

EIN EINFACHES VERFAHREN ZUR EINFÜHRUNG VON SUBSTITUENTEN
IN DIE 10 β -STELLUNG VON 19-NORSTEROIDEN

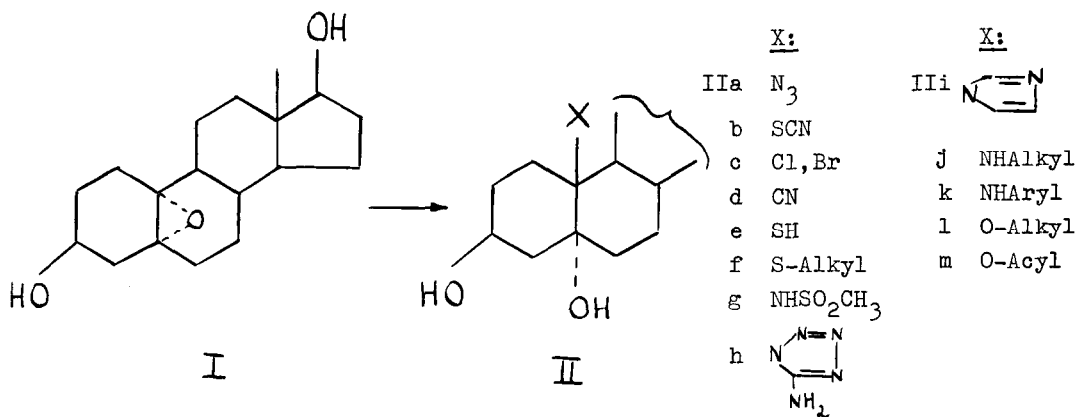
Kurt Ponsold, Manfred Wunderwald und Wolfgang Schade
Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin,
Jena, Beuthenbergstraße 11, DDR

(Received in Germany 10 February 1969; received in UK for publication 3 March 1969)

Es ist bekannt, daß die Substitution an C-10 die biologische Aktivität von Steroiden stark beeinflußt (1).

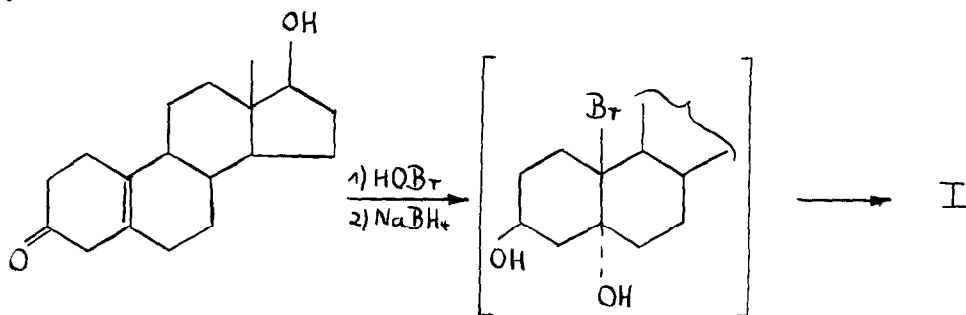
Obwohl einige Methoden zur Synthese von C-10 substituierten 19-Norsteroiden beschrieben wurden (2-9), ist kein einfaches Verfahren bekannt, das es gestattet, von einer leicht zugänglichen Schlüsselsubstanz ausgehend, verschiedenartige Gruppen in einer stereospezifischen Reaktion in die 10 β -Stellung einzuführen und anschließend das für Steroidhormonanalogue wichtige 3-Keto- Δ^4 -system in wenigen Reaktionsschritten aufzubauen.

Wir haben gefunden, daß 3 β ,17 β -Dihydroxy-5,10 α -epoxy-östran (I) eine solche Schlüsselsubstanz ist. Nach unseren bisherigen Untersuchungen können durch



Aufspaltung des Epoxidringes mit nucleophilen Reagenzien Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelfunktionen sowie Halogene und Pseudohalogene in die 10 β -Stellung eingeführt werden.

Das Epoxid (I) wird in einem Eintopfverfahren aus technisch gut zugänglichem 17 β -Hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -östren-3-on durch Hypobromidaddition, anschließende Reduktion der Ketogruppe mit Natriumborhydrid und Ringschluß mit Alkali in einer Gesamtausbeute von 65 % erhalten. Schmp. 224-228°; $[\alpha]_D = +60^\circ$ (c = 1 in Äthanol).



Daß sowohl die Epoxidarstellung als auch die Ringöffnung den erwarteten stereochemischen Verlauf nehmen, wird durch folgende Umsetzungen, die zu dem bekannten 10 β -Amino- Δ^4 -östren-3,17-dion (V) führen, bewiesen.

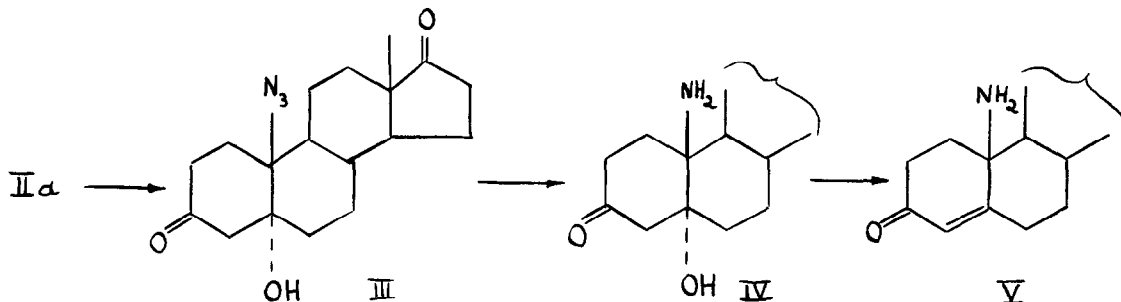
Das Epoxid (I) wird mit Natriumazid in Äthylenglykol bei Raumtemperatur aufgespalten zu 10 β -Azido-3 β ,5 α ,17 β -trihydroxy-östran (IIa). Ausbeute: 80 %. Farblose Kristalle aus Essigester vom Schmp. 178-183°; $[\alpha]_D = +35^\circ$ (c = 1 in Pyridin).

Durch Oxydation nach JONES in Aceton bei 0° entsteht daraus 10 β -Azido-5 α -hydroxy-östran-3,17-dion (III) in 90%iger Ausbeute. Farblose Kristalle aus Benzol vom Schmp. 198-200°; $[\alpha]_D = +135^\circ$ (c = 1 in Chloroform).

Die Reduktion der Azidgruppe wird in alkoholischer Lösung mit Raney-Nickel durchgeführt. 10 β -Amino-5 α -hydroxy-östran-3,17-dion (IV) schmilzt bei 211-214°;

$[\alpha]_D = +94^\circ$ ($c = 1$ in Äthanol).

Durch Wasserabspaltung mit verdünnter methanolischer Natronlauge entsteht daraus 10 β -Amino- Δ^4 -östren-3,17-dion (V). Schmp. 203-207 $^\circ$; $[\alpha]_D = +195^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). Lit. (2): Schmp. 203-205 $^\circ$; $[\alpha]_D = +195^\circ$ (Chloroform).



Dadurch ist sowohl die α -Konfiguration des Epoxids als auch die normale Ringöffnung an C-10 unter Inversion der Konfiguration gesichert.

Die Verbindungen IIb und IIc werden durch Spaltung von I in Tetrahydrofuran mit den entsprechenden Säuren erhalten.

Die Darstellung von IIId - IIIi erfolgt durch Erhitzen der Alkali- oder Aminsalze der entsprechenden Säuren mit I in Äthylenglykol auf 100-130 $^\circ$.

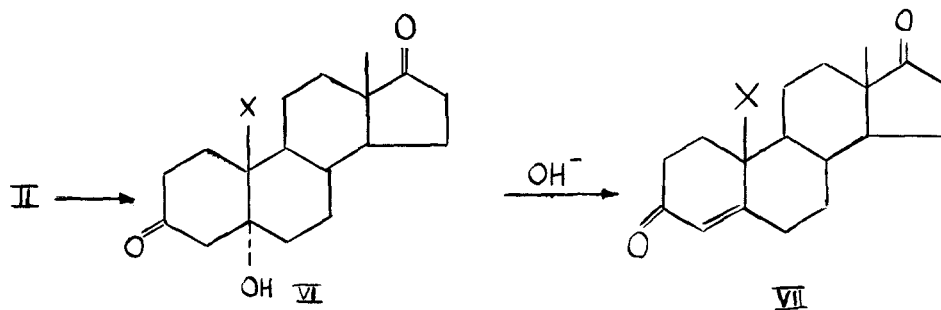
Die Verbindungen IIj und IIk werden durch Erhitzen von I mit Aminen in Äthylenglykol gewonnen.

Die O-Alkylsteroide III entstehen aus I in Alkoholen mit starken Säuren, wie p-Toluolsulfosäure.

Die Darstellung der O-Acylderivate IIIm erfolgt durch Erhitzen von I mit Karbonsäuren. Die Reaktion wird durch die Salze der Säuren, aber auch durch starke Säuren katalysiert.

Die Verbindungen IIa - IIIm wurden in Ausbeuten von 40 - 95 % erhalten.

Durch Oxydation von II mit JONES-Reagenz in Aceton entstehen in guten Ausbeuten die Diketone VI.



Die Dehydratisierung zu den 3-Keto- Δ^4 -steroiden VII wurde bisher mit dem Cyanid, den Äthern und Thioäthern sowie Aminen durchgeführt.

Dem VEB Jenapharm, Jena, danken wir für die materielle Förderung dieser Arbeit.

Literatur

1. L.F. Fieser u. M. Fieser, Steroids, S. 586, Reinhold Publishing Corp., New York (1959).
2. P.de Ruggieri, C. Gandolfi und H. Guzzi, Tetrahedron Letters, 2195 (1967).
3. J. Fishman u. H. Guzik, Tetrahedron Letters, 1483 (1966).
4. M. Torigoe u. J. Fishman, Tetrahedron Letters, 1251 (1963).
5. D.P. Strike, D. Herbst u. H. Smith, J. med. Chem. 10, 446 (1967).
6. W. Nagata, M. Yoshioka u. S. Hirai, Tetrahedron Letters, 461 (1962).
7. A.D. Crooss, C.A. 62, 13209 (1965); 63, 18232 (1965).
8. E. Hecker u. M. Hopp, Liebigs Ann. Chem. 692, 174 (1966).
9. J.S. Mills, J. Barrera, E. Olivares u. H. Garcia, J. Am. Chem. Soc. 82, 5882 (1960).