

## Zur thermischen Formaldehydeliminierung aus 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-20-ketosteroiden

Kurze Mitteilung

Von

**Margot Spitteller-Friedmann** und **G. Spitteller**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 29. April 1970)

17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-20-ketosteroide zersetzen sich im Gaschromatographen. Als Hauptprodukte werden die entsprechenden 17-Ketosteroide gebildet. Daneben entstehen in kleinerer Menge Zersetzungsprodukte, die sich von den Ausgangsmaterialien nach der massenspektrometrischen Molekulargewichtsbestimmung um den Mindergehalt von CH<sub>2</sub>O unterscheiden<sup>1</sup>.

Gleiche Zersetzungsprodukte erhält man offensichtlich bei unvorsichtiger Verdampfung von 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-20-ketosteroiden im Massenspektrometer, wobei vor allem Abbau zu den 17-Ketosteroiden erfolgt<sup>2</sup>. Eine Spitze relativ hoher Intensität bei  $M=30$  zeigt bei Verwendung ungeeigneter Einführsysteme<sup>3</sup> jedoch auch die Bildung des Formaldehydabspaltungsproduktes an.

Da Bildungsweise und Struktur der Formaldehydabspaltungsprodukte offensichtlich noch nicht bekannt waren, haben wir die thermische Formaldehydabspaltung von 17 $\alpha$ ,21-Hydroxy-20-ketosteroiden am Modell von Cortexolon („Reichstein S“; 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-4-pregnen-3,20-dion, 1) studiert<sup>4</sup>.

Bei der Gaschromatographie von 1 (Varian Aerograph 1520, 1% OV 17 auf Chromosorb W, AW, DMCS, 80—100 mesh, Injektortempera-

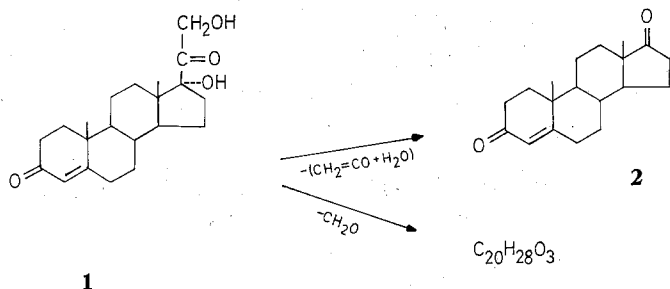
<sup>1</sup> W. J. A. Van den Heuvel, in: „Theory and Application of Gas Chromatography in Medicine and Industry“ (ed. H. S. Kroman und S. R. Bender), Verlag Grune and Stratton, New York 1968, S. 120.

<sup>2</sup> M. Spitteller-Friedmann und G. Spitteller, J. Org. Mass Spectrom. 2, 901 (1969).

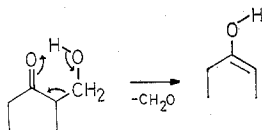
<sup>3</sup> P. Genard, M. Palem-Vliers, P. Coninx, M. Margoulies, V. Campernolle und M. Vandewalle, Steroids 12, 763 (1968).

<sup>4</sup> Für die Überlassung von „Reichstein S“ danken wir der Schering AG., Berlin.

tur 250°, Säulentemp. 240°, silanisieretes Ganzglassystem, Säulenlänge 1,60 m, Flammenionisationsdetektor, Trägergas N<sub>2</sub>, 40 ml/Min., 1–3 µg Probenmenge) erhält man als Hauptprodukt das entsprechende 17-Keton **2** und daneben eine Verbindung der Bruttoformel C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>.



Am besten scheint die Formaldehydeliminierung als *Norrish-II-Umlagerung*<sup>5</sup> deutbar zu sein:



Voraussetzung für den Eintritt einer solchen Reaktion ist allerdings eine primäre Ringerweiterung des Ringes D von **1** zum Homosteroid **3**: Derartige Umlagerungen wurden bereits früher eingehend an 17-Hydroxy-20-ketosteroiden studiert<sup>6, 7</sup>. Sie verlaufen beim 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron z. B. beim Behandeln mit Al-*t*-butylat<sup>6</sup> oder bereits beim Erhitzen über den Schmelzpunkt. Die Bildung von Homosteroiden bei der Gaschromatographie von 17 $\alpha$ -Hydroxy-20-ketosteroiden wurde bereits von *Brooks*<sup>8</sup> vermutet, jedoch wurde bisher dafür noch kein Beweis erbracht. Aus **3** läßt sich dann die Formaldehydabspaltung zu **4** erklären. Die Verbindung **4** wurde bereits auf anderem Wege dargestellt<sup>9</sup>. Daß es sich bei dem thermischen Formaldehydabspaltungsprodukt von **1** tatsächlich um **4** handelt<sup>10</sup>, wird durch die Identität der Massenspektren

<sup>5</sup> C. H. Bamford und R. G. W. Norrish, J. Chem. Soc. [London] **1935**, 1504.

<sup>6</sup> J. v. Euw und T. Reichstein, Helv. chim. Acta **24**, 879 (1941).

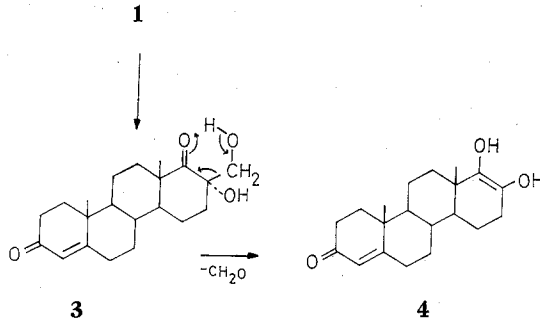
<sup>7</sup> D. K. Fukushima, S. Dobriner, M. S. Heffler, T. H. Kritchevsky, F. Herling und G. Roberts, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 6585 (1955).

<sup>8</sup> C. J. W. Brooks, Anal. Chem. **37**, 636 (1965).

<sup>9</sup> D. Bertin und L. Nedelec, Bull. Soc. chim. France **1964**, 2140.

<sup>10</sup> Wir danken Herrn Dr. O. Martel (Firma Roussel Uclaf) für die Überlassung einer Vergleichsprobe.

(Abb. 1), der IR-Spektren und gleiche gaschromatographische Retentionszeiten bewiesen.



Wie eine Literatursuche ergab, wurde ein ähnliches Formaldehyd-  
abspaltungsprodukt von *Wendler* und *Taub* als Nebenprodukt bei der  
Umsetzung von Cortison-acetat mit Al-isopropylat erhalten<sup>11</sup>.

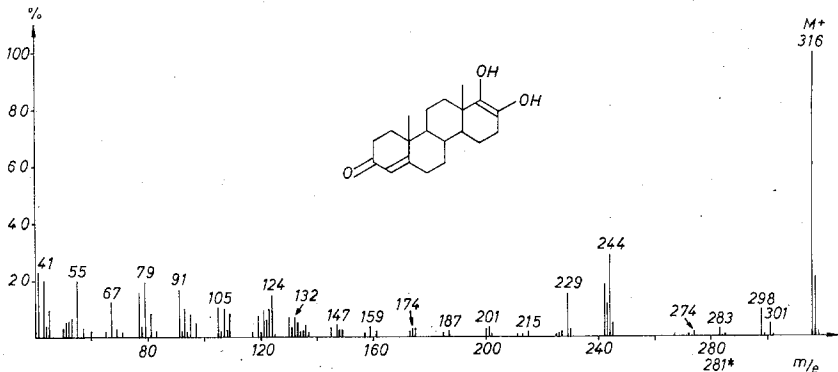


Abb. 1. Massenspektrum von 4

Die thermische Formaldehydabspaltung ist für alle 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-  
20-ketosteroid charakteristisch und erfolgt außerordentlich leicht:  
Z. B. entsteht aus „Reichstein S“ bei 12stdg. Erhitzen in Xylol auf 110°  
in einer N<sub>2</sub>-Atmosphäre neben 2 auch 4.

4 bildet sich, ebenfalls neben anderen Zersetzungsprodukten, wenn  
man „Reichstein S“ auf Silikagelplatten laufen läßt und dann vor dem  
Eluieren (zur Sichtbarmachung der Flecken) die Platten 3—5 Min. auf  
70—80° erhitzt.

<sup>11</sup> N. L. *Wendler* und D. *Taub*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 3402 (1958).

Da bei der Aufarbeitung von biologischen Materialien zur Bestimmung von 17-Ketosteroiden oft viel derbere Methoden angewandt werden, scheint uns das Wissen um solche Zersetzungsreaktionen wichtig zu sein.

Für die Unterstützung der Arbeit danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Schering AG, Berlin.