

H. Möhrle und D. Schittenhelm

Zur Kenntnis der TTC-Reaktion von α -Ketosteroiden*)

2. Mitt.: Reichstein S

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

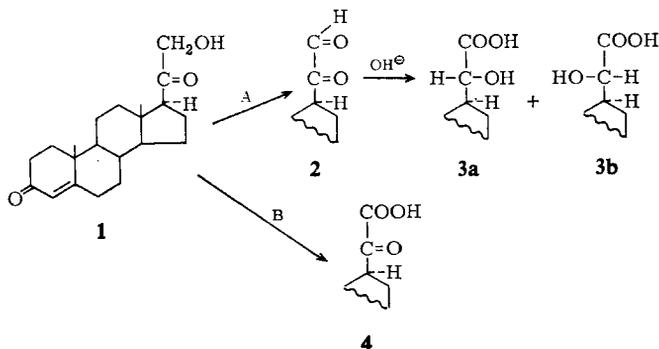
(Eingegangen am 19. Dezember 1969)

Die Umsetzung von Reichstein S mit alkalischer TTC-Lösung liefert neben wenig Glyoxal-derivat **6** in der Hauptsache Hydroxysäure **7**. Die Glyoxylsäure **13** konnte nicht isoliert werden; wegen ihrer Zersetzlichkeit gelang auch ihre synthetische Darstellung nicht.

The TTC Reaction with α -Ketosteroids

The reaction of Reichstein S with alkaline TTC solution yields besides a little glyoxal derivate **6** mainly hydroxyacid **7**. The glyoxylic acid **13** could not be isolated; the synthetic preparation failed on account of its decomposition.

In der vorausgegangenen Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Umsetzung von Desoxycorticosteron (**1**) mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) in alkalischem Medium:



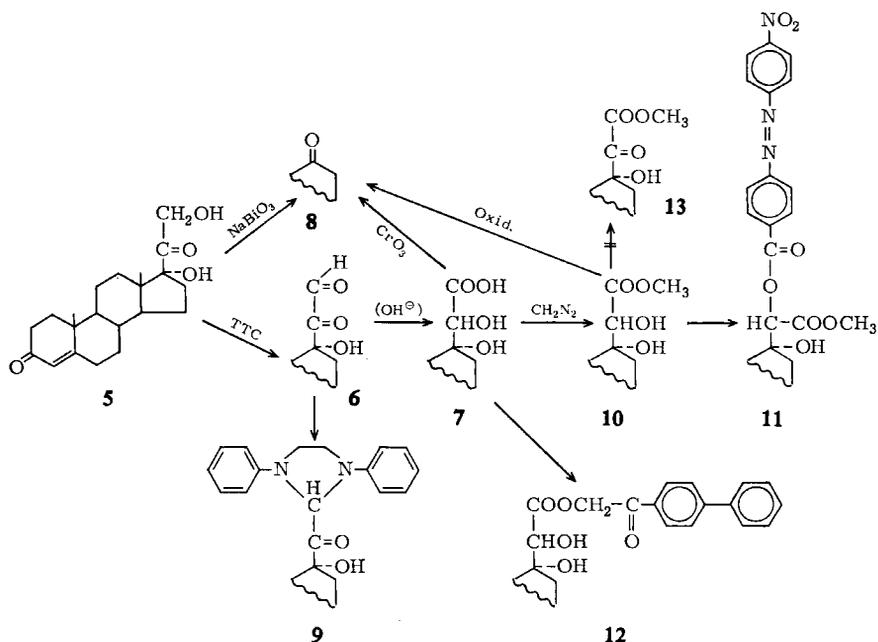
Bei üblicher Ausführung der Reaktion, d. h. Zugabe von TTC zu dem Steroid und anschließender Alkalisierung, konnte neben dem erwarteten Gemisch epimerer Hydroxycarbonsäuren **3a** und **3b** noch zusätzlich in 25proz. Ausbeute die Glyoxylsäure **4** isoliert werden (Weg A). **4** wurde jedoch zum Hauptprodukt und in 65proz. Ausbeute erhalten, wenn die Reagenzienzugabe invers vorgenommen, also das Steroid zu einer alkalischen TTC-Lösung zugegeben wurde (Weg B).

*) Herrn Professor Dr. H. Kaiser, Stuttgart, zum 80. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ 1. Mitt.: H. Möhrle und D. Schittenhelm, Pharmaz. Ztg. 112, 1400 (1967).

Dadurch konnte der Reaktionsmechanismus bei der TTC-Reaktion von α -Ketosteroiden, für den eine Dehydrierung zum Glyoxal **2** und anschließender intramolekularer Cannizzaro-Reaktion zu den insgesamt diastereomeren Hydroxycarbonsäuren nahe liegt, nur mit gewissen Einschränkungen formuliert werden.

Bei der Dehydrierung von Reichsteins Substanz S (Cortexolon) (**5**) mit alkalischer TTC-Lösung konnte die Hydroxycarbonsäure **7** in 80proz. Ausbeute isoliert werden. Eine Änderung der Reagenzienfolge senkte die Ausbeute zwar drastisch auf 5%, aber auch in diesem Ansatz war keine Glyoxylsäure **13** festzustellen. In beiden Ausführungen konnte die in geringen Mengen das Glyoxal **6** nachgewiesen werden.

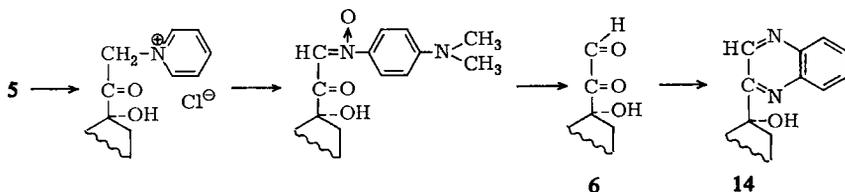


Die Glykolsäure **7** wurde durch Bildung des p-Phenylphenacylesters **12** und des p-Nitroazobenzolcarbonsäureesters **11** charakterisiert. Beide Ester ergaben in verschiedenen Bush-Systemen²⁾, selbst unter Zusatz von polaren Lösungsmitteln keine Auftrennung in die theoretisch möglichen Epimere, Bedingungen also, unter denen sich die Glykolsäuren **3** von Desoxycorticosteron sogar noch präparativ trennen ließen. Das Glyoxal **6**, als Tetrahydroimidazolderivat **9** stabilisiert, zeigte mit authentischer Substanz, die in einer Kröhnke-Synthese³⁾ ⁴⁾ dargestellt wurde, Übereinstimmung.

²⁾ J. E. Bush, Biochem. J. 50, 370 (1952).

³⁾ F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 605 (1953).

⁴⁾ W. J. Leanza, J. P. Conbere, E. F. Rogers und K. Pfister, J. Amer. chem. Soc. 76, 1691 (1954).



Sämtliche Versuche durch schonende Oxidation bzw. enzymatische Dehydrierung aus dem Methyl ester **10** die Glyoxylsäure **13** darzustellen, scheiterten. Bei chemischen Oxidationen erfolgte dabei jeweils in einer Art Glykospaltung die Bildung von Androst-4-en-3,17-dion (**8**). Das Nichtauftreten der Glyoxylsäure **13** bei den TTC-Ansätzen kann also in der Labilität dieser Verbindung begründet sein oder es müßte ein zweiter Reaktionsmechanismus diskutiert werden. Weitere Versuche an Modellsbstanz zur Klärung dieser Frage sind im Gange.

Der Firma *Schering AG* danken wir für die Überlassung von Steroiden, dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung von Reichstein S (**5**) mit TTC

1,01 g (3 mMol) Reichsteins Substanz S wurden mit 1,24 g TTC in 100 ml Methylchlorid am Magnetrührer unter Stickstoffbegasung und Lichtschutz gelöst. Mit einer Eis-Kochsalzmischung wurde gekühlt und mit 8 ml einer 40proz. methanol. Benzyltrimethylammoniumhydroxidlösung in 50 ml Methylchlorid versetzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie früher¹⁾ beschrieben.

Ausbeute: 0,778 g **7** (80% d. Th.). Rf 0,25 in Chloroform/Essigsäureäthylester/Ameisensäure 45/45/10. Schmp. 226—228° (Methylchlorid/Methanol).

$C_{21}H_{30}O_5$ (362,4)	Ber.: C 69,58	H 8,34
	Gef.: C 69,42	H 8,24

Dianilinoäthanderivat **9** von **6**

Aus mehreren Ansätzen obiger Art wurde das rohe Glyoxal **6** durch präp. DC nach ¹⁾ isoliert, in Methanol gelöst, von wenigen unlöslichen Flocken abfiltriert und mit überschüssigem Wanzlick-Reagens⁵⁾ versetzt. Ausbeute: 91% d. Th. Schmp. 194—196° (Methanol/Methylchlorid).

$C_{35}H_{42}N_2O_3$ (538,7)	Ber.: C 78,03	H 7,86
	Gef.: C 77,80	H 7,59

p-Phenylphenacylester **12**

0,205 g Glykolsäure **7** wurden in 30 ml absol. CO₂-freiem Methanol gelöst, die gleiche Menge kochendes CO₂-freies Wasser zugefügt und mit 0,1 n NaOH gegen Phenolphthalein titriert. Verbrauch: 5,64 ml 0,1 n NaOH = 0,204 g Säure **7**.

Die titrierte Flüssigkeit wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft, in 6 ml dest. Wasser gelöst, genau auf pH 7 eingestellt und mit 0,40 g p-Phenylphenacylbromid in 25 ml Äthanol versetzt und 2 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 30 ml Wasser verdünnt und fünfmal mit 30 ml Benzol ausgeschüttelt. Mit Wasser wurde gegengewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur beginnenden Kristallisation eingengt.

⁵⁾ H. W. Wanzlick und W. Löchel, Chem. Ber. 86, 1463 (1953).

Ausbeute: 0,335 g (90% d. Th.). Schmp. 109,5—110,5° (Aceton/Äther), stark hygroskopische Kristalle. Zur Analyse wurde über P_2O_5 bei 69° getrocknet.

$C_{35}H_{40}O_8$ (556,6)	Ber.: C 75,51	H 7,24
	Gef.: C 75,38	H 7,34

4'-Nitroazobenzolcarbonsäureester 11

Die Glykolsäure 7 wurde in Methanol/Methylenchlorid bei Raumtemperatur mit einem Überschuß von ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Der Methylester 10 wurde dabei in 90proz. Ausbeute erhalten. Schmp. 181—183°. Rf 0,45 (Fließmittel s. o.).

0,188 g Glykolsäuremethylester 10 und 0,211 g 4'-Nitroazobenzolcarbonsäurechlorid wurden in 7 ml wasserfreiem Benzol unter schwachem Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 1,5 mMol Pyridin zugesetzt und nach gründlichem Durchschütteln 24 Std. stehengelassen. Aufarbeitung wie bei 6). Schmp. 228—230° (Methanol), rote, wollige Nadeln. Rf 0,69 in reinem Aceton als Fließmittel.

$C_{35}H_{39}N_3O_8$ (629,7)	Ber.: C 66,76	H 6,24	N 6,67
	Gef.: C 66,61	H 6,27	N 6,56

Chinoxalin 14

Zu 0,37 g Glyoxalrohprodukt in 5 ml Methanol wurden 0,16 g Natriumhydrogensulfid in 30 ml Wasser zugefügt. 5 Min. wurde auf dem Wasserbad erhitzt und anschließend das Methanol i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 10 ml Wasser gelöst und mit 0,16 g o-Phenylendiamin in 10 ml heißem Wasser versetzt und 30 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der ausgefallene Niederschlag abgetrennt und aus reinem Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 0,302 g (75% d. Th.). Schmp. 254—255°. Rf 0,80 in Benzol/Methanol 8 + 2.

$C_{27}H_{32}N_2O_2$ (416,5)	Ber.: C 77,85	H 7,74	N 6,73
	Gef.: C 78,03	H 7,75	N 6,72

Versuche zur Darstellung der Glyoxylsäure durch Oxidation von 10

a) Mit $NaBiO_3$ nach 7) wurde Androst-4-en-3,17-dion erhalten. Sublimation bei 180°/1,5 Torr. Kristallisation aus Essigester. Schmp. 169—171°.

$C_{19}H_{26}O_2$ (286,4)	Ber.: C 79,68	H 9,15
	Gef.: C 79,70	H 9,14

b) Mit N-Bromsuccinimid in Dioxan nach 8). Nach 16 Std. war neben unveränderter Ausgangssubstanz in beträchtlichen Mengen Androstendion entstanden.

c) Dimethylsulfoxid-Oxidation in Essigsäureanhydrid nach 9): Nach 24 Std. war quantitativ 8 entstanden.

d) Mit Chromtrioxid in Eisessig: Ausbeute an Androstendion: 75% d. Th.

6) E. Hecker, Chem. Ber. 88, 1666 (1955).

7) C. H. W. Brooks und J. K. Norymberski, Biochem. J. 55, 371 (1953).

8) L. F. Fieser u. a., J. Amer. chem. Soc. 74, 3309 (1952).

9) J. D. Albright und L. Goldmann, J. Amer. chem. Soc. 87, 4214 (1965).