

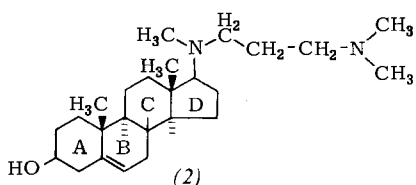
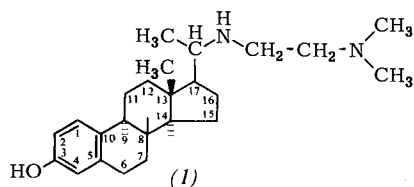
## Wege zur Totalsynthese heterocyclischer Steroidsysteme<sup>[\*\*]</sup>

Von H. O. Huisman<sup>[\*]</sup>

Bei heterocyclischen Steroiden sind die Kohlenstoff-Atome des Kerns (Positionen 1–17) zum Teil durch Heteroatome ersetzt. Meist handelt es sich um Verbindungen mit ein oder zwei Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefel-Atomen. Der heteroatomhaltige Molekülteil wird entweder als solcher eingesetzt oder durch schrittweise Synthese aufgebaut. Bei den mitgeteilten Beispielen befinden sich die Heteroatome in Ring A, Ring B, zwischen den Ringen A und B und/oder zwischen den Ringen C und D.

### 1. Einleitung

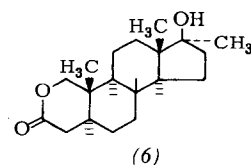
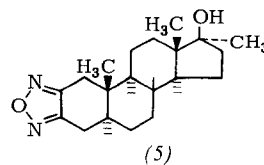
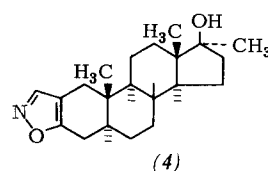
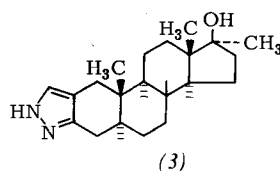
Modifizierte Steroide haben aus mehreren Gründen größeres Interesse gefunden: Erstens bietet schon allein ihre Synthese dem Organiker eine reizvolle Aufgabe, bei der häufig neue und auch anderweitig brauchbare Reaktionen zu entwickeln sind. Zweitens stellen sich bei Untersuchungen der Reaktionsmechanismen und der Stereochemie am Steroidgerüst grundsätzlich wichtige und häufig faszinierende chemische Probleme. Drittens erweisen sich die biologischen Eigenschaften der modifizierten Steroide als interessant.



Eine besondere Gruppe der modifizierten Steroide enthält an verschiedenen Stellen des Moleküls statt Kohlenstoff andere Atome, gewöhnlich Stickstoff, Sauerstoff oder

Schwefel. Einige dieser Verbindungen, die durch Teil- oder Vollsynthese hergestellt wurden, haben interessante pharmakologische Eigenschaften.

Beispiele sind die Verbindungen (1)<sup>[1,2]</sup> und (2)<sup>[3–6]</sup>, die Stickstoff in der Seitenkette tragen. Diese Aza-steroiden zeigen eine hypercholesterinämische Wirkung<sup>[7–13]</sup>.



Die modifizierten Steroide (3)<sup>[14]</sup>, (4)<sup>[15]</sup>, (5)<sup>[16,17]</sup> und (6)<sup>[18]</sup> enthalten einen ankondensierten Pyrazol-, Isoxazol-, Oxadiazol- bzw. einen Lactonring. Typisch für diese Verbindungen ist die deutliche Trennung der anabolischen von den androgenen Eigenschaften.

Heterocyclische Steroide mit stark entzündungshemmender Wirkung sind die Pyrazol-Derivate, die sich vom 9-Fluor-cortisol-System ableiten, z. B. Verbindung (7)<sup>[19]</sup>.

Es sei darauf hingewiesen, daß sich in allen bis jetzt genannten Beispielen, mit Ausnahme von Verbindung (6), die Heteroatome außerhalb des Steroidkerns befinden. Als heterocyclisches Steroid kann also nur Verbindung (6)

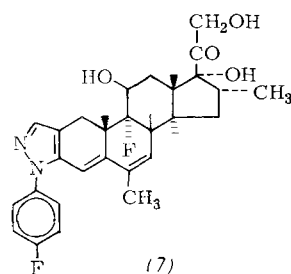
[\*] Prof. Dr. H. O. Huisman

Laboratorium voor Organische Scheikunde der Universiteit van Amsterdam, Nieuwe Achtergracht 129 (Niederlande)

[\*\*] Nach einem Vortrag beim 2. Internationalen Kongreß über Heterocyclische Chemie, Montpellier, 7.–11. Juli 1969.

gelten. Wir haben uns vor allem mit der Entwicklung von Synthesen für solche heterocyclischen Steroidsysteme befaßt.

Für die Totalsynthese des komplizierten Steroidgerüsts mit einem Heteroatom oder mit mehreren Heteroatomen

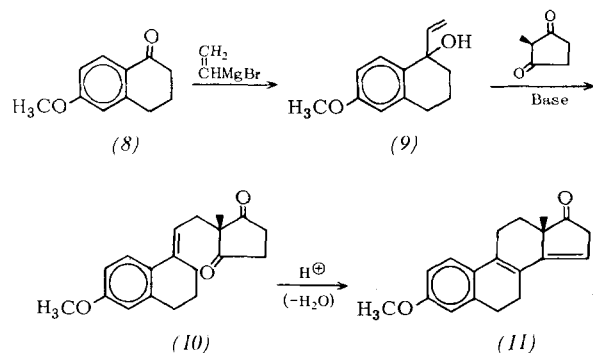


gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: Erstens kann man vom Hetero-mono- oder Hetero-bicyclen ausgehen, zweitens kann man die heterocyclische Komponente des Steroidkerns durch spezielle Syntheseschritte aufbauen. Im folgenden werden Beispiele für beide Möglichkeiten angegeben.

## 2. Verwendung von Hetero-mono- oder Hetero-bicyclen zum Aufbau des heterocyclischen Steroidgerüsts

### 2.1. Darstellung in Anlehnung an Torgovs Synthese

Eine elegante Totalsynthese für carbocyclische Steroide entwickelten *Torgov et al.*<sup>[20]</sup> in Moskau. Ein typisches Beispiel für dieses Syntheschema, das beträchtliche Variationen der Ausgangsstoffe zuläßt, ist die Überführung von 6-Methoxy- $\alpha$ -tetralon (8) in das Steroid (11); diese Synthese verläuft in drei leichten Schritten mit guter Gesamtausbeute.

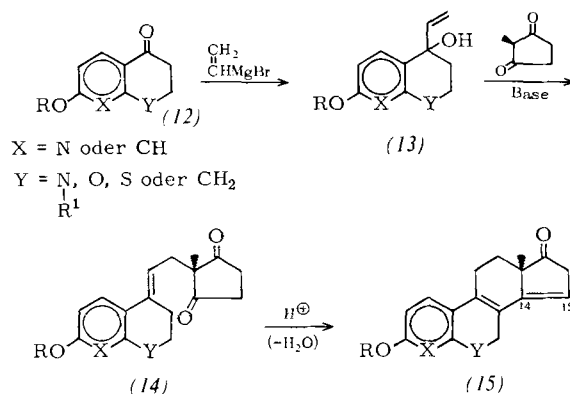


Es liegt auf der Hand, daß in diesem Schema das  $\alpha$ -Tetralon (8) durch Analoga mit Heteroatomen ersetzt werden kann, vorausgesetzt, daß ihre Art und Stellung den Reaktionsablauf nicht ungünstig beeinflussen.

Unter Verwendung der Aza-, Oxa- und Thia- $\alpha$ -tetralone (12) wurden nach dem allgemeinen Schema 1 tetracyclische Verbindungen (15) hergestellt.

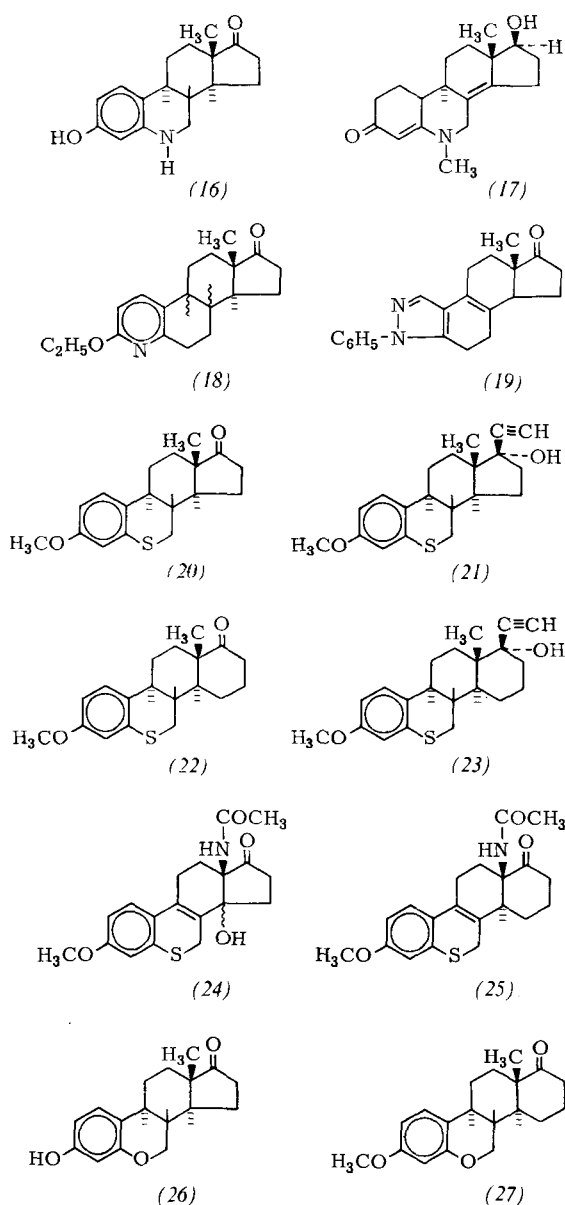
In diesem Zusammenhang soll weder der Mechanismus der Kondensationsreaktion, durch welche sich die *secodione* (14) bilden, noch der Mechanismus der Cyclodehydrationsreaktion, die zu den tetracyclischen Systemen (15) führt, diskutiert werden. Auch Einzelheiten, wie die

tetracyclischen Verbindungen (15) in die Aza-, Oxa- und Thia-sterioide überführt werden, sollen nicht besprochen werden. Diese Arbeiten sind zum größten Teil schon an anderer Stelle ausführlich zusammengefaßt worden<sup>[21]</sup>.



Schema 1

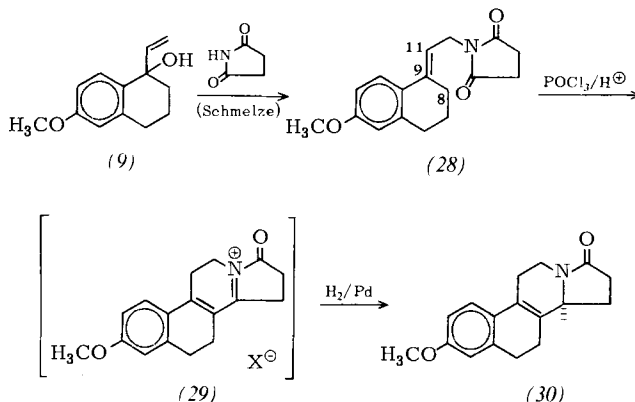
Um jedoch die Vielseitigkeit dieser Dreistufensynthese zu belegen, sind in Tabelle 1 die heterocyclischen Steroide aufgeführt, die nach dieser Methode erhalten wurden. Die D-Homo-thia-sterioide (22) und (23) wurden durch Ver-



wendung von Methyl-cyclohexandion anstelle von Methyl-cyclopentandion bei der Kondensationsreaktion erhalten. Die Thia-steroiden (24) und (25), die beide eine Acetylaminogruppe anstelle der axialen Methylgruppe an C-13 enthalten, wurden synthetisiert, indem man Acetylaminocyclopentandion bzw. Acetylaminocyclohexandion für die Kondensation verwendete.

Neuerdings haben wir Heteroanaloge des Cyclopentandions eingesetzt, um nach dem angegebenen Reaktionsschema Steroide herzustellen, die im Ring D modifiziert sind. Aufgrund der Mechanismen der Additions- und Cyclisierungsschritte ist es einleuchtend, daß es für das Dion-Analogon strukturelle Einschränkungen gibt. Wir wählten das leicht zugängliche Succinimidsystem wegen seines schwach sauren Charakters und seiner Struktur als cyclisches Lactam. Die chemischen Eigenschaften dieses Sy-

sem fungierte das Wasser als Protonenquelle für die säurekatalysierte Isomerisierung der 9,11- zur 8,9-Doppelbindung vor dem Cyclisierungsschritt. Das instabile Cyclisierungsprodukt (19) wurde direkt zum 13-Aza-steroid (30) hydriert<sup>[42, 43]</sup>.



Schema 2

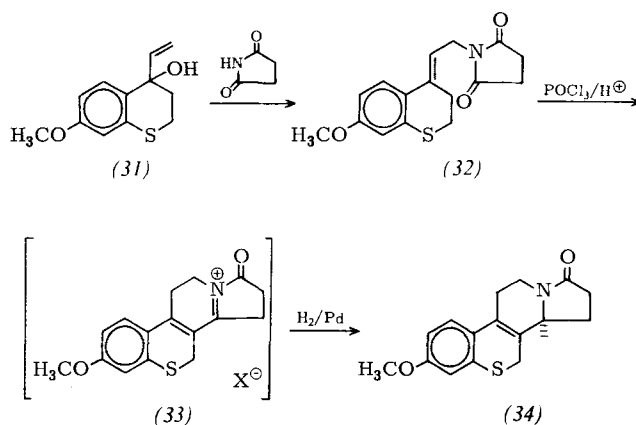
Tabelle 1. In Anlehnung an *Torgovs* Synthese dargestellte heterocyclische Steroide.

Verbindung		Lit.
<b>Aza-steroid</b>		
(16)	(±)-6-Aza-östron	[22–28]
(17)	(±)-17β-Hydroxy-6-methyl-6-aza-östra-4,8(14)-dien-3-on [(±)-N-Methyl-6-aza-8,14-didehydro-19-nor-testosteron]	[29–32]
(18)	(±)-3-Äthoxy-4-aza-östra-1,3,5(10)-trien-17-on [(±)-4-Aza-östron-äthyläther]	[33, 34]
(19)	(±)-A-Nor-3-phenyl-2,3-diaza-östra-1,5(10),8,14-tetraen-17-on	[35]
<b>Thia-steroid</b>		
(20)	(±)-3-Methoxy-6-thia-östra-1,3,5(10)-trien-17-on [(±)-6-Thia-östron-methyläther]	[36, 37]
(21)	(±)-17β-Äthynyl-3-methoxy-6-thia-östra-1,3,5(10)-trien-17-ol [(±)-17-Äthynyl-6-thia-östradiol-3-methyläther]	[37]
(22)	(±)-3-Methoxy-6-thia-D-homo-östra-1,3,5(10)-trien-17-on [(±)-6-Thia-D-homo-östron-methyläther]	[38]
(23)	(±)-17β-Äthynyl-3-methoxy-6-thia-D-homo-östra-1,3,5(10)-trien-17-ol [(±)-17-Äthynyl-6-thia-D-homo-östradiol-3-methyläther]	[38]
(24)	(±)-18-Acetyl-14ξ-hydroxy-3-methoxy-6-thia-18-aza-östra-1,3,5(10),8-tetraen-17-on [(±)-8,9-Didehydro-13-acetylamin-14-hydroxy-6-thia-18-nor-östron-methyläther]	[39]
(25)	(±)-18-Acetyl-3-methoxy-6-thia-18-aza-D-homo-östra-1,3,5(10),8-tetraen-17-on [(±)-8,9-Didehydro-13-acetylamin-6-thia-18-nor-D-homo-östron-methyläther]	[39]
<b>Oxa-steroid</b>		
(26)	(±)-6-Oxa-östron	
(27)	(±)-3-Methoxy-6-oxa-D-homo-östra-1,3,5(10)-trien-17-on [(±)-6-Oxa-D-homo-östron-methyläther]	[40, 41]

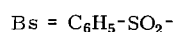
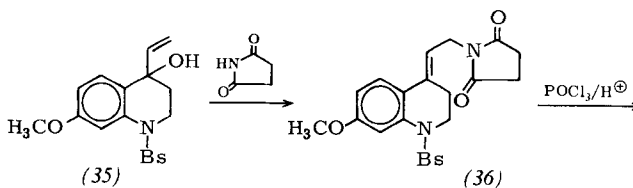
stems erforderten Änderungen der üblichen Reaktionsbedingungen. Eine allgemein anwendbare neue Technik für diese Art Kondensation besteht darin, daß man die Reaktion in einer Schmelze in Gegenwart einer Base, gewöhnlich Kalium-succinimid, ausführt. Auf diese Weise konnten die Schwierigkeiten wegen der langsamen Reaktion des Succinimids bei niedrigen Temperaturen und der Instabilität des vinylsubstituierten Alkohols (9) bei hohen Temperaturen überwunden werden.

Die Reaktionen verlaufen nach Schema 2. Die Cyclodehydratation des *seco*-Steroids (28) wurde mit einem Phosphoroxidchlorid-Wasser-Gemisch durchgeführt; bei die-

Die Reaktion des Succinimids mit vinylsubstituierten Alkoholen, die sich von heterocyclischen Analoga des 6-Methoxy-α-tetralons ableiten, sollte prinzipiell zu Steroiden mit mehreren Heteroatomen führen. Ein Beispiel, das



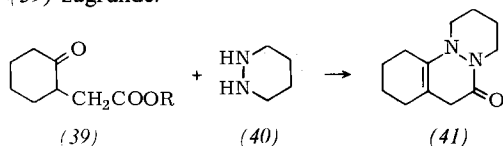
die Anwendung des genannten Schemas auf diese Verbindungsgruppe zeigt, ist die Synthese des 6-Thia-13-aza-steroids (34), ausgehend vom Vinyl-thia-alkohol (31)<sup>[43, 44]</sup>.



Ein weiteres Beispiel bietet die Synthese des 6,13-Diaza-steroids (38)<sup>[43, 45]</sup> aus dem Vinyl-aza-alkohol (35).

## 2.2. Darstellung durch Kondensationsreaktionen mit hydrierten Pyridazinen

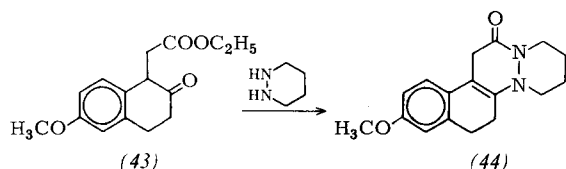
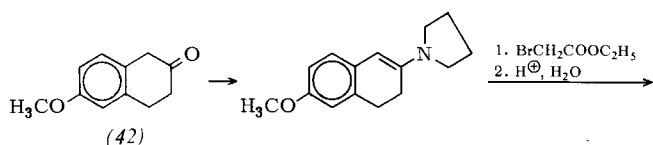
Ein zweites allgemein anwendbares Syntheseprinzip, bei dem leicht zugängliche heterocyclische Ausgangsstoffe verwendet werden und das wahrscheinlich zahlreiche Variationen zuläßt, liegt z. B. der Reaktion von Perhydropyridazin (40) mit einem Alkyl(2-oxocyclohexyl)acetat (39) zugrunde.



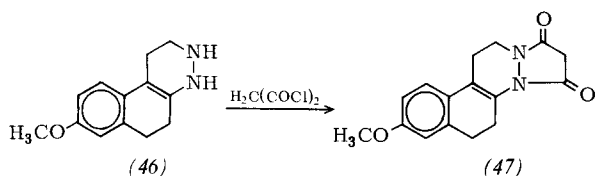
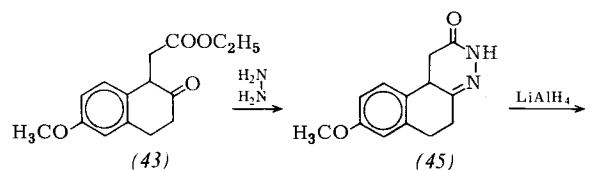
Die direkte Kondensation führt zur Bildung eines tricyclischen Systems (41)<sup>[46, 47]</sup>, das zwei vicinale Stickstoff-Atome in Brückenkopfspositionen enthält. Die Reaktion verläuft in zwei Stufen; einer Amidbildung folgt eine rasche intramolekulare Cyclisierung<sup>[\*]</sup>.

Wenn die benötigten  $\gamma$ -Keto-ester vom Typ (39) gut zugänglich sind, ist diese Reaktionsfolge eine attraktive Möglichkeit zur Synthese von 5,10- oder 13,14-Diaza-steroiden. Diese beiden Verbindungsgruppen wurden in unserem Laboratorium hergestellt.

Ausgangsstoff für das 13,14-Diaza-steroid (44) war 6-Methoxy- $\beta$ -tetralon (42), das sich über sein „Pyrrolidinenamin“ bequem mit Äthylbromacetat in  $\alpha$ -Stellung zum  $\gamma$ -Keto-ester (43) monoalkylieren ließ. Die Umsetzung von Verbindung (43) mit Perhydropyridazin in siedendem Xylol führte zum 13,14-Diaza-D-homo-steroid (44)<sup>[48]</sup>.



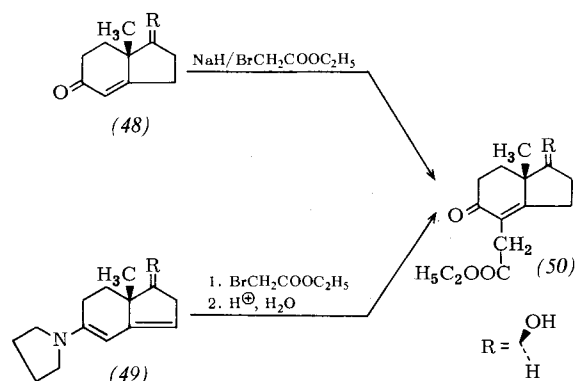
Als leicht abgewandelte Hydrazinkondensation ist die Synthese des 15,17-Dioxo-13,14-diaza-steroids (47)<sup>[48]</sup> anzusehen; das tricyclische Hydrazin (46) wird durch Reak-



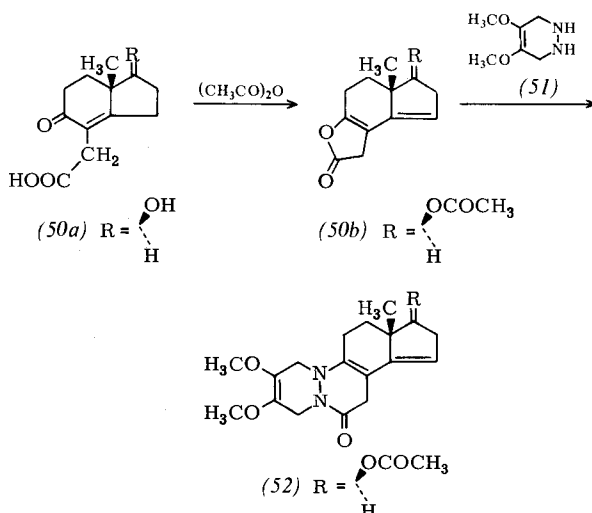
[\*] Dieser Verlauf konnte durch Isolierung des intermediären Amids, welches sehr rasch cyclisiert, bewiesen werden.

tion von Verbindung (43) mit Hydrazin-hydrat und anschließende Reduktion von Verbindung (45) hergestellt. Die Struktur von Verbindung (47) konnte durch IR-, NMR- und hochaufgelöste Massenspektren bewiesen werden.

Um die vicinalen Stickstoff-Atome zwischen den Ringen A und B einzubauen (Positionen 5 und 10), ist es notwendig, von einem mit funktionellen Gruppen substituierten Tetrahydropyridazin und einem  $\gamma$ -Keto-ester auszugehen, der die vorgebildeten Ringe C und D enthält.



Das Zwischenprodukt (50) wurde durch Alkylierung des bicyclischen Ketons (48) unter dem Einfluß von Basen oder noch besser über das Enamin (49) erhalten.

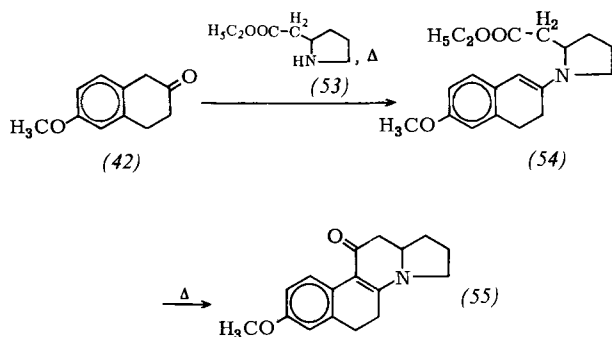


Beim Erhitzen der  $\gamma$ -Keto-säure (50a) mit Acetanhydrid bildete sich das Lacton (50b), das durch Kondensation mit 4,5-Dimethoxy-1,2,3,6-tetrahydropyridazin (51) das 5,10-Diaza-steroid (52)<sup>[49, 50]</sup> ergab.

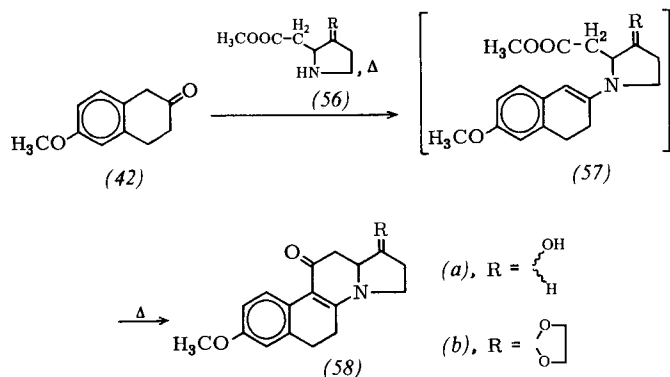
## 2.3. Darstellung durch intramolekulare Cyclisierung von Enamin-estern

Die dritte Methode zur Darstellung von Aza-steroiden, speziell von 14-Aza-steroiden, bedient sich der intramolekularen Cyclisierung von Enamin-estern, die sich von  $\beta$ -Tetralon und substituierten Pyrrolidinen ableiten.

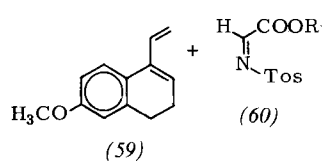
Das Prinzip dieser Reaktion sei anhand der Cyclisierung gezeigt, die beim Erhitzen von 6-Methoxy- $\beta$ -tetralon (42)



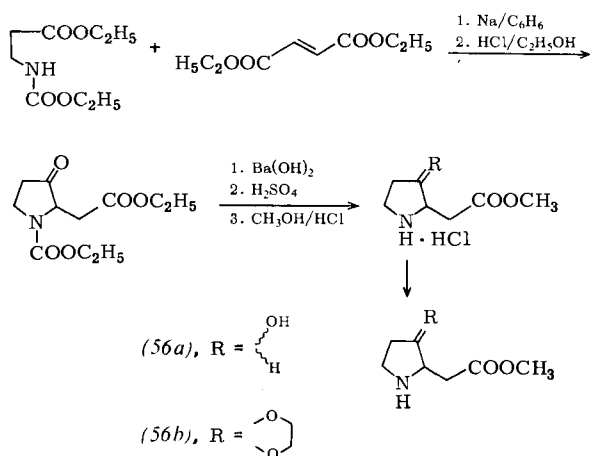
mit Äthyl-pyrrolidyl-2-acetat (53) abläuft. Der intermediär gebildete Enamin-ester (54) cyclisiert beim Erhitzen in Glykol rasch zum 11-Oxo-14-aza-steroid (55) [51].



Steroide mit Substituenten an C-17, z. B. die 11-Oxo-14-aza-steroide (58a) und (58b), ließen sich durch Umsetzung der  $\beta$ -Tetralon-Verbindungen (42) mit den Estern



(56a) bzw. (56b) erhalten. Die Ester werden nach Schema 3 hergestellt [52].

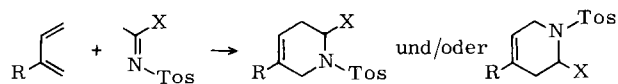


Schema 3

### 3. Aufbau der heterocyclischen Komponente des Steroidkerns durch spezielle Schritte

#### 3.1. Darstellung durch Diels-Alder-Ringschluß

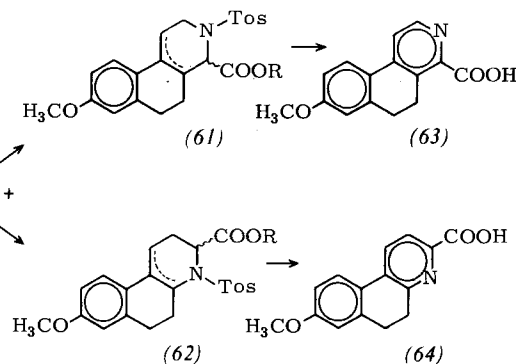
Der Diels-Alder-Ringschluß bietet ein allgemeines Konzept für die Darstellung heterocyclischer Verbindungen, das in vielfältiger Weise auf die Steroidsynthese übertragen werden kann. Wir interessieren uns besonders für die Reaktion von Dienen mit Iminen (Schema 4).



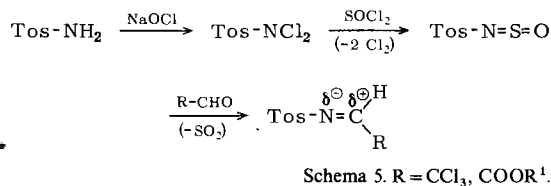
Schema 4. X =  $\text{CCl}_3$ , COOR<sup>1</sup>.

Wie bekannt, lassen sich Imine im allgemeinen nicht in Cycloadditionen einsetzen. Einige grundlegende Arbeiten von Kresze et al. [53] deuteten jedoch darauf hin, daß Imine, die bestimmte strukturelle Voraussetzungen erfüllen, konzertierte Additionen eingehen können. Zum Beispiel aktivieren elektronenanziehende Substituenten wie Trihalogenmethyl-, Alkoxycarbonyl- oder Sulfonylgruppen ein Imin so stark, daß es in einer Diels-Alder-Umsetzung reagieren kann.

Die Schwierigkeiten, die sich bei der Darstellung dieser hochreaktiven Imine ergaben, konnten durch einen speziellen Syntheseweg umgangen werden, die das Arbeiten im großen Maßstab ermöglichte (Schema 5).



Von besonderem Interesse bei diesem Typ der Diels-Alder-Reaktion sind die elektronischen und sterischen Verhältnisse [54], die für die Richtung der Addition verantwortlich



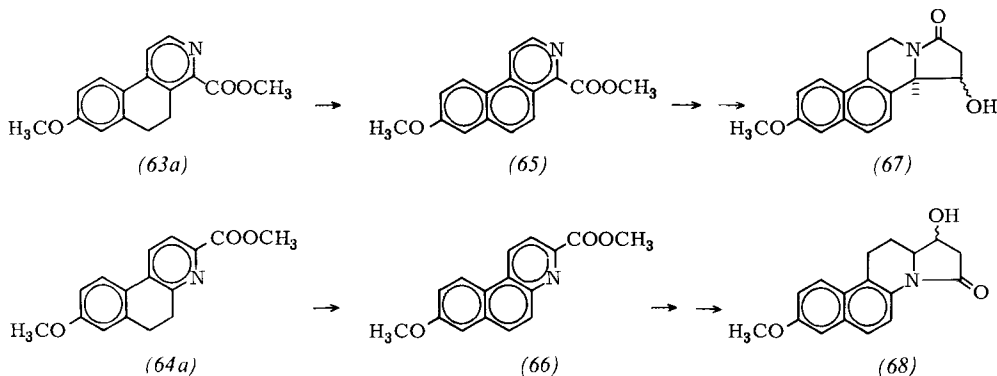
Schema 5. R =  $\text{CCl}_3$ , COOR<sup>1</sup>.

sind. Wir haben zahlreiche Untersuchungen ausgeführt, um grundlegende Informationen über die Reaktivität von Diensystemen und die Richtung zu erhalten, in der sich Imine addieren. In diesem Zusammenhang soll aber nur

[\*] Über eine Versuchsreihe zur Addition einfacher Diene werden wir gesondert berichten [54].

erwähnt werden, was für die Synthese von Azo-steroiden wichtig ist.

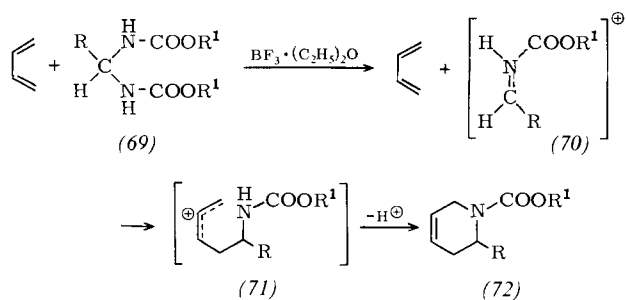
Bei der Umsetzung des Iminoesters (60) mit dem Dien (59) wird ein nur mühsam zu trennendes Gemisch der isomeren Addukte (61) und (62) erhalten; aus diesen Verbindungen entstanden durch alkalische Hydrolyse die Dihydrobenzochinolin-carbonsäuren (63) bzw. (64), die sich durch fraktionierende Kristallisation rasch trennen ließen.



Die Methylester dieser Säuren, (63a) bzw. (64a), wurden zu den Benzochinolin-Verbindungen (65) bzw. (66) dehydriert, die dann durch Standardumsetzungen in die 13-Aza- bzw. 14-Aza-equilenin-Verbindungen (67) bzw. (68) überführt wurden<sup>[55, 56]</sup>.

### 3.2. Darstellung durch Pseudo-Diels-Alder-Reaktion (Urethan-Weg)

Eine weitere Synthese beruht auf einer Reaktion, die formal einer Diels-Alder-Cycloaddition ähnelt, reaktionsmechanistisch aber zu einer anderen Gruppe gehört<sup>[57]</sup>. Man könnte diese Umsetzung Pseudo-Diels-Alder-Reaktion nennen; sie verläuft wie in Schema 6 angegeben.

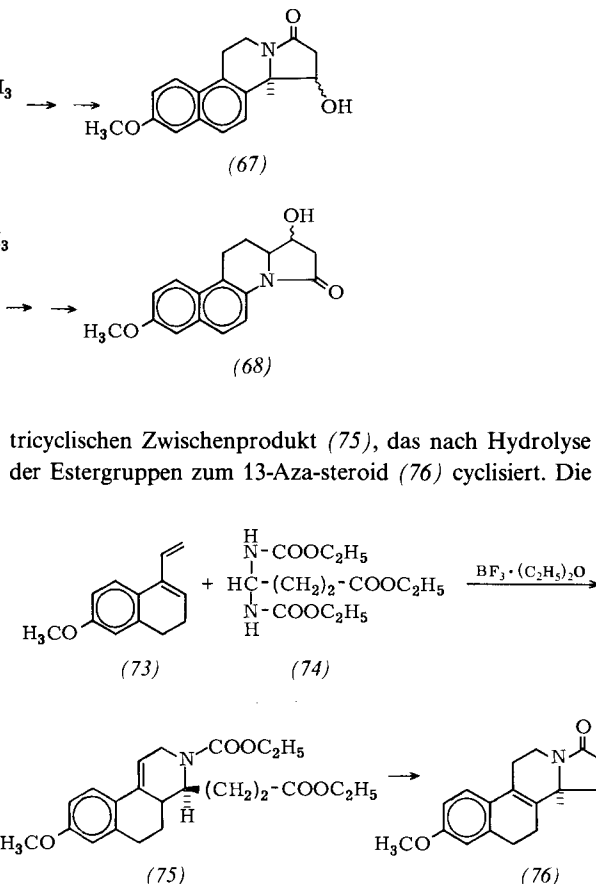


Schema 6

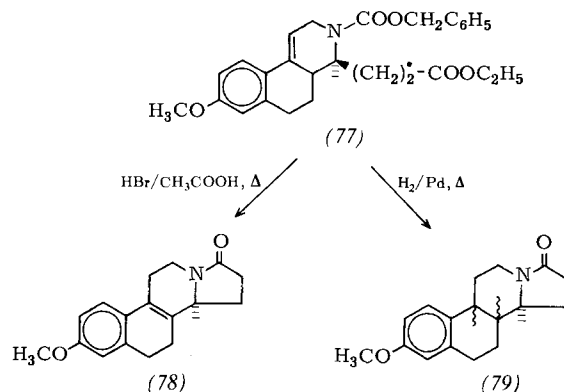
Unter dem Einfluß von Bortrifluorid-Äther reagiert ein Dien mit einem Dicarbat (69) zu einem Tetrahydropyridin-Derivat (72). Diese Addition verläuft höchstwahrscheinlich wie folgt: Nach Bildung eines Carbonium-Ions (70) entsteht ein Additionskomplex (71), der dann den Ring zum Heterocyclus (72) schließt. Faktoren, die diese Reaktion begünstigen, sind unter anderem die Stabilität des Ions (70), die Anwesenheit stabilisierender Gruppen R, und insbesondere die Starrheit des Diens. Die zuletzt genannte Eigenschaft spiegelt offensichtlich einen günstigen Entropiefaktor wider, der für die glatte Cyclisierung des intermediären Ions (71) notwendig ist. Diese

Annahme konnte durch umfangreiche Reaktionsreihen mit den verschiedensten Diensystemen experimentell bewiesen werden<sup>[58]</sup>.

Der spezielle Vorteil dieser Methode liegt in der freien Wahl des Substituenten R. Die Synthese läßt sich durch Verwendung einer Gruppe, die den Ring D des Steroidmoleküls vorgebildet enthält, besonders günstig gestalten. Das Dien (73) reagiert mit dem Dicarbat (74) zum

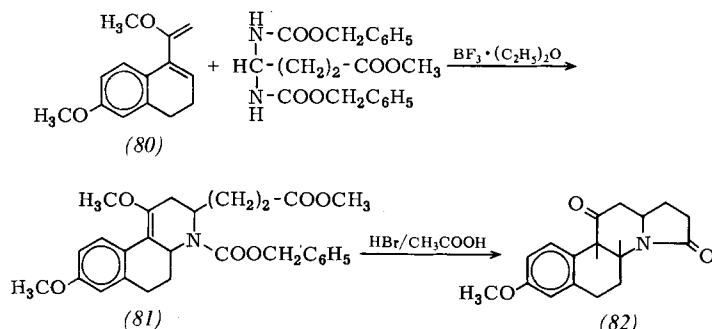


Ausbeute beim letzten Reaktionsschritt, der Cyclisierung, ist jedoch sehr niedrig.



Die Ausbeute bei diesem Schritt ließ sich durch Ersatz der Äthylurethan-Gruppierung in (75) durch die Benzylurethan-Gruppierung beträchtlich steigern. Das (75) entsprechende kristalline Addukt (77) wurde auf dem gleichen Weg wie (75) dargestellt und mit Bromwasserstoff/Eisessig oder durch Hydrieren über Palladium-Kohle in die 13-Aza-steroid (78) bzw. (79) überführt<sup>[59]</sup>.

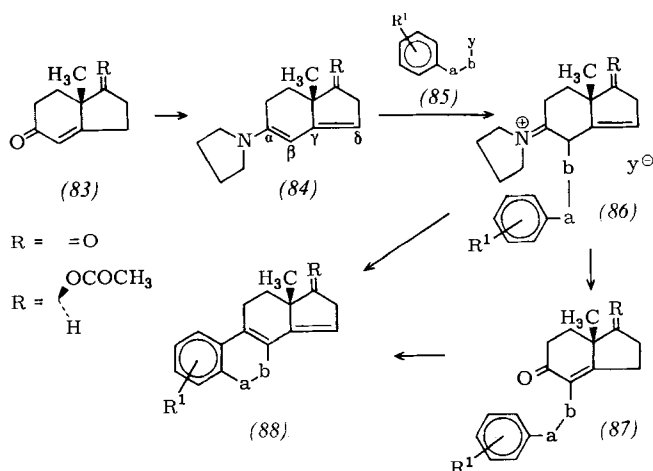
Diese Methode wurde außerdem auch zur Synthese von 11-Oxo-14-aza-steroiden angewendet; hier diente das Dien (80) als Ausgangsstoff. Wegen der Polarisierung des Diensystems bildete sich wie erwartet vorwiegend das 14-



Aza-Isomere (81). Die säurekatalysierte Spaltung der Benzyloxycarbonylgruppe führte zum 14-Aza-steroid (82)<sup>[60]</sup>.

### 3.3. Darstellung durch Kondensationsreaktionen mit Dienaminen

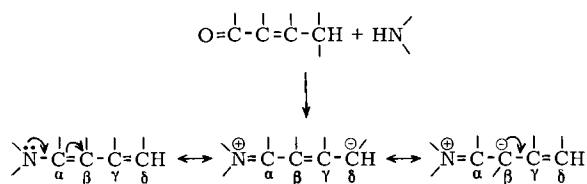
Das Prinzip dieser Methode läßt sich folgendermaßen skizzieren: Ein Dienamin (84) des leicht zugänglichen bicyclischen,  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons (83), das schließlich Ring C und D ergibt, wird über das  $\beta$ -C-Atom an eine aromatische Verbindung mit funktionellen Gruppen, z. B. (85), gebunden. Durch Hydrolyse des intermediären Immonium-Salzes (86) wird die Carbonylgruppe wieder frei, an der der aromatische Ring unter Bildung eines weiteren Ringes angeheftet wird; insgesamt führt die Reaktion zum Steroidskelett (88). Es ist anzunehmen, daß das Zwischenprodukt (86) auch direkt cyclisieren kann.



Damit die Reaktion nach dem genannten Schema verläuft, müssen mehrere Anforderungen erfüllt sein: 1. Der elektrophile Angriff auf das Enamin muß an der  $\beta$ -Stellung (und nicht an der  $\delta$ -Stellung) stattfinden, 2. y muß eine gute Abgangsgruppe sein, 3. der aromatische Ring muß so weit aktiviert sein, daß ein elektrophiler Angriff des Carbonyl-C-Atoms in Gegenwart saurer Reagentien zustande kommt.

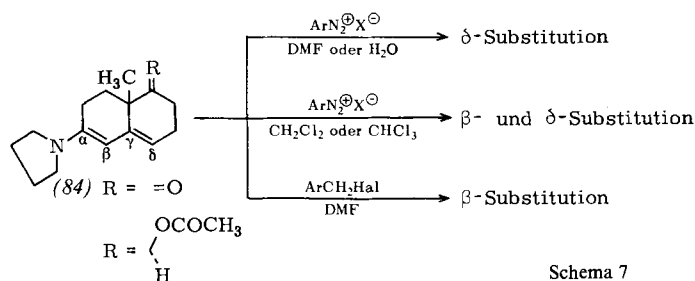
Ein Dienaminsystem hat prinzipiell drei nucleophile Zentren – das Stickstoff-Atom und die  $\beta$ - und  $\delta$ -Kohlenstoff-

Atome. Diese verdanken ihren nucleophilen Charakter der Wechselwirkung des freien Elektronenpaares am Stickstoff und der  $\pi$ -Elektronen der Doppelbindung.



Der Vergleich der Dienamine mit Dienyläthern<sup>[61]</sup> und die Auswertung der NMR-Spektren cyclischer Dienamine legen nahe, daß das  $\beta$ -C-Atom eine höhere Elektronendichte als das  $\delta$ -C-Atom hat. Diese Annahme wurde durch HMO-Berechnungen<sup>[62]</sup> der Elektronendichte entlang des Dienaminsystems erhärtet: N: +0.1053;  $\alpha$ -C: +0.0754;  $\beta$ -C: -0.1258;  $\gamma$ -C: +0.0080;  $\delta$ -C: -0.0629.

Interessante Einblicke in die elektrophilen Eigenschaften der Dienamine ermöglichen die Reaktionen von Verbindungen wie (84), die in Schema 7 zusammengestellt sind.



Schema 7

Das Substitutionsschema des Dienaminsystems läßt sich wie folgt deuten: Die  $\beta$ -Substitution ist als nucleophiler Angriff ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) des Atoms mit der höheren Ladungsdichte anzusehen; bei dieser Reaktion muß im Übergangszustand eine Bindung gespalten werden<sup>[\*]</sup>. Wenn dagegen ein elektrophiles Ion, z. B. ein Diazonium-Ion in polaren Lösungsmitteln, beteiligt ist, bildet sich der Übergangszustand durch eine Art Addition ("clipping-on") und ähnelt bereits dem Endprodukt; folglich kann die Struktur des Übergangszustandes durch die thermodynamische Stabilität des Produktes bedingt sein. Unter diesem Aspekt ist die Entstehung des konjugierten Immonium-Salzes, d. h. des Produktes der  $\delta$ -Substitution, bevorzugt<sup>[\*\*]</sup>. In Methylenchlorid oder Chloroform reagiert das Diazonium-Salz gleichzeitig nach beiden Mechanismen (Schema 8).

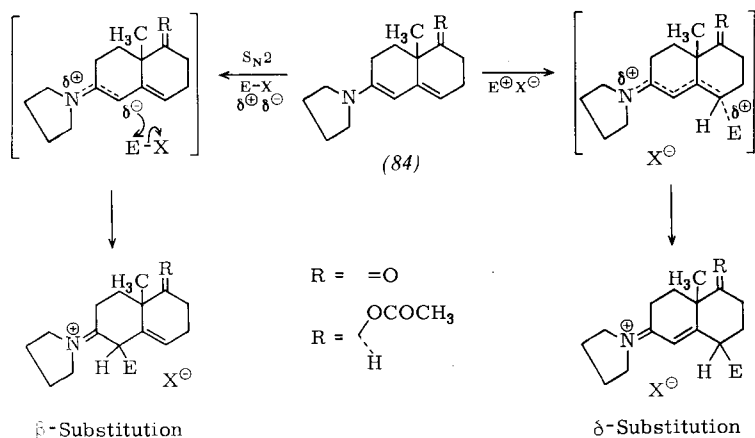
Die Produkte der Umsetzung des Diazonium-Salzes mit dem Dienamin in Methylenchlorid oder Chloroform bei  $-70^\circ\text{C}$  wurden als die erwarteten  $\beta$ - und  $\delta$ -Hydrazone (89) bzw. (90) sowie, was von größerem Interesse war, als Azo-enamin (91) und als 6,7-Diaza-steroid (92) identifiziert<sup>[63]</sup>.

[\*] Wir haben bisher noch keinen Beweis für einen primären Angriff auf das Stickstoff-Atom mit anschließender  $\text{N} \rightarrow \text{C}$ -Wanderung. Dieses Problem und damit zusammenhängende Fragen zum Mechanismus werden zur Zeit untersucht.

[\*\*] Wir sind uns bewußt, daß auch andere Erklärungen für die  $\delta$ -Substitution möglich sind. Um sicher zu gehen, wird derzeit der Einfluß von Lösungsmitteln und Substituenten studiert.

Die Vielzahl der  $\beta$ -Substitutionsprodukte ist darauf zurückzuführen, daß dem primär gebildeten Immonium-Ion

monium-Funktion (Weg b) unter anschließender Abspaltung von Pyrrolidin vom Zwischenprodukt (95) erklären.



Schema 8

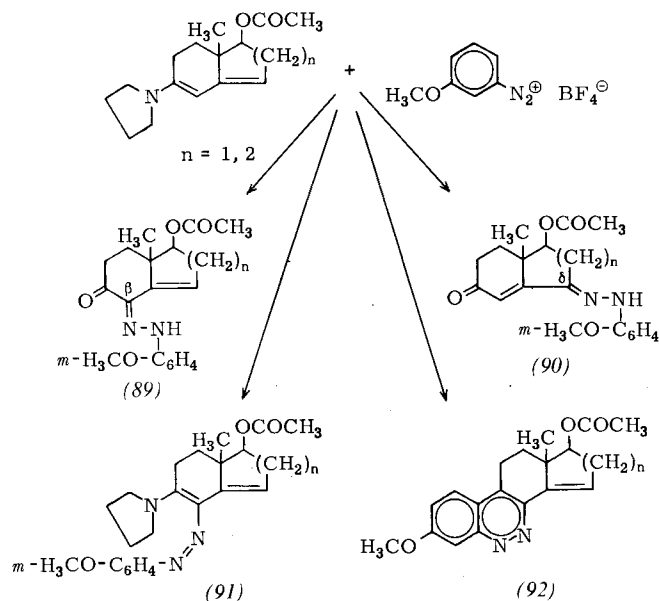
(93) mehrere Reaktionsmöglichkeiten offenstehen. Der Verlust eines Protons (Weg a) führt zum Azo-enamin (91), die Hydrolyse (Weg c) ergibt dagegen das in seiner tauto-

Diese Vorstellungen werden durch die Tatsache gestützt, daß sowohl das Azo-enamin (96) [vgl. (91)] beim Erhitzen in Trifluoressigsäure als auch das Immonium-perchlorat (97) beim Erhitzen in Äthanol das Steroid (98) [vgl. (92)] in hoher Ausbeute bilden.

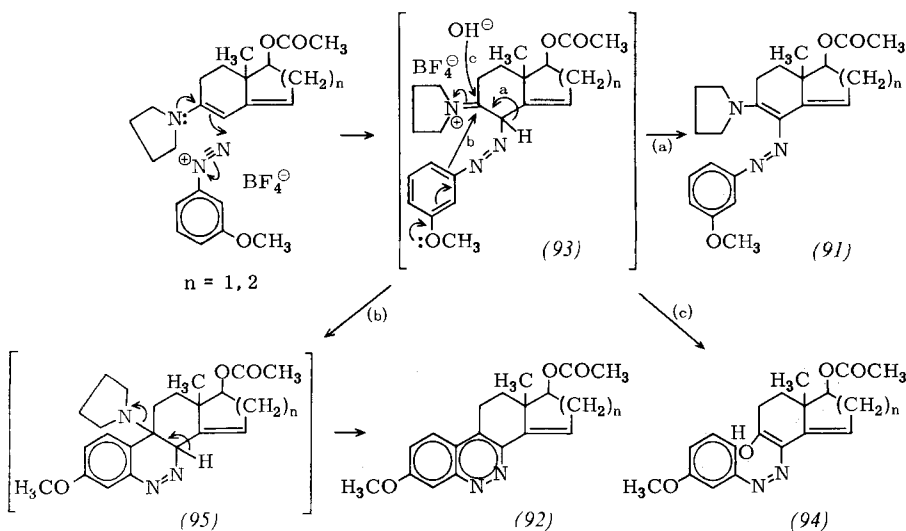
Der Versuch, das  $\beta$ -substituierte Hydrazone (89) zum Steroidskelett zu cyclisieren, war nicht erfolgreich. In saurer Lösung entstand stattdessen das Chinolin-Derivat (99).

Weiterhin wurde versucht, das Steroid (98) in die 6,7-Diaza-Analoga östrogenen Hormone zu überführen. Durch katalytische Reduktion über Palladium-Kohle werden die 14,15-Doppelbindung und teilweise der Heteroring hydriert. Hierbei erhält man nur das Produkt (100). Die Konfiguration des H-Atoms an C-9 wurde nicht bestimmt; das H-Atom an C-14 befindet sich in  $\alpha$ -Stellung, wie aus der Oxidation zu Verbindung (101) geschlossen wurde, deren NMR-Spektrum die *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D beweist. Die saure Hydrolyse von (101) führt zum Alkohol (102).

Versuche, den Alkohol (102) mit  $\text{CrO}_3/\text{Pyridin}$  zum Methyläther des 6,7-Diaza-equilenins zu oxidieren, ergaben interessanterweise das 11-Ozo-Derivat (103) der gewünschten Verbindung. Die relativ leichte Oxidation an C-11 wurde auch mit anderen Oxidationsmitteln beobachtet.

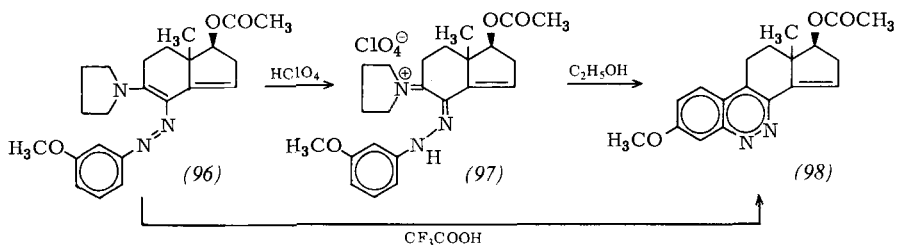


meren Form gezeichnete Hydrazone (94) [vgl. (89)]. Die Bildung des Steroidsystems (92) läßt sich durch intramolekularen, nucleophilen Angriff der Arylgruppe auf die Im-

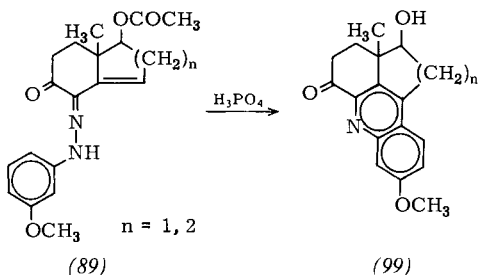


tet. Methoden zur spezifischen Oxidation der OH-Gruppe an C-17 werden zur Zeit untersucht.

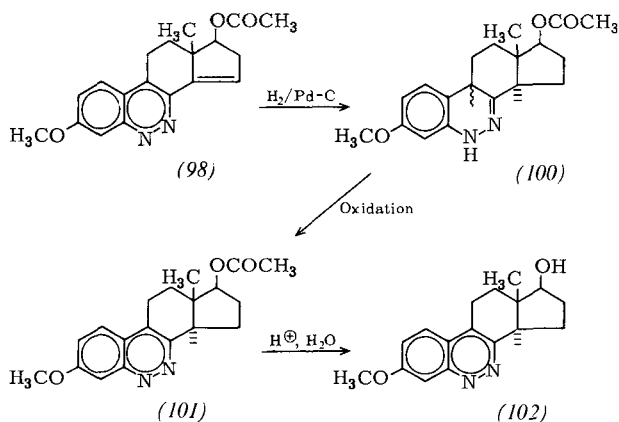
Methode in unserem Laboratorium entwickelte, erweitert das Verfahren derzeit nach mehreren Richtungen. Un-



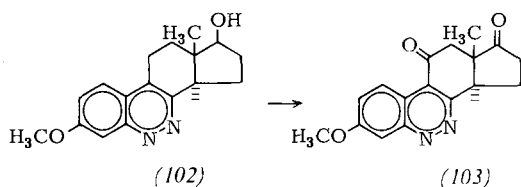
Da sich die OH-Gruppe an C-17 noch nicht selektiv oxidieren läßt, wurde eine Synthese für 17-Oxo-6,7-diaza-steroiden ausgearbeitet, die vom Hydrazon (104) ausgeht. Die katalytische Reduktion dieses Hydrazons führte ausschließlich zu (105), das mit Pyrophosphorsäure das D-Homo-6,7-diaza-equilenin-Derivat (106) (3-Methoxy-D-homo-6,7-diaza-östra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on) ergibt. Die Stereochemie des H-Atoms an C-14 in den Verbindungen (105) und (106) wurde durch Vergleich des NMR-Spektrum



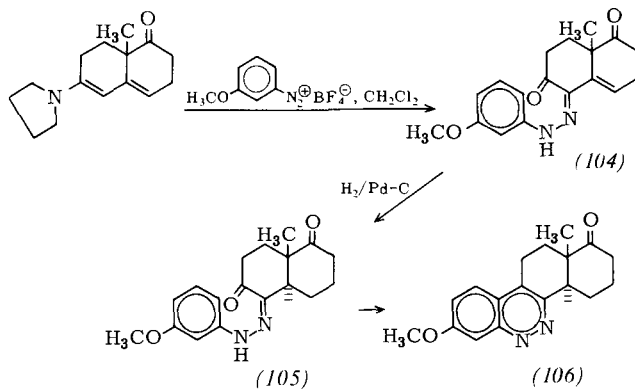
lytische Reduktion dieses Hydrazons führte ausschließlich zu (105), das mit Pyrophosphorsäure das D-Homo-6,7-diaza-equilenin-Derivat (106) (3-Methoxy-D-homo-6,7-diaza-östra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on) ergibt. Die Stereochemie des H-Atoms an C-14 in den Verbindungen (105) und (106) wurde durch Vergleich des NMR-Spektrum



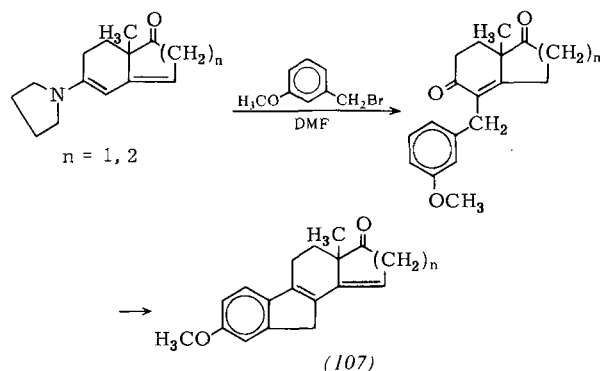
von (106) mit den Spektren der entsprechenden carbocyclischen D-Homo-equilenin- und D-Homo-14 $\beta$ -isoequilenin-Derivate gesichert<sup>[64]</sup>.



Es liegt auf der Hand, daß nach der beschriebenen allgemeinen Dienamin-Methode prinzipiell zahlreiche heterocyclische Steroide hergestellt werden können, die in Ring A und/oder B modifiziert sind. U. K. Pandit, der diese



längst gelang ihm die Darstellung des carbocyclischen B-Nor-steroidgerüsts (107)<sup>[65]</sup> (Schema 9).



Schema 9

Zum Abschluß möchte ich meinen Mitarbeitern Herrn Dr. U. K. Pandit und Herrn Dr. W. N. Speckamp, die viele der in diesem Beitrag behandelten Forschungsprobleme angeregt und erfolgreich zu Ende gebracht haben, meinen besonderen Dank sagen. Außerdem danke ich den anderen Mitgliedern unserer Gruppe, die so viel zum besprochenen Arbeitsgebiet beigetragen haben: Frau Drs. J. L. van Bruynsvort-Meray, Frau Drs. M. A. Th. Dzcubas-Sluyter, Frau K. de Jonge und den Herren Drs. M. A. Douw, Drs. H. Evers, Drs. J. C. Hubert, Drs. H. de Koning, Drs. W. M. B. Könst, Drs. G. C. Pietzsch, Dr. M. J. M. Pollmann, Dr. J. A. van Velthuysen, Dr. E. R. de Waard, Dr. J. G. Westra und Dr. W. A. Zunneheld.

Eingegangen am 3. März 1971 [A 824]

Übersetzt von Dipl.-Chem. Johanna Förster, Ludwigshafen

[1] L. Vellus, D. Bertin, L. Nedelec u. C. Plotka, C. R. Acad. Sci. Paris 255, 436 (1962).

[2] C. Plotka, R. Deradt, J. Pottier, P. Zirinis u. R. Jequier, Arch. Int. Pharmacodyn. 152, 319 (1964).

[3] R. E. Counsell, P. D. Klimstra, R. E. Ranney u. D. L. Look, J. Med. Pharm. Chem. 5, 720 (1962).

- [4] R. E. Counsell, P. D. Klimstra u. R. E. Ranney, *J. Med. Pharm. Chem.* 5, 1224 (1965).
- [5] R. E. Counsell, P. D. Klimstra, L. N. Nysted u. R. E. Ranney, *J. Med. Chem.* 8, 45 (1965).
- [6] P. D. Klimstra, R. E. Ranney u. R. E. Counsell, *J. Med. Chem.* 9, 323 (1966).
- [7] B. A. Sachs u. L. Wolfman, *Circulation* 26, 669 (1962).
- [8] J. M. Marti u. C. R. Talbert, *Circulation* 28, 763 (1963).
- [9] J. M. Marti, C. R. Talbert u. G. E. Lee, *Ann. Internal Med.* 61, 810 (1964).
- [10] B. A. Sachs u. L. Wolfman, *Arch. Internal Med.* 116, 336 (1965).
- [11] R. E. Ranney u. R. E. Counsell, *Federation Proc.* 24, 96 (1962); *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 109, 820 (1962).
- [12] R. E. Ranney, D. L. Look, W. E. Hamburger u. R. E. Counsell, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 142, 132 (1963).
- [13] R. E. Ranney u. D. L. Look, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 154, 51 (1965).
- [14] R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stomer, H. C. Neumann, R. G. Christiansen, R. L. Clarke, J. H. Ackerman, D. F. Page, J. W. Dean, W. D. Dickenson u. C. Carabateas, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 1478 (1961).
- [15] A. J. Manson, F. W. Stomer, H. C. Neumann, R. G. Christiansen, R. L. Clarke, J. H. Ackerman, D. F. Page, J. W. Dean, D. K. Philips, G. O. Poits, A. Arnold, A. L. Bleyler u. R. O. Clinton, *J. Med. Chem.* 6, 1 (1963).
- [16] M. Shimizu, G. Ohta, K. Ueno, T. Takegoshi, Y. Oshima, A. Kasahara, T. Onodera, M. Mogi u. H. Tachizawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 13, 895 (1965).
- [17] R. E. Havranck, G. Brooke Hoey u. D. H. Baeder, *J. Med. Chem.* 9, 326 (1966).
- [18] R. Pappo u. C. J. Jung, *Chem. Eng. News* 42, Nr. 16, S. 46 (1964).
- [19] R. Hirschmann, N. G. Steinberg, E. F. Schoenevaldt, W. J. Talveda u. M. Fischler, *J. Med. Chem.* 7, 355 (1964).
- [20] S. N. Ananchenko u. I. V. Torgov, *Tetrahedron Lett.* 1963, 1553.
- [21] H. O. Huisman, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, 13.
- [22] W. N. Speckamp, U. K. Pandit u. H. O. Huisman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 82, 39 (1963).
- [23] H. O. Huisman, W. N. Speckamp u. U. K. Pandit, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 82, 898 (1963).
- [24] H. O. Huisman, W. N. Speckamp, H. de Koning u. U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* 1964, 1275.
- [25] W. N. Speckamp, Dissertation, Universität Amsterdam 1964.
- [26] W. N. Speckamp, U. K. Pandit u. H. O. Huisman, *Tetrahedron Lett.* 1964, 3279.
- [27] U. K. Pandit, W. N. Speckamp u. H. O. Huisman, *Tetrahedron* 21, 1767 (1965).
- [28] W. N. Speckamp, H. de Koning, U. K. Pandit u. H. O. Huisman, *Tetrahedron* 21, 2517 (1965).
- [29] J. A. van Velthuysen, Dissertation, Universität Amsterdam 1965.
- [30] J. A. van Velthuysen, M. A. Douw, W. N. Speckamp, U. K. Pandit u. H. O. Huisman, *Tetrahedron Lett.* 1966, 3081.
- [31] W. N. Speckamp, J. A. van Velthuysen, U. K. Pandit u. H. O. Huisman, *Tetrahedron* 24, 5881 (1968).
- [32] W. N. Speckamp, J. A. van Velthuysen, M. A. Douw, U. K. Pandit u. H. O. Huisman, *Tetrahedron* 24, 5893 (1968).
- [33] M. A. Th. Sluyter, U. K. Pandit, W. N. Speckamp u. H. O. Huisman, *Tetrahedron Lett.* 1966, 87.
- [34] M. A. Th. Sluyter, Dissertation, Universität Amsterdam 1969.
- [35] G. Lehmann, H. Wehlan u. G. Hilgetag, *Tetrahedron Lett.* 1967, 123.
- [36] J. G. Westra, W. N. Speckamp, U. K. Pandit u. H. O. Huisman, *Tetrahedron Lett.* 1966, 2781.
- [37] J. G. Westra, Dissertation, Universität Amsterdam 1969.
- [38] J. L. van Bruynsvort-Meray, J. G. Westra, W. M. B. Könst, W. N. Speckamp u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [39] W. M. B. Könst, W. N. Speckamp u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [40] H. Smith, *Brit. Pat.* 1069844 (1964); *Chem. Abstr.* 68, 114.835 k (1968).
- [41] H. Smith, *Chem. Abstr.* 68, 114.835 k (1968).
- [42] J. C. Hubert, W. N. Speckamp u. H. O. Huisman, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1553.
- [43] J. C. Hubert, geplante Dissertation, Universität Amsterdam.
- [44] J. C. Hubert, W. N. Speckamp u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [45] J. C. Hubert, W. N. Speckamp u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [46] E. R. de Waard, Dissertation, Universität Amsterdam 1967.
- [47] E. R. de Waard, R. Neeter, U. K. Pandit u. H. O. Huisman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 87, 572 (1968).
- [48] U. K. Pandit, K. de Jonge u. H. O. Huisman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 88, 149 (1969).
- [49] H. Evers, geplante Dissertation, Universität Amsterdam.
- [50] H. Evers, U. K. Pandit u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [51] U. K. Pandit, K. de Jonge u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [52] U. K. Pandit, K. de Jonge u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [53] R. Albrecht u. G. Kresze, *Chem. Ber.* 98, 1431 (1965).
- [54] W. N. Speckamp, R. P. Loven, G. C. Pietzsch, W. A. Zunnebild u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [55] W. A. Zunnebild, Dissertation, Universität Amsterdam 1969.
- [56] W. A. Zunnebild, W. N. Speckamp u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [57] C. K. Wilkins, *Tetrahedron Lett.* 1965, 4817.
- [58] W. N. Speckamp, G. C. Pietzsch u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [59] W. N. Speckamp, A. J. de Gee u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [60] W. N. Speckamp, R. J. P. Barends u. H. O. Huisman, noch unveröffentlicht.
- [61] N. A. J. Rogers u. A. Sattar, *Tetrahedron Lett.* 1965, 1471.
- [62] Die HMO-Berechnungen verdanken wir Herrn Dr. J. W. Verhoeven aus unserem Laboratorium.
- [63] U. K. Pandit, M. J. M. Pollmann u. H. O. Huisman, *Chem. Commun.* 1969, 527.
- [64] Wir danken Herrn Prof. I. V. Torgov vom Institut für Naturstoffchemie, Akademie der Wissenschaften der UdSSR, Moskau, für die NMR-Spektren von D-Homo-equisilenin- und D-Homo-14 $\beta$ -isoequisilenin-methyläther.
- [65] U. K. Pandit, K. de Jonge, K. Erhart u. H. O. Huisman, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1207.