

Prom. Nr. 2111

SOME REACTIONS IN THE D-RING OF THE STERIODS

Thesis presented to
The Swiss Federal Institute of Technology
Zurich
for the Degree of Doctor of Technical Science

by
SAM FRAMROZE BOYCE
Indian Citizen

Accepted on the recommendation of
Prof. Dr. L. Ruzicka
Priv. Doz. Dr. H. Heusser

The Commercial Printing Press Private Ltd., Bombay

1958

SUMMARY

PART I

21-Chloro-and 21-bromo-pregnenolone gave on treatment with potassium methoxide in methanol by Faworsky rearrangement the Δ^5 - 3β -acetoxy-17-methyletiocholenic acid methyl ester, and on hydrogenation the corresponding 5, 6 saturated ester. Both these compounds can also be obtained through Aston-Greenburg rearrangement of 3β -acetoxy-5, 6, 17-tribromo-20-keto pregnane. The compound described in the literature by Koechlin and Reichstein as 3β -acetoxy-17-methyl-5-alloetiocholanolic acid methyl ester, was proved to be the $\Delta^{17,20}$ - 3β -acetoxy-5-allopregnene-21-acid methyl ester.

PART II a

Base catalysed reactions with methanolic potassium hydroxide and potassium methoxide and subsequent acetylation of Δ^{16} - 3β -acetoxy-14,15 β -epoxy-5-alloetiocholenic acid methyl ester gave by the addition of methanol to the double bond at the 16,17 position altogether three of the four possible isomers. Two of these isomers were obtained when the reaction was base catalysed with methanolic potassium hydroxide and the third when methanolic potassium methoxide was used as a base catalyst. One of these isomers was reacted with lithium aluminium hydride, and also with a mixture of concentrated hydrochloric acid and acetic acid with the formation of a reduced compound and a chlorohydrine respectively. The infra-red spectra of these four isomers showed the presence of an epoxide ring, of a methoxyl group and the absence of a double bond. From these investigations the structure of these isomers was assumed to be 3β -acetoxy-14,15 β -epoxy-16 ξ -methoxy-5-allo-17 ξ -etiocholanolic acid methyl ester.

PART II b

Δ^{16} - 3β -Acetoxy-14,15 β -epoxy-20-keto-5-allopregnene was also subjected under similar conditions to a base catalysed reaction with methanolic potassium hydroxide and here also there was an addition of methanol to the 16,17 double bond. But in this

case only one of the four possible isomers was obtained. Further, acid catalysed reactions were also studied with Δ^{16} - 3β -acetoxy-14,15 β -epoxy-20-keto-5-allopregnene. Here it was noticed that only the 14,15 epoxide ring was broken up giving Δ^{16} - 3β -acetoxy-14 ξ -15 ξ -dihydroxy-20-ketopregnene.

PART III

One of the known methods for the introduction of a 17α -hydroxyl group in the steroid nucleus is through the corresponding 16,17 α -epoxide. An attempt was made to try out this method on Δ^{16} - 3β -acetoxy-5-alloetiocholenic acid methyl ester. Since in this ester the 16,17 double bond is conjugated with an electron attracting carbonyl group the epoxide formation is difficult. Reducing the carbonyl group with lithium aluminium hydride also reduced the double bond thus making the epoxide formation impossible. Therefore the above Δ^{16} -etiocholenic acid methyl ester was treated with a 100% excess of perbenzoic acid for 42 hours; this gave the desired 3β -acetoxy-16,17 α -epoxy-5-alloetiocholenic acid methyl ester. This epoxide on reduction with lithium aluminium hydride yielded 3β - 17α , 20-trihydroxy-5-allo-21-norpregnane. The structure of this compound was proved by periodic acid oxidation to the known 3β -hydroxy-17-ketoandrostane.

Zusammenfassung

TEIL I

21-Chlor- und 21-Brom-pregnenolon ergaben nach Behandlung mit Kalium-methylat in Methanol durch Faworsky'sche Umlagerung den Methylester der Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl- Δ^5 - α -tiocolensäure, und nach Hydrierung den entsprechenden gesättigten Ester. Man kann diese beiden Verbindungen auch durch Aston-Greenburg'sche Umlagerung des 3 β -Acetoxy-5,6,17-tribrom-20-ketopregnans erhalten. Es wurde bewiesen, dass die in der Literatur durch Koechlin und Reichstein als 3 β -Acetoxy-17-methyl-5- α - Δ^5 - α -tiocolensäure-methylester beschriebene Verbindung, den $\Delta^{17,20}$ -3 β -Acetoxy-5- α -allopregnen-21-säure-methylester darstellt.

TEIL IIa

Bei der durch Basen katalysierten Addition von Methanol an die Doppelbindung des Δ^{16} -3 β -Acetoxy-14, 15-oxido-5- α - Δ^{16} - α -tiocolensäure-methylesters konnten nach anschließender Acetylierung drei der insgesamt vier möglichen stereoisomeren Additionsprodukte isoliert werden; zwei dieser Isomeren wurden bei der Reaktion in Gegenwart von Kaliumhydroxyd erhalten, und das dritte Isomere bildete sich bei der in Gegenwart von Kaliummethylat durchgeführten Addition. Auf Grund des Verlaufs verschiedener an diesen Verbindungen durchgeführten Umsetzungen sowie nach den IR.-Spektren wird angenommen, dass in den Additionsprodukten stereoisomere 3 β -Acetoxy-14,15-oxido-16 ξ -methoxy-5- α -17 ξ - Δ^{16} - α -tiocolensäure-methylester vorliegen.

TEIL IIb

Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wurde auch Δ^{16} -3 β -Acetoxy-14,15 β -oxido-20-keto-5- α -allopregnen der Behandlung mit Kaliumhydroxyd in Methanol unterworfen, wobei auch hier Methanol sich an die Doppelbindung anlagerte. In diesem Fall aber wurde nur eines der vier möglichen isomeren Additionsprodukte erhalten. Es wurden ferner säurekatalysierte Reaktionen an Δ^{16} -3 β -Acetoxy-14,15 β -oxido-20-keto-5- α -allopregnen studiert. Hier

stellte man fest, dass nur der Oxydring aufgespalten wurde, und zwar unter Bildung von Δ^{16} 3 β -Acetoxy-14 ξ -15 ξ -dihydroxy-20-ketopregnen.

TEIL III

Eine der bekannten Methoden für die Einführung einer 17 α -Hydroxylgruppe im Steroidgerüst führt über das entsprechende 16, 17 α -Oxyd. Es wurde versucht, diese Methode bei Δ^{16} -3 β -Acetoxy-5-*allo*- Δ^5 -cholesterin-methylester anzuwenden. Da in diesem Ester die 16,17-Doppelbindung mit der Carbonylgruppe konjugiert ist, verläuft die Epoxydbildung nur sehr langsam. Reduktion der Carbonylgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid hatte auch die Reduktion der Doppelbindung zur Folge. Die Umsetzung des Δ^{16} - Δ^5 -cholesterin-methylesters während 42 Stunden, mit einem 100-proz. Überschuss von Perbenzoesäure, ergab den gewünschten 3 β -Acetoxy-16,17 α -oxydo-5-*allo*- Δ^5 -cholesterin-methylester und dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte 3 β , 17 α , 20-trihydroxy-5-*allo*-21-norpregnen. Mit Hilfe des oxydativen Abbaus mittels Perjodsäure zum bekannten 3 β -Hydroxy-17-ketoandrostan wurde die Struktur dieser Verbindung bewiesen.