

STEROID-PHOSPHOR-VERBINDUNGEN: IV. MITTEILUNG

SYNTHESE VON STEROID-PHOSPHINSÄUREESTERN

K. Jacob, W. Vogt*, I. Fischer und M. Knedel

Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der Universität München

D-8000 München 70

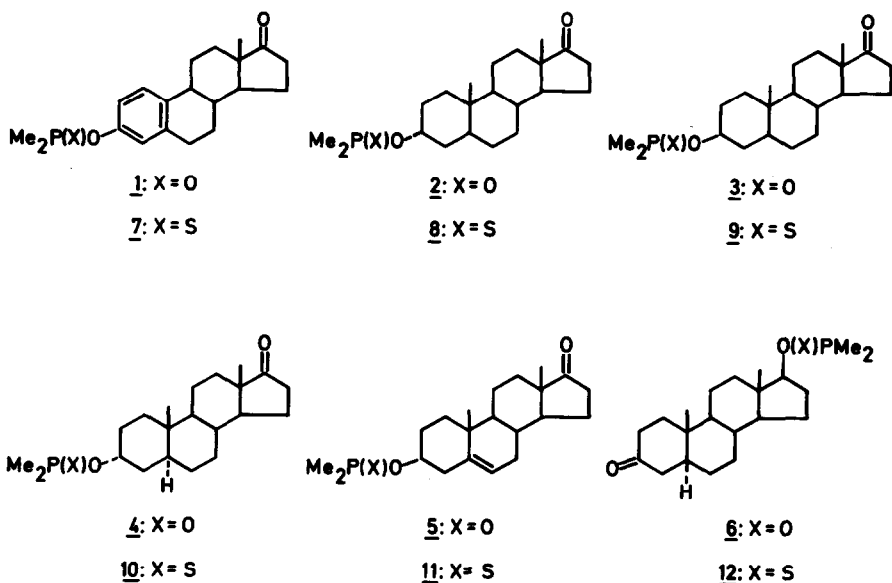
(Received in Germany 26 March 1975; received in UK for publication 25 April 1975)

Zur quantitativen, gaschromatographischen Bestimmung von Steroiden aus biologischem Material konnten sich nur der Flammenionisations- und der Elektroneneinfangdetektor durchsetzen ¹⁾. Ein weiterer, hochselektiver und extrem empfindlicher Massendetektor, der Alkaliflammenionisationsdetektor, wurde bisher nahezu ausschließlich zum Nachweis P- und N-haltiger Pestizide im Picogrammereich verwendet. Für diesen Detektor haben wir völlig neuartige, P-haltige Steroidderivate beschrieben ²⁻⁴⁾, die den quantitativen Nachweis von 10 pg Steroid gestatten. Durch Derivatisierung von Monohydroxysteroiden mit Dimethylaminodimethylphosphin wurden dabei die betreffenden Steroiddimethylphosphinsäureester gebildet:



P-haltige Steroide, wie Steroidphosphorsäureester ⁵⁾, Steroidmethylphosphonsäureester ⁶⁾ sowie Steroylphosphonsäureester ⁷⁾, wurden bereits von Ourisson und Mitarbeitern erhalten. Diese Verbindungen sind jedoch wegen ihrer geringeren Flüchtigkeit für die gaschromatographische Analyse von Steroiden ungeeignet.

Wir berichten nun über die Synthese der Steroidphosphinsäureester 1 - 12, die zur Abklärung ihres chemischen Verhaltens dargestellt wurden. Die Übertragung der analytischen Derivatisierungsreaktion auf den präparativen Maßstab ergab unbefriedigende Resultate. Als weitere Phosphinylierungsmittel wurden Dimethylphosphinsäurechlorid, Dimethylphosphinsäuredimethylamid ⁸⁾, Dimethylthiophosphinsäurechlorid sowie Dimethylthiophosphinsäuredimethylamid ⁹⁾ überprüft und



damit folgende Monohydroxysteroiden umgesetzt: Östron (3-Hydroxy-1,3,5(10)-östratrien-17-on), 3 α - und 3 β -Ätiocolanolon (3 α - und 3 β -Hydroxy-5 β -androstano-17-on), Androsteron (3 α -Hydroxy-5 α -androstano-17-on), Dehydroepiandrosteron (3 β -Hydroxy-5-androsten-17-on) sowie Dihydrotestosteron (17 β -Hydroxy-5 α -androstano-3-on).

Die Umsetzungen mit Dimethylphosphorsäurechlorid wurden in Gegenwart von überschüssigem Triäthylamin in siedendem Acetonitril durchgeführt, Dimethylphosphorsäuredimethylamid wurde ohne Lösungsmittel bei 150°C eingesetzt. Die nach beiden Verfahren erhaltenen, gaschromatographisch bestimmten Ausbeuten der Steroiddimethylphosphorsäureester 1 - 6 sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Die niedrigen Ausbeuten bei der Umsetzung von Dimethylphosphorsäurechlorid mit 3 β -Ätiocolanolon, Androsteron bzw. Dehydroepiandrosteron sind durch die konkurrierende Dehydratisierung zu der entsprechenden Anhydroverbindung bedingt. Die genannten Steroide werden jedoch durch Dimethylphosphorsäuredimethylamid unter Vermeidung der Dehydratisierungsreaktion annähernd quantitativ phosphinyliert.

Die Steroiddimethylthiophosphorsäureester 7 - 12 wurden in analoger Weise durch Umsetzung mit Dimethylthiophosphorsäurechlorid in hoher Ausbeute erhalten, während das reaktionsträge Dimethylthiophosphorsäuredimethylamid nur noch mit der phenolischen Hydroxylgruppe von Östron in Reaktion zu treten vermag (s. Tabelle 2).

Tabelle 1 : Dargestellte Steroiddimethylphosphinsäureester

Verbindung Nr.	Me ₂ P(O)Cl/NEt ₃ % Ausbeute	Me ₂ P(O)NMe ₂ % Ausbeute	Schmp. °C
<u>1</u>	92	76	208-210
<u>2</u>	95	99	141-143
<u>3</u>	50	97	132-133
<u>4</u>	51	98	150-151
<u>5</u>	48	99	205-207
<u>6</u>	97	97	161-162

Tabelle 2 : Dargestellte Steroiddimethylthiophosphinsäureester

Verbindung Nr.	Me ₂ P(S)Cl/NEt ₃ % Ausbeute	Me ₂ P(S)NMe ₂ % Ausbeute	Schmp. °C
<u>7</u>	99	40	209-210
<u>8</u>	97	1	195-196
<u>9</u>	95	1	159-160
<u>10</u>	97	1	188-189
<u>11</u>	99	1	231-232
<u>12</u>	98	1	183-185

Die Östronester 1 und 7 wurden nach Zusatz von Aktivkohle aus Chloroform/Äther rein erhalten, die hygroskopischen Phosphinsäureester 2 - 6 durch Kristallisation aus Äther und Hexan gereinigt. Die Thiophosphinsäureester 8 bis 12 konnten durch Behandeln mit wäßrigem Methanol vom nebenher gebildeten Dimethylthiophosphinsäureanhydrid befreit und mit Hexan kristallisiert werden. Die Eigenschaften der Östronester 1 und 7 werden nachfolgend beschrieben:

1, farblose Nadeln; IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730; $\nu(\text{P}-\text{CH}_3)$ 1310, 1290; $\nu(\text{P}=\text{O})$ 1225 cm^{-1} ; ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 0,9 (s, CH₃-18, 3H); 1,2-3,1 (m, alicyclische CH und CH₂, 15H); 1,6 (d, J_{PCH} 13,8 Hz, P(CH₃)₂, 6H); 6,8-7,3 ppm (m, aromatische H, 3H); ³¹P-NMR-Spektrum (CDCl₃): $\delta = -51$ ppm; Massenspektrum (70 eV): [M]⁺ 346 (100%); 289 (13%); 269 (11%); 252 (12%); 248 (10%); 235 (12%); 222 (11%); 209 (9%); 97 (12%); [Me₂P(OH)₂]⁺ 95 (31%); [Me₂PO]⁺ 77 (19%).

7, farblose Nadeln; IR-Spektrum (KBr): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725; $\nu(\text{P}-\text{CH}_3)$ 1300, 1290; $\nu(\text{P}=\text{S})$ 740, 590 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): 0,9 (s, CH_3 -18, 3H); 1,2-3,2 (m, alicyclische CH und CH_2 , 15H); 2,0 (d, J_{PCH} 13,2 Hz, $\text{P}(\text{CH}_3)_2$, 6H); 6,8-7,3 ppm (m, aromatische H, 3H); Massenspektrum (70 eV): $[\text{M}]^+$ 362 (100%); 305 (8%); 267 (12%); 252 (7%); 235 (6%); 197 (6%); 157 (10%); 141 (9%); 97 (28%); $[\text{Me}_2\text{PS}]^+$ 93 (39%); $[\text{Me}_2\text{PO}]^+$ 77 (17%).

Literatur und Anmerkungen

1. K.B.Eik-Nes und E.C.Horning, Gas Phase Chromatography of Steroids, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1968, S. 4-6
2. W.Vogt, I.Fischer und M.Knedel, Z.Anal.Chem. 267, 28 (1973)
3. W.Vogt, K.Jacob, I.Fischer und M.Knedel, Z.Klin.Chem. 12, 45 (1974)
4. W.Vogt, K.Jacob und M.Knedel, J.Chromatog.Sci. 12, 658 (1974)
5. J.Riess, Bull.Soc.Chim.Fr. 1965, 18; 1965, 29
6. J.Riess und G.Ourisson, Bull.Soc.Chim.Fr. 1965, 933
7. C.Benezra und G.Ourisson, Bull.Soc.Chim.Fr. 1967, 624; 1967, 632
8. Hergestellt durch Umsetzung von Dimethylphosphinsäurechlorid mit Dimethylamin in Äther/Dioxan
9. Hergestellt durch Umsetzung von Dimethylthiophosphinsäurechlorid mit Dimethylamin in Äther