in tert. Amylalkohol⁵ erhält man 17 α -Hydroxy-17 β -acetoxymethyl-1,4-androstadien-3-on (V). Hydrolyse von V

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

¹ A. SCHUBERT und S. SCHWARZ, Exper. 27, 499 (1965).

² A. SCHUBERT und S. SCHWARZ, Exper. 27, im Druck (1965).

³ D. BERTIN und L. NEDELEC, Bull. Soc. Chim. France 1964, 2140.

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

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

⁶ Der Mittelwert aus den molaren Drehwertbeiträgen der Δ^1 -Doppelbindung in Prednisolon, 1,2-Dehydrocortexon, 1,2-Dehydrocortexolon und 1,2-Dehydrotestosteron beträgt -244° .

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

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

Aceton⁹ ergeben 11 β ,17 α -Dihydroxy-17 β -acetoxymethyl-4-androsten-3-on (XII). Alkalische Hydrolyse von Verbindung XII führt schliesslich zu 11 β ,17 α -Dihydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-on (XIII)¹⁰.

Dass die 11-ständige Hydroxylgruppe von Verbindung XIII in β -Stellung orientiert ist, folgt aus der Bildung des Monoacetats XII unter milden Bedingungen sowie dem molaren Drehwertbeitrag der 11-Hydroxylgruppe von +166°¹¹. Durch Oxydation von XII mit Chrom-VI-oxid in wässriger Essigsäure entsteht 17 α -Hydroxy-17 β -acetoxymethyl-4-androsten-3,11-dion (XIV)¹⁰.

Die nachstehende Tabelle enthält die Schmelzpunkte und optischen Drehwerte der im Text angeführten Verbindungen¹². Weitere physikalische Daten, wie Elementaranalysen, UV- und IR-Spektren, stimmen mit den jeweils angegebenen Strukturen überein¹³.

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

^a Chemisch; ^b mikrobiologisch; ^c in Pyridin; ^d in Dioxan.

Summary. Starting from 17 α -hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-one, we synthesized 4-chloro-17 α -hydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-one-17,20-acetonide and 17 α -hydroxy-17 β -hydroxymethyl-1,4-androstadien-3-one. 11 β ,17 α -dihydroxy-17 β -hydroxymethyl-4-androsten-3-one was obtained from cortisone via methyl-17 α -hydroxy-3,11-dioxo-4-etienate.

A. SCHUBERT und S. SCHWARZ

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

⁹ Zur Methode vgl. G. ROSENKRANZ, J. PATAKI und C. DJERASSI, *J. org. Chem.* 17, 290 (1952).

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

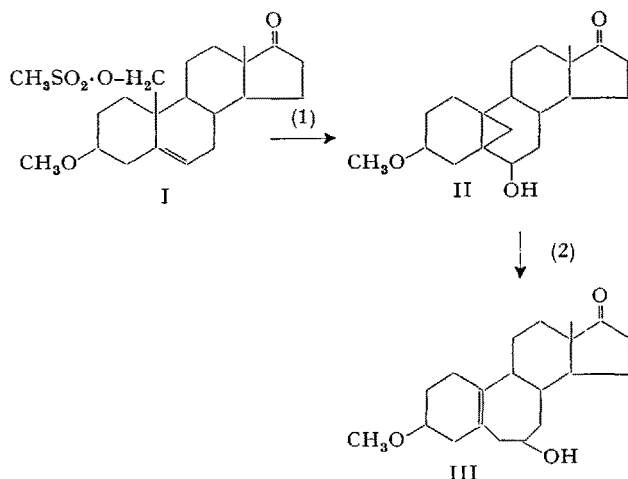
¹¹ Der Mittelwert aus den molaren Drehwertbeiträgen der 11 β -Hydroxygruppe in Corticosteron, Hydrocortison, 11 β -Hydroxyprogesteron und 11 β -Hydroxytestosteron beträgt +161°.

¹² Schmelzpunkte sind unkorrigiert; optische Drehwerte in Chloroform, soweit nicht anders vermerkt.

¹³ 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.

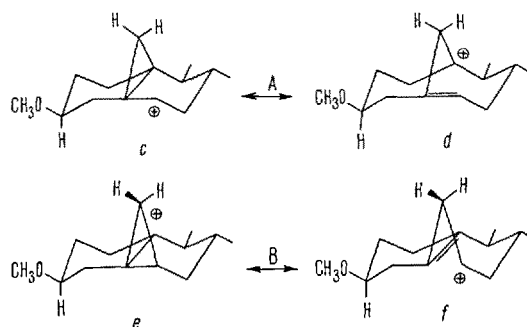
Isomeric Homoallylic Cations Formed from 19-Substituted Steroids¹

The nature of the carbonium ion intermediates in the sequence I \rightarrow II \rightarrow III^{2,3}, 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°, the