

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 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-ons besitzen<sup>12</sup>.

Die bisherige endokrinologische Untersuchung<sup>13</sup> von Verbindung V ergab, dass sie im Hershberger-Test bei einer Applikation von 1 mg/kg Körpergewicht myotrop und androgen unwirksam ist<sup>14</sup>.

<sup>12</sup> Nach Abschluss unserer experimentellen Arbeiten erhielten wir von einer weiteren Synthese des 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-ons Kenntnis (D. BERTIN und L. NEDELEC, Bull. Soc. chim. France 1964, 2140). Die an dieser Stelle für 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-on und 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -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 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-4-androsten-3-one from REICHSTEIN'S compound S is described. Transformation of 3,3-ethylenedioxy-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-5-androsten into 17 $\beta$ -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.*

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

<sup>14</sup> 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 $\beta$ ,19-Oxido- $\Delta^4$ -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 geworden<sup>1</sup>. Die besten dieser Verfahren verlaufen über 5 $\alpha$ -Halogen-6 $\beta$ ,19-äther vom Typ Ia–Id<sup>2–4</sup>. Ein wesentlicher Schritt im weiteren Verlauf dieser Synthesen ist die Öffnung des Ätherringes zu den entsprechenden 19-Hydroxyverbindungen. Während 5 $\alpha$ -Brom-6 $\beta$ ,19-äther (Ia oder Ib) mit Zink in Essigsäure<sup>5</sup> oder in einem Alkohol<sup>2,6</sup> leicht reduktiv zu 19-Hydroxyverbindungen wie IIa oder IIb gespalten werden, sind 6 $\beta$ ,19-Äther der 5 $\alpha$ -Chlorreihe (Ic und Id) gegenüber diesem Reagens inert<sup>5</sup>. Es ist in diesen Fällen vorteilhaft, die Ätherspaltung auf der Stufe der  $\Delta^4$ -3-Ketone (IIIa oder IIIb) vorzunehmen, da man hier mit Zink in Essigsäure zu 19-Hydroxyverbindungen, beispielsweise vom Typ IVa oder IVb, gelangt<sup>3,4,7,8</sup>.

Über die Ausbeuten der reduktiven Ätherspaltung von 6 $\beta$ ,19-Oxido- $\Delta^4$ -3-ketosteroiden mit Zink in Essigsäure findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. So werden zum Beispiel für die Umwandlung von 6 $\beta$ ,19-Oxido-4-androsten-3,17-dion (IIIa) in 19-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (IVa) Ausbeuten von 90%<sup>4</sup>, 63%<sup>7</sup> und 28,5%<sup>3</sup> 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 wird<sup>9</sup>. In diesem Produkt konnten wir mittels Dünnschichtchromatographie neben IVa noch vier weitere Verbindungen nachweisen. Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits von BERKOZ et al.<sup>3</sup> 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.<sup>2</sup> und HALPERN et al.<sup>6</sup> Verbindung IIIa mit Zink in siedendem Isopropanol behandelt<sup>10</sup>. 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

<sup>1</sup> TH. B. WINDHOLZ und M. WINDHOLZ, Angew. Chem. 76, 249 (1964).

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

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

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

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

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

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

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

<sup>9</sup> Zur Methode vergleiche <sup>7</sup>.

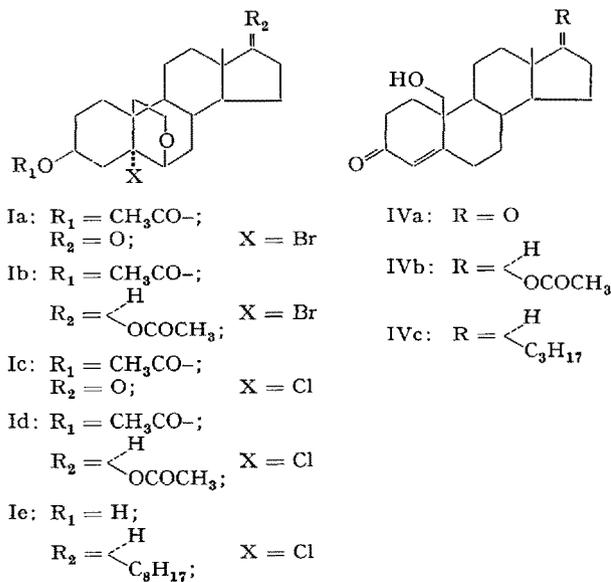
<sup>10</sup> Die Möglichkeit, 6 $\beta$ ,19-Äther von  $\Delta^4$ -3-Ketosteroiden mit Zink in Alkohol zu spalten, wird in einem Patent<sup>8</sup> erwähnt. Ein experimentelles Beispiel hierfür ist nicht angegeben.

Verbindung IIIa mit Zinkamalgalam in siedendem Isopropanol behandelt. Auf diese Weise wurde bereits nach 4 bis 5 h eine vollständige Umsetzung zu IVa erreicht. Da diese Reaktion praktisch ohne Bildung von Nebenprodukten verläuft, war die Ausbeute entsprechend hoch (bis zu 90%). Bei der dünnschichtchromatographischen Kontrolle des Reaktionsverlaufs konnten wir feststellen, dass die Umsetzung über ein Zwischenprodukt verläuft, von dem wir auf Grund weiterer Untersuchungen annehmen, dass es sich um ein Enolat der Struktur V handelt.

Die reduktive Spaltung von  $6\beta,19$ -Oxido- $\Delta^4$ -3-ketosteroiden mit Zinkamalgalam in Isopropanol ist sowohl in der Androstan- als auch in der Pregnan- und Cholestanreihe anwendbar, wofür wir folgendes Beispiel anführen:  $5\alpha$ -Chlor- $3\beta$ -hydroxy- $6\beta,19$ -oxido-cholestan (Ie)<sup>4,5</sup> wurde mit  $8n$ -Chromschwefelsäure in Aceton zu  $5\alpha$ -Chlor- $6\beta,19$ -oxido-cholestan-3-on oxydiert, welches nach Behandlung

mit Kaliumacetat in Methanol das  $6\beta,19$ -Oxido-4-cholesten-3-on (IIIc) ergab; Fp.  $74$ – $78^\circ$ ;  $[\alpha]_D - 90^\circ$ ;  $\lambda_{max}$   $240$  nm ( $\log \epsilon = 4,17$ );  $\nu_{max}$   $1630$  (Schulter),  $1680$   $cm^{-1}$ ; Ber.  $C_{27}H_{42}O_2$  (398,64)  $81,35\%$  C,  $10,62\%$  H; Gef.  $81,40\%$  C,  $10,40\%$  H<sup>11</sup>. 2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Fp.  $239$ – $241^\circ$ ;  $\lambda_{max}$   $257$  nm ( $\log \epsilon = 4,28$ ;  $CHCl_3$ ),  $388$  nm ( $\log \epsilon = 4,49$ ;  $CHCl_3$ ); Ber.  $C_{33}H_{46}N_4O_5$  (578,74)  $9,67\%$  N; Gef.  $9,64\%$  N.

Umsetzung von IIIc mit Zinkamalgalam in siedendem Isopropanol ergab nach einer Reaktionszeit von 5 h in praktisch quantitativer Ausbeute  $19$ -Hydroxy-4-cholesten-3-on (IVc); Fp.  $143$ – $146^\circ$ ;  $[\alpha]_D + 77^\circ$ ;  $\lambda_{max}$   $242$  nm ( $\log \epsilon = 4,19$ );  $\nu_{max}$   $1618$ ,  $1670$ ,  $3360$   $cm^{-1}$ ; Ber.  $C_{27}H_{44}O_2$  (400,65)  $80,94\%$  C,  $11,07\%$  H; Gef.  $81,24\%$  C,  $10,65\%$  H. Die UV- und IR-Spektren von Verbindung IVc sowie die molare optische Drehwertänderung von  $+666^\circ$ , welche beim Übergang von IIIc in IVc beobachtet wird (Tabelle), stehen mit der angenommenen Struktur dieser Verbindung in Einklang.



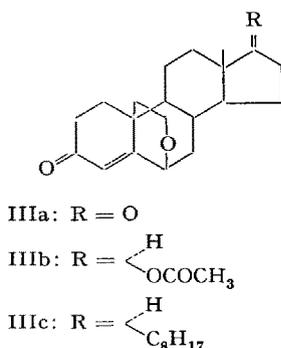
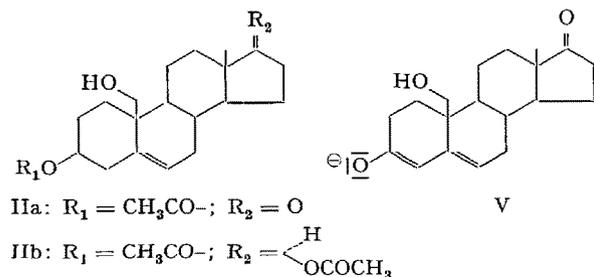
Substanz	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	$\Delta[M]_D$
$6\beta,19$ -Oxido-4-androsten-3,17-dion	$- 35^\circ$	$- 102^\circ$	} + 676°
19-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion	$+ 190^\circ$	$+ 574^\circ$	
$6\beta,19$ -Oxido-testosteron	$- 99^\circ$	$- 299^\circ$	} + 632°
19-Hydroxy-testosteron	$+ 110^\circ$	$+ 333^\circ$	
$6\beta,19$ -Oxido-progesteron	$- 19^\circ$	$- 62^\circ$	} + 670°
19-Hydroxy-progesteron	$+ 184^\circ$	$+ 608^\circ$	
$6\beta,19$ -Oxido-4-cholesten-3-on	$- 90^\circ$	$- 359^\circ$	} + 666°
19-Hydroxy-4-cholesten-3-on	$+ 77^\circ$	$+ 307^\circ$	

Entsprechende experimentelle Untersuchungen bestätigen unsere Annahme, dass die reduktive Öffnung von  $6\beta,19$ -Äthern mit Zinkamalgalam in Isopropanol auch auf Verbindungen vom Typ Ia und Ib anwendbar ist.

*Summary.* A report is given of the reductive ether cleavage of  $6\beta,19$ -oxido-4-androsten-3,17-dione by zinc amalgam in isopropanol. The general usefulness of this method was demonstrated by the synthesis of 19-hydroxy-4-cholesten-3-one from  $6\beta,19$ -oxido-4-cholesten-3-one.

S. SCHWARZ, H. J. SIEMANN  
 und W. POHNERT

Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm,  
 Jena (DDR), 23. April 1965.



<sup>11</sup> Fp. sind unkorrigiert; optische Drehwerte in Chloroform; UV-Spektren in Methanol, soweit nicht anders vermerkt; IR-Spektren in Nujol; die C-, H- und N-Analysen wurden von Herrn MARTIN, Institut für organische Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig angefertigt; die IR-Spektren wurden in der Physikalischen Abteilung des VEB Jenapharm (Leiter: Herr Dr. K. HELLER) aufgenommen.