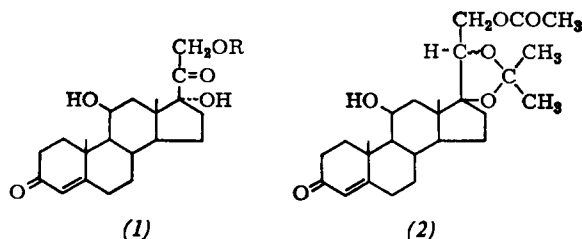


Einfluß der Kristallform auf die Luftoxidation von 11 β -Hydroxysteroiden

Von G. Brenner, F. E. Roberts, A. Hoinowski, J. Budavari, B. Powell, D. Hinkley und E. Schoenewaldt^[*]

Wir haben die spontane Luftoxidation von kristallinem Hydrocortison-21-tert.-butylacetat (*1a*) zu Cortison-tert.-butylacetat beobachtet und unsere Studien auf zahlreiche andere 11 β -Hydroxysteroid-21-ester ausgedehnt. Eine Veröffentlichung über eine ähnliche Oxidation von kristallinem (2) ^[1] veranlaßt uns zur Bekanntgabe unserer Ergebnisse.



- (*1a*), R = CO-CH₂-C(CH₃)₃
 (*1b*), R = CO-(CH₂)₄CH₃
 (*1c*), R = CO-(CH₂)₁₄CH₃
 (*1d*), R = CO-(CH₂)₂-cyclo-C₅H₉
 (*1e*), R = CO-C(CH₃)₃
 (*1f*), R = CO-CH₃
 (*1g*), R = CO-C₂H₅

1–2 Jahre gelagertes kristallines (*1a*) besteht bis zu 40% aus Cortison-tert.-butylacetat mit 11-Ketogruppe; eine 15 Jahre alte Probe war zu 80% oxidiert. Dünnschichtchromatogramm, Röntgendiagramm, IR- und NMR-Spektren bewiesen, daß nur Ausgangs- und Oxidationsprodukt vorlagen. Die durch Erwärmen beschleunigte Oxidation von Proben kann durch Änderung des Signals der 18-Methylgruppe [τ = 9.04 (11 β -ol) \rightarrow τ = 9.33 (11-on)] leicht verfolgt werden. Die Reaktion benötigt molekularen Sauerstoff und liefert Wasser. Sie wird durch Wärme beschleunigt, durch Radikalinitiatoren und UV-Bestrahlung stark beschleunigt und durch Radikalinhibitoren gehemmt. Verunreinigungen spielen keine Rolle.

Ähnlich verhielten sich alte Proben von (*1b*)–(*1d*) und, weniger ausgeprägt, Prednisolon-tert.-butylacetat. 15–17 Jahre altes (*1e*)–(*1g*) sowie 9 α -Fluorhydrocortison-tert.-butylacetat waren dagegen völlig ketonfrei und konnten auch unter schärfsten Bedingungen (thermisch und photolytisch) im festen Zustand nicht oxidiert werden.

Tabelle 1. Abhängigkeit der Oxidation von der Kristallform. Thermische Oxidation bei 100 °C, photolytische Oxidation bei 50 °C.

Steroid	Solvat	Typ	Therm. Oxidation		Photolyt. Oxidation 2.5 Tage, Ausb. (%)
			Zeit (Tage)	Ausb. (%)	
(<i>1a</i>)	H ₂ O, C ₂ H ₅ OH	A	7	6–9	72
	—	C	7	0	0
(<i>1b</i>)	(C ₂ H ₅) ₂ O	A	[a]		40
	—	C	2.5	0	0
(<i>1d</i>)	C ₂ H ₅ OH	A	[a]		66
	—	C	2.5	0	0
(<i>1e</i>)	1 C ₂ H ₅ OH	B	2.5	0	0
	—	C	2.5	0	0
(<i>1f</i>)	—	C	2.5	0	0
(<i>1g</i>)	—	C	2.5	0	—
9 α -Fluor- (<i>1a</i>)	—	C	2.5	0	0
Predni- solon- tert.- butylester	H ₂ O	A	7	4–5	11
	1 C ₂ H ₅ OH	B	7	0	0
	—	C	7	0	0

[a] Bei 80 °C Umwandlung in Typ C.

Wir führen die Sauerstoffempfindlichkeit auf die Kristallform zurück, da polymorphe Modifikationen von Hydrocortison- und Prednisolon-tert.-butylacetat hergestellt werden konnten, die ebenfalls sauerstoffbeständig sind. Derartige Ester kristallisieren gewöhnlich in einer oder mehreren der folgenden Formen:

Typ A: Nichtstöchiometrisch zusammengesetztes Solvat, das sich im Vakuum ohne Änderung des Röntgendiagramms vom Lösungsmittel befreien läßt.

Typ B: Stöchiometrisch zusammengesetztes Solvat. Die Desolvatation gelingt nur bei erhöhter Temperatur unter Änderung des Röntgendiagramms.

Typ C: Nichtsolvatisierte Form.

Wir fanden, daß alle luftoxidablen Steroidester zum Typ A gehören, alle luftbeständigen zu den Typen B und C. Wir konnten Kristalle vom Typ C herstellen, die gegen photolytische Oxidation völlig beständig waren, während Kristalle vom Typ A weitgehend oxidiert wurden (s. Tabelle 1).

In Lösung mit Druckluft bei 100 °C lassen sich alle 11 β -Hydroxysteroidester oxidieren. Demnach gibt es keine chemische Oxidationsbarriere.

Eingegangen am 8. September 1969 [Z 82]

[*] Dr. G. Brenner, Dr. F. E. Roberts, A. Hoinowski, J. Budavari, Dr. B. Powell, Dr. D. Hinkley und Dr. E. Schoenewaldt
 Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories
 Rahway, N. J. 07065 (USA)

[1] M. L. Lewbart, Nature (London) 222, 663 (1969).

Cycloadditionen an 1,1-Dicyclopropylylthylen^[1]

Von F. Effenberger und W. Podszun^[*]

Die Stabilisierung kationischer Zentren durch α -ständige Cyclopropylgruppen ist durch viele Beispiele belegt ^[2,3], dagegen ist unseres Wissens nichts über den Einfluß von Cyclopropylgruppen als Substituenten auf die Reaktionsweise von Mehrfachbindungen bekannt. Die Umlagerungsmöglichkeit eventuell gebildeter α -Cyclopropyl-carboniumionen ^[4] sollte zusätzliche Aussagen über den Mechanismus von Cycloadditionen — synchroner oder polarer Verlauf — erlauben. Wir haben daher 1,1-Dicyclopropylylthylen (*1*) mit elektrophilen Reaktionspartnern umgesetzt. Mit Tosylisocyanat entsteht bei 0 °C in Äther das β -Lactam (*3*) (Ausbeute 50%; Fp = 93 °C; IR: $\nu_{C=O}$ = 1788 cm⁻¹). Die Umlagerung in siedendem Benzol in das Acrylamid (*5*) (Ausbeute 109%; Fp = 98 °C; IR: $\nu_{C=O}$ = 1704 cm⁻¹, ν_{NH} = 3276 cm⁻¹) ist nur über den Dipol (*6*) möglich. Führt man die Umsetzung von (*1*) mit Tosylisocyanat bei 20 °C durch, erhält man ein Gemisch von (*3*) und (*5*).

