

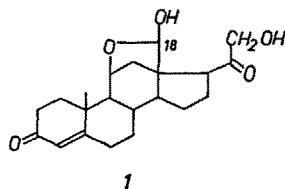
Neuartige Umwandlungen bei den Steroiden¹

Von K. SCHAFFNER, D. ARIGONI und O. JEGER²

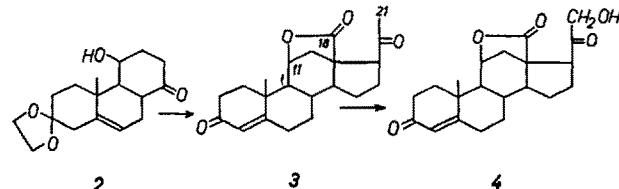
1. Einleitung

Die chemische Erforschung der lebenswichtigen Nebennierenrinden-Hormone hatte in den letzten Jahren zwei Wege eingeschlagen: einerseits versuchte man, durch Synthese neuer, nicht genuiner Derivate und Homologe zu Verbindungen zu gelangen, die eine im Vergleich zu den natürlichen stark vergrösserte und spezifischere Wirkung besitzen könnten. Auf die sehr stürmische Entwicklung auf diesem Gebiet soll hier nicht eingegangen werden. Anderseits versuchte man,

dem racemischen, von SARETT beschriebenen Keton **2** wurde die Verbindung **3**⁷ synthetisiert, die nach Hydroxylierung der Methylgruppe C-21 und reduktiver Umwandlung der C-18 → C-11-Lacton-Gruppierung racemisches Aldosteron lieferte. Ausserdem wurde gefunden, dass bei der mikrobiologischen Hydroxylierung der Stellung 21 nur die Hälfte des Racemates **3** stereospezifisch umgesetzt wurde und das Produkt **4** in der optisch reinen *nat.*-Form anfiel. Damit war auch eine Totalsynthese von natürlichem Aldosteron erschlossen worden⁸.



1



2

3

4

aus den sogenannten amorphen Fraktionen der Nebennierenrinden-Extrakte mittels verfeinerter Isolations-technik neue Inhaltstoffe zu finden. Diese Arbeiten führten 1953 zur Isolierung des *nat.*-Aldosterons (**1**)³, dessen Konstitution von REICHSTEIN und WETTSTEIN⁴ aufgeklärt wurde. Der wesentliche Unterschied gegenüber den bisher bekannten Hormonverbindungen besteht darin, dass im Fall des Aldosterons die Methylgruppe C-18 des Steroidgerüstes Träger einer Sauerstoff-Funktion ist. Dieses Merkmal bildete ausser der Tatsache, dass Aldosteron in nur sehr geringen Mengen aus den tierischen Geweben isoliert werden kann, einen zusätzlichen Anreiz zum Versuch, die Verbindung auf geeigneten synthetischen Wegen zugänglich zu machen.

In die Bewältigung dieser komplexen Aufgabenstellung teilten sich anfänglich die Arbeitsgruppen der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, der Anstalt für organische Chemie der Universität Basel, der N. V. Organon, Oss, und des organisch-chemischen Laboratoriums der ETH, Zürich. In der Folge gelang es in den Jahren 1955–1956 der CIBA-Gruppe, *rac.*-Aldosteron⁵ und schliesslich auch das optisch reine *nat.*-Aldosteron⁶ auf totalsynthetischem Weg herzustellen. Ausgehend von

¹ Erweiterte Fassung eines am 6. 5. 59 in der Zürcher Chemischen Gesellschaft sowie am 11. 6. 59 in der CIBA AG., Basel, vom Seniorautor gehaltene Vortrages.

² Organ.-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

³ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. VON EUW und T. REICHSTEIN, Exper. **9**, 333 (1953). – S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. VON EUW, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta **37**, 1163 (1954). – Vgl. ferner V. R. MATTOX, H. L. MASON, A. ALBERT und C. F. CODE, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4869 (1953). – V. R. MATTOX und H. L. MASON, J. biol. Chem. **223**, 215 (1956). – R. E. HARMAN, E. A. HAM, J. J. DE YOUNG, N. G. BRINK und L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5035 (1954).

⁴ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. VON EUW, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN, Exper. **10**, 132 (1954); Helv. chim. Acta **37**, 1200 (1954). – Vgl. ferner E. A. HAM, R. E. HARMAN, N. G. BRINK und L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1637 (1955).

⁵ J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER und A. WETTSTEIN, Exper. **11**, 365 (1955). – J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta **40**, 1034, 1438, 2291 (1957).

⁶ E. VISCHER, J. SCHMIDLIN und A. WETTSTEIN, Exper. **12**, 50 (1956).

⁷ Bei racemischen Produkten werden im folgenden der Einfachheit halber lediglich die Formelbilder der *nat.*-Enantiomeren wiedergegeben.

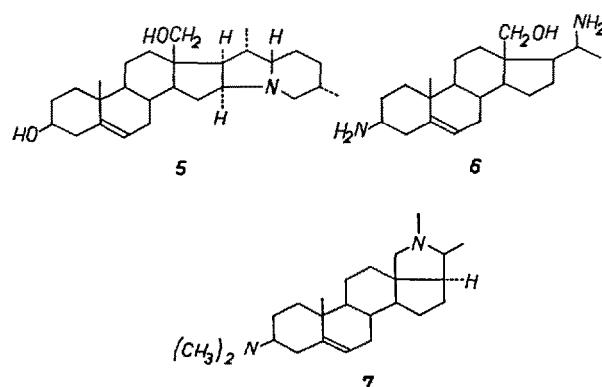
⁸ *nat.*-Corticosteron-18-säure-lacton-(18 → 11) (**4**) war schon früher durch Oxydation von *nat.*-Aldosteron hergestellt und wieder in letzteres zurückgeführt worden; vgl. J. VON EUW, R. NEHER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta **38**, 1423 (1955).

In zwei weiteren Fällen, ebenfalls vom tricyclischen Keton **2** ausgehend, verwirklichten kurz darauf LARDON, SCHINDLER und REICHSTEIN⁹ sowie die ORGANON-Gruppe¹⁰ modifizierte Synthesen des *rac.*-Lactons **4**. HEUSLER, WIELAND und WETTSTEIN¹¹ führten ferner im Rahmen desselben totalsynthetischen Konzepts noch wesentliche Verbesserungen und Vereinfachungen ein. Schliesslich wurde von JOHNSON *et al.*¹² eine von den bereits besprochenen Varianten grundsätzlich verschiedene Totalsynthese von *rac.*-Aldosteron erschlossen, der ein Perhydrochrysene-Derivat als Ausgangs-Substanz diente.

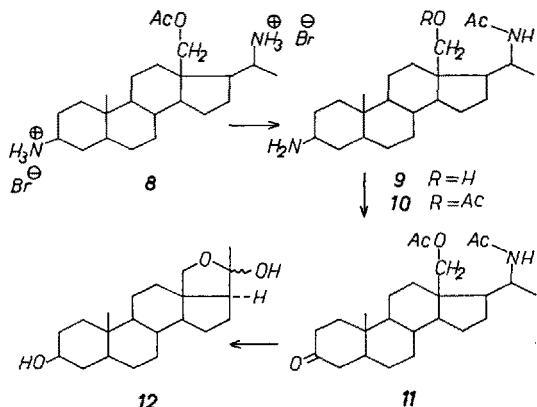
2. Gewinnung von 18-Hydroxy-progesteron aus Holarrhena-Alkaloiden und weitere Syntheseversuche

Da für die unnatürliche Form des Aldosterons wie auch für die unnatürlichen Antipoden aller andern synthetisch bereiteten Steroide bis anhin noch keine Verwendung gefunden wurde, schien es von vornherein wünschenswert, die sehr umfangreichen Arbeiten einer Totalsynthese zu vermeiden und statt dessen die Darstellung von *nat.*-Aldosteron auf partialsynthetischem Weg aus leicht zugänglichen Natur-

LÄBLER und ŠORM¹⁴ gingen zu diesem Zweck vom Dihydrobromid des 5,6-Dihydro-holarrhims aus, dessen Acetylierung zum Mono-O-acetyl-dihydrobromid **8** führte. Da beim Versuch, aus **8** die freie Base zu isolieren, die O-Acetylgruppe zum benachbarten Stickstoff wanderte (**9**), wurde es notwendig, die zur Darstellung des $3\beta,18$ -Dihydroxy-20-keto- 5α -pregnans (**12**) erforderliche Umwandlung der beiden Stickstoff- in Sauerstoff-Funktionen in getrennten Schritten vorzunehmen. Das durch partielle Acetylierung von **9** erhaltene $18,20$ -Di-O,N-acetyl-Derivat **10** wurde nach der von RUSCHIG¹⁵ entwickelten Methode in das Ring-A-Keton **11** übergeführt. Nach der Reduktion dieses Zwischenproduktes **11** zum 3β -Alkohol und der hydrolytischen Entfernung der Acetatgruppen lieferte eine zweite RUSCHIG-Reaktion das $3\beta,18$ -Dihydroxy-20-keto- 5α -pregnan, welches nach den IR-spektroskopischen Befunden in Form des ($18 \rightarrow 20$)-Halbacetals **12** vorliegt. Indem dieselben Autoren Holarrhimin (**6**) als Ausgangsmaterial für eine im wesentlichen analogen Reaktionsfolge verwendeten¹⁶, gelang es ihnen, $3\beta,18$ -Dihydroxy-20-keto- 4β -pregnen (**13**) herzustellen. Das daraus zugängliche 20-Methoxy-Derivat **14** erleichterte die selektive Oxydation des Hydroxyls in Stellung 3. Anschliessende saure Hydrolyse führte zu 18-Hydroxy-progesteron, das ebenfalls in Form eines ($18 \rightarrow 20$)-Halbacetals (**15**) vorliegt.



stoffen zu ermöglichen. Solche Naturstoffe liegen in den Steroidalkaloiden Isorubijervin (**5**), Holarrhimin (**6**) und Conessin (**7**) vor, die in Stellung 18 bereits mit einem Heteroatom substituiert sind. Es war daher naheliegend, dass verschiedene Arbeitsgruppen Versuche unternahmen, diese Naturprodukte durch geeignete Abbaureaktionen in Steroidverbindungen des gewünschten Typus umzuwandeln. Entsprechende Arbeiten an Isorubijervin (**5**) zeigten bisher noch keine brauchbaren Resultate¹³. Hingegen konnten sowohl das Holarrhimin (**6**) als auch das Conessin (**7**) mittels verschiedener Reaktionsfolgen in stickstoffreie 18-Hydroxy-Steroide umgewandelt werden.



⁹ A. LARDON, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta **40**, 666 (1957).

¹⁰ S.A. SZPILFOGEL, W.J. VAN DER BURG, C.M. SIEGMANN und D.A. VAN DORP, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **75**, 1043 (1956); **77**, 157 (1958).—W.J. VAN DER BURG, D.A. VAN DORP, O. SCHINDLER, C.M. SIEGMANN und S.A. SZPILFOGEL, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **77**, 171 (1958).

¹¹ K. HEUSLER, P. WIELAND und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta **42**, 1586 (1959).

¹² W.S. JOHNSON, J.C. COLLINS, R. PAPPO und M.B. RUBIN, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2585 (1958).

¹³ Unveröffentlichte Versuche in unserem Laboratorium, an denen sich seit 1954 die Herren P. BUCHSCHACHER, G. CAIENELLI, F. GREUTER, J. KALVODA, B. KAMBER, F. KAPLAN, J. KELLER und E.C. UTZINGER beteiligt haben.

¹⁴ L. LÄBLER und F. ŠORM, Chem. & Ind. **1958**, 1661.

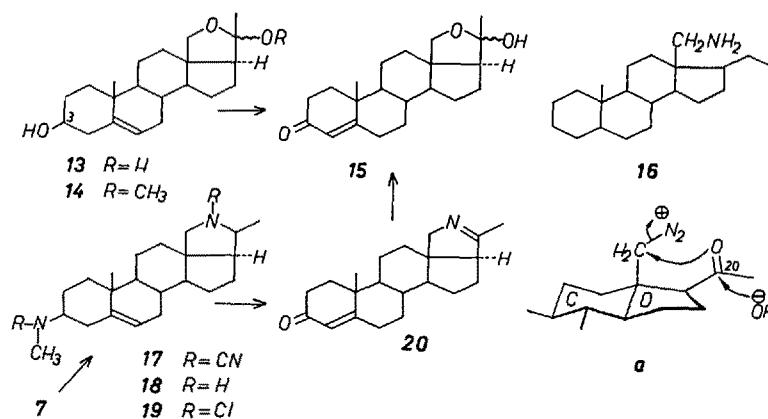
¹⁵ H. RUSCHIG, W. FRITSCH, J. SCHMIDT-THOMÉ und W. HAEDER, Ber. dtsch. chem. Ges. **88**, 883 (1955).

¹⁶ L. LÄBLER und F. ŠORM, Chem. & Ind. **1959**, 598.

Die Überführung des Conessins (7) in 18-oxygenierte Steroide bot wesentlich grössere Schwierigkeiten. Während HAWORTH *et al.*¹⁷ vergeblich versucht hatten, durch Einwirkung von salpetriger Säure auf das durch mehrstufigen Abbau des Alkaloids zugängliche 18-Amino-5 α -pregnan (16) die 18-Hydroxy-Verbindung zu erhalten, gelang es McNIVEN¹⁸ erstmals, mittels der Sommelet-Reaktion¹⁹, die als Teil eines Neopentylsystems vorliegende Aminomethyl-Gruppe von 16 in die entsprechende 18-Formyl- und 18-Hydroxymethyl-Gruppierung umzuwandeln.

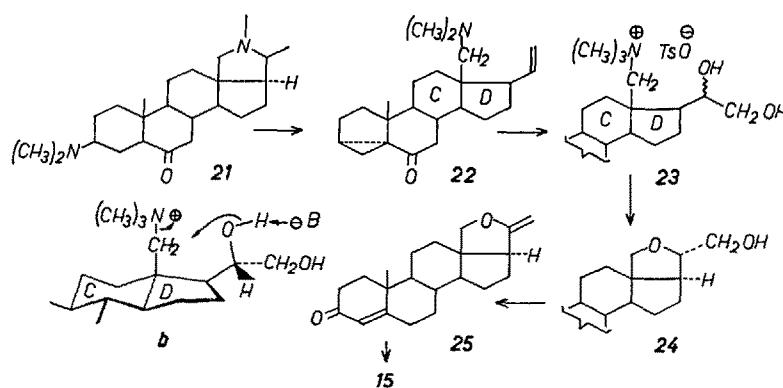
und Hydrolyse in Stellung 3 unter Bildung von 18,20-Imino-3-keto- Δ^4 ; 20 ,N-pregnadien (20) erreicht. Die Behandlung von 20 mit salpetriger Säure führte zur Halbketalform 15 von 18-Hydroxy-progesteron. Der glatte Verlauf dieser Reaktion mag dadurch erklärt werden, dass die Elimination von Stickstoff seitens der benachbarten 20-Ketogruppe intramolekular assistiert wird (vgl. a)²².

Der von PAPPO²⁰ eingeschlagene, bedeutend längere Weg verlief über insgesamt 15 Zwischenstufen. Er umfasste eine Hofmann-Reaktion der beiden Stickstoff-



Im Gegensatz zu diesen im Hinblick auf die Aldosteron-Synthese uninteressanten Verbindungen gelang es gleichzeitig PAPPO²⁰ und unserer Arbeitsgruppe²¹, aus Conessin (7) 18-Hydroxy-progesteron (15) herzustellen unter Anwendung von Reaktionen, welche die Oxygenierung in Stellung 18 durch intramolekulare Unterstützung von geeigneten Substituenten an C-20

Funktionen von 6-Keto-dihydro-conessin (21) zum 3,5-Cyclo-18-dimethylamino- Δ^2 -Derivat 22. Hydroxylierung der Doppelbindung des quaternären Trimethylammonium-Salzes von 22 führte zu einem Gemisch von an C-20 epimeren Dihydroxy-Verbindungen 23, deren quaternäres Stickstoffatom eine zweite Hofmann-Reaktion einging. Wegen der Abwesenheit eines Was-



bewirkten. Die ETH-Gruppe²¹ löste diese Aufgabe in einer fünfstufigen Reaktionsfolge, in der sie Conessin (7) nach der von Braun-Methode über die N,N'-Dicyan-Verbindung 17 in den Naturstoff Conimin (18) überführte und dessen N,N'Dichlor-Derivat 19 einer basischen Behandlung unterwarf. Dadurch wurde die Abspaltung von zwei Chlorwasserstoff-Äquivalenten

¹⁷ H. FAVRE, R. D. HAWORTH, J. MCKENNA, R. G. POWELL und G. H. WHITFIELD, J. chem. Soc. 1953, 1115.

¹⁸ N. L. McNIVEN, Chem. & Ind. 1957, 1296.

¹⁹ Vgl. S. J. ANGYAL und R. C. RASSACK, J. chem. Soc. 1949, 2700.

²⁰ R. PAPPO, J. Amer. chem. Soc. 81, 1010 (1959).

²¹ F. BUZZETTI, W. WICKI, J. KALVODA und O. JEGER, Helv. chim. Acta 42, 388 (1959).

²² Vgl. A. T. AUSTIN und J. HOWARD, Chem. & Ind. 1959, 1413, die einen analogen Mechanismus für die Desaminierung von Glutamin mit salpetriger Säure zu 4-Carboxy- γ -butyrolacton vorschlagen.

serstoffatoms an dem zum Stickstoff β -ständigen Kohlenstoff findet dabei eine ungewöhnliche Reaktion statt, indem die räumlich benachbarte 20-Hydroxygruppe als Elektronendonator auftritt (vgl. b)²³, so dass gleichzeitig mit der Elimination von Trimethylamin ein Äther-Ringschluss zwischen C-18 und C-20 erzielt und so als Hauptprodukt die Verbindung **24** erhalten wurde. Diese liess sich in das entsprechende 21-Dimethylamino-Derivat überführen und lieferte weiter durch schrittweise Reduktion, Isomerisierung und Oxydation im Bereich der Ringe A und B und nachfolgende Abspaltung der 21-Dimethylamino-Gruppe den Vinyläther **25**. 18-Hydroxy-progesteron (**15**) war aus dieser Verbindung durch Hydratation mit verdünnter Säure leicht zugänglich.

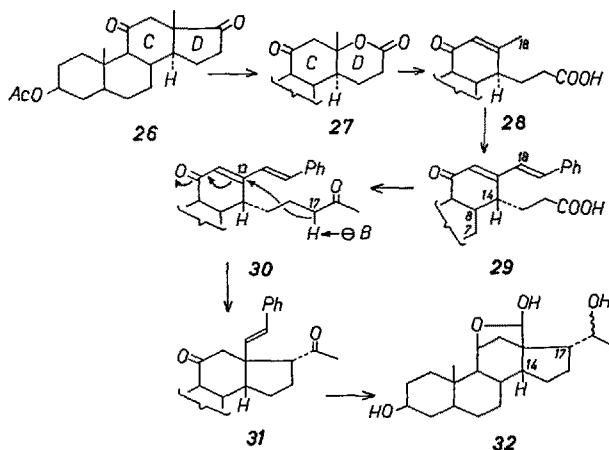
Die auf HEUSSER, ANLIKER *et al.*²⁴ zurückgehenden Arbeiten, die durch Aufspaltung des Ringes D eine Aktivierung des Kohlenstoffatoms 18 zu erzielen und damit Substitutionsreaktionen an demselben zu ermöglichen trachteten, führten bisher nicht zu brauchbaren Zwischenprodukten für eine Partialsynthese des Aldosterons. Zwar glückte BARTON *et al.*²⁵ in Erweiterung dieser Untersuchungen die Einführung des (11 \rightarrow 18)-Halbacetal-Systems, doch bot die Tatsache, dass der Ringschluss zwischen den Kohlenstoffatomen 13 und 17 zur unnatürlichen *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D führt, sehr ungünstige Voraussetzungen für eine

aus dem durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und nachfolgende Ozonisation die 14,17-iso-Pregnанverbindung **32** resultierte. Da es formal denkbar ist, dass die unnatürliche Verbindung **32** in eine solche mit natürlicher Konfiguration des Kohlenstoffatoms 14 übergeführt werden könnte²⁶, scheint es möglich, das Aldosteron nach diesem Verfahren herzustellen. Eine solche Partialsynthese dürfte jedoch kaum von praktischer Bedeutung werden.

3. Neuartige Substitutionsreaktionen an der Methylgruppe 18 im intakten Steroidgerüst

Die von den Steroidalkaloiden Holarrhizin und Conessin ausgehenden Partialsynthesen führen ausschliesslich zu 18-oxygenierten Steroiden ohne die wichtige Sauerstoff-Funktion in Stellung 11. Allerdings könnten prinzipiell in Produkten vom Typus des 18-Hydroxy-progesterons diese fehlende Funktion nachträglich mittels mikrobiologischer Oxydation eingeführt werden. Wegen der durchweg grossen Anzahl Reaktionsstufen sowie der Tatsache, dass lediglich Conessin leicht zugänglich ist, erschienen diese Methoden jedoch wenig attraktiv für eine industrielle Verwertung. Daher suchte unsere Arbeitsgruppe von Anfang an nach *neuartigen* partialsynthetischen Methoden, die auf einer breiteren Basis eine *direkte und selektive Substitution der reaktionsträgen Methylgruppe 18 von intakten Steroiden* erlauben, in welchen die Stellung 11 bereits eine mindestens potentielle Sauerstoff-Funktion trägt. Ein solcher Reaktionsmodus ist auch von grossem allgemeinem Interesse. Das Kohlenstoffatom 18 ist nämlich Teil eines Neopentylsystems (vgl. Partialformel c) und als solches im üblichen Sinne nicht aktivierbar infolge der blockierenden Wirkung des zentralen Atoms 13.

Die dargelegte Problemstellung eines gezielten Angriffs an einem nicht aktivierten Kohlenstoffatom erinnert an den intermolekularen Verlauf enzymatisch gesteuerter Vorgänge, die zweifellos durch geeignete Fixierung von Substrat und Reagens ermöglicht werden, welche zu einer wesentlichen Herabsetzung der erforderlichen Aktivierungsenergie führt. So konnten WETTSTEIN *et al.*²⁷ 1955 erstmals über eine biochemische Oxydation der Methylgruppe 18 von Cortexon



Weiterführung dieser Variante. Ausgehend von 3β -Acetoxy-11,17-diketo-androstan (**26**) war es den Autoren gelungen, über das Sechsring-Lacton **27** das 13,17-seco-Steroid **28** herzustellen. Die in dieser Verbindung bereits aktivierte Methylgruppe 18 ging eine Aldolkondensation mit Benzaldehyd ein, wobei unter den basischen Reaktionsbedingungen infolge sterischer Hinderung gleichzeitig die Seitenkette in Stellung 14 von der äquatorialen in die axiale Lage isomerisiert wurde (**29**). Nach Verlängerung der Seitenkette um zwei Kohlenstoffatome (**30**) erfolgte der basisch katalysierte Ringschluss zum tetracyclischen Derivat **31**,

²³ Einen ähnlichen Mechanismus postulierte bereits HAWORTH¹⁷ für den ungewöhnlich verlaufenden Hofmann-Abbau bei einigen Derivaten der Holarrhena-Alkaloide.

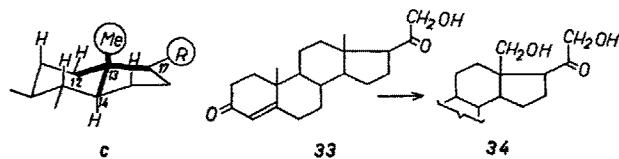
²⁴ H. HEUSSER, J. WOHLFAHRT, M. MÜLLER und R. ANLIKER, Helv. chim. Acta **38**, 1399, 1404 (1955); **42**, 2140 (1959).

²⁵ D. H. R. BARTON, A. DA S. CAMPOS-NEVES und A. I. SCOTT, J. chem. Soc. **1957**, 2698.

²⁶ Vgl. z. B. H. HEUSSER, M. ROTH, O. ROHR und R. ANLIKER, Helv. chim. Acta **38**, 1178 (1955).

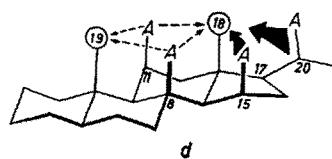
²⁷ F. W. KAHNT, R. NEHER und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta **38**, 1237 (1955). – Vgl. auch S. UICK und S. SOLOMON, J. Amer. chem. Soc. **82**, 249 (1960).

(33) zur entsprechenden 18-Hydroxy-Verbindung 34 berichten. Bei der aeroben Inkubation von 33 mit Nebennieren-Homogenaten von Rindern konnte dieses Produkt nebst dem bereits bekannten 19-Hydroxycortexon²⁸ in allerdings noch keineswegs präparativem Maßstab isoliert werden.



In vitro ist eine direkte Substitution an der Methylgruppe 18 nur durch solche intramolekulare Reaktionen realisierbar, die zu einer C-H-Spaltung an Alkanen befähigt sind. Dieses Ziel zu erreichen wurde durch eine zweckmässige Ausnutzung der spezifischen Geometrie des Moleküls versucht in dem Sinne, dass die Position des reaktiven Zentrums in nächster Nähe zu C-18 gewählt wurde. Die massgebende Rolle einer räumlichen Fixierung der Reaktionszentren bei chemischen intramolekularen Vorgängen ist schon wiederholt betont worden²⁹. Wohlbekannte Erscheinungen dieser Art sind sowohl die spontane Lactonisierung von γ - und δ -Hydroxycarbonsäuren wie auch die transannularen Hydridverschiebungen bei mittleren Ringen, wie sie von PRELOG und COPE an Hand zahlreicher Beispiele nachgewiesen worden sind³⁰. In die gleiche Kategorie gehören auch die transannularen 1,3-Wanderungen, die von ROBERTS und WINSTEIN³¹ an einigen Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Systemen eingehend untersucht worden sind.

Als Ausgangsprodukte für die Ausarbeitung direkter Substitutionsmethoden wurden im Hinblick auf die Struktur des Aldosterons durchweg Steroide mit Pregnangerüst verwendet. Bei der Modellbetrachtung von Verbindungen dieses Typus wird ersichtlich, dass ein selektiver Angriff auf die Methylgruppe 18 nur von Substituenten an C-15 und C-20 sowie vom Kohlenstoffatom 20 selbst her erfolgen kann (vgl. Partialformel d, A = mögliche Angriffszentren). Die besondere symmetrische Lage der Stellungen 8 und 11 zu den beiden Methylgruppen 18 und 19 liess hingegen keine Selektivität der Reaktionsrichtung erwarten.



Während Steroide mit Substituenten in Stellung 15 nur schwer zugänglich sind, stehen solche mit funktionellen Gruppen an C-20 der Seitenkette in beliebigen Mengen zur Verfügung, so dass sich deren Wahl als

Ausgangssubstanzen direkt aufdrängte. Um so mehr, als die Reaktion eines an C-20 gebundenen Heteroatoms mit der Methylgruppe 18 zu Verbindungen führen sollte, die in Stellung 20 bereits eine potentielle Carbonylgruppe enthalten.

Unter den wenigen, bereits bekannten intramolekularen Substitutions-Reaktionen, welche die gewünschte Cyclisation zwischen der an C-20 substituierten Pregnan-Seitenkette und C-18 herbeiführen könnten, war speziell die Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion von grossem Interesse. Der durch Einwirkung von 85%iger Schwefelsäure auf N-Halogen-Derivate und anschliessende alkalische Behandlung eintretende Ringschluss zwischen dem Stickstoff- und einem nicht aktivierten Kohlenstoffatom war ursprünglich von HOFMANN³² am Beispiel des N-Bromconiins gefunden worden, welches dabei, wie später LELLMANN³³ vorschlug und LÖFFLER³⁴ schliesslich bewies, die tertiäre Base Indolizin lieferte. LÖFFLER *et al.*³⁵ unterzogen in der Folge diese Reaktion einer eingehenden Untersuchung. Sie konnten zeigen, dass ihr eine allgemeine Bedeutung zur Darstellung von Pyrrolidin-Derivaten zukommt, indem in beinahe allen bisher bekannten Fällen auch bei einer bestehenden Möglichkeit zur Ausbildung eines Sechsringes der Ringschluss zu fünfgliedrigen Heterocyclen dominiert³⁶. Diese Cyclisationsmethode hat inzwischen schon verschiedentlich Anwendung für synthetische Zwecke gefunden³⁷.

Die Übertragung der Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion auf geeignete N-Chlor-20-amino-Steroide öffnete unserer Arbeitsgruppe³⁸ einen Weg zur Partialsynthese von Verbindungen des Conarin-Typs. Damit

²⁸ G. W. BARBER und M. EHRENSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2026 (1954).

²⁹ Vgl. R. B. WOODWARD in *Perspectives in Organic Chemistry* (Interscience Publishers, London 1956), p. 155.

³⁰ Vgl. V. PRELOG, Exper. Suppl. **7**, 261 (1957).

³¹ Vgl. L. Ruzicka in *Perspectives in Organic Chemistry* (Interscience Publishers, London 1956), p. 265.

³² A. W. HOFMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 5, 109 (1885).

³³ E. LELLMANN, Liebigs Ann. **259**, 193 (1890).

³⁴ K. LÖFFLER und H. KAIM, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 94 (1909).

³⁵ K. LÖFFLER und C. FREYTAG, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 3427 (1909). – K. LÖFFLER und S. KOBER, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 3431 (1909). – K. LÖFFLER, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2035 (1910).

³⁶ Als Ausnahme dieser Regel ist der Ringschluss von N-Chlor-N-methyl-cyclooctyl-amin zu N-Methyl-granatomin von S. WAWZONEK und P. J. THELEN, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2118 (1950), beschrieben. Ausserdem können nach S. WAWZONEK, M. F. NELSON, JR. und P. J. THELEN, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2806 (1951), und R. LUKEŠ und M. FERLÉS, Coll. Czech. chem. Comm. **20**, 1227 (1955), aus 1-Chlor-4-äthyl-piperidin-Verbindungen je nach Reaktionsbedingungen Sechsring- (Chinuclidin-Derivate) oder Fünfring-Produkte (7-Methyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan-Derivate) isoliert werden.

³⁷ Vgl. z. B. G. MENSCHIKOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1802 (1936). – G. H. COLEMAN und G. E. GOHEEN, J. Amer. chem. Soc. **60**, 730 (1938). – G. H. COLEMAN, G. NICHOLS und T. F. MARTEENS, Org. Synth. **25**, 14 (1945). – F. ŠORM und J. BRANDEJS, Coll. Czech. chem. Comm. **12**, 444 (1947).

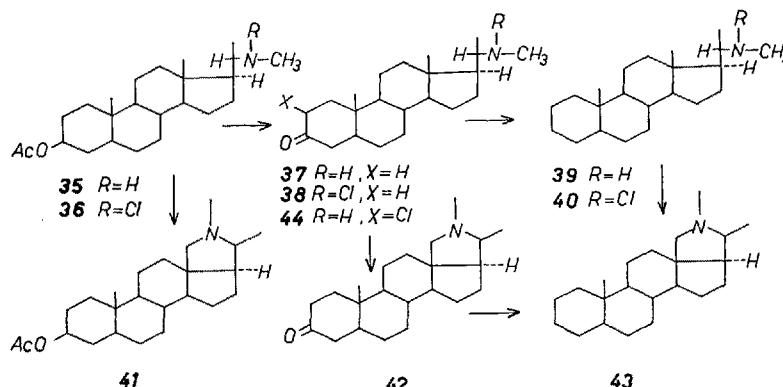
³⁸ P. BUCHSCHACHER, J. KALVODA, D. ARIGONI und O. JEGER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2905 (1958).

wurde in Verbindung mit der bereits besprochenen Überführung des Conessins (7) in 18-Hydroxy-progesteron (15)^{20,21} erstmals eine Methode erschlossen, die Steroide mit intaktem tetracyclischem Kohlenstoffgerüst mittels direkter Substitution der Methylgruppe 18 in 18-oxygenierte Derivate umzuwandeln erlaubt.

Als Ausgangssubstanzen für die Cyclisation wurden (20S)-3 β -Acetoxy-20-methylamino-5 α -pregnan (35)^{39,40} und die mittels bekannter Reaktionen daraus zugänglichen Verbindungen 37 und 39 verwendet. Die Zer-

mere 18-Chlor-Verbindung 46 übergeführt und diese in der darauffolgenden alkalischen Behandlung zu 47 cyclisiert⁴³.

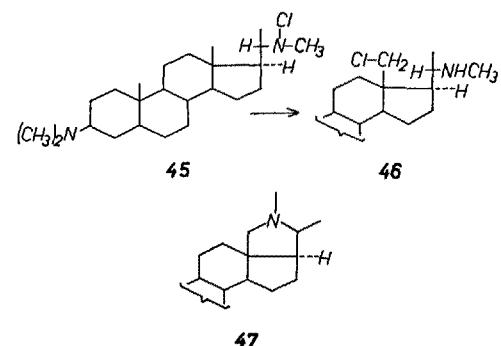
Der Mechanismus der Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion kann auch unter Berücksichtigung der zusätzlichen Beobachtungen, die aus der Übertragung dieser Methode auf Steroidverbindungen folgten, noch nicht restlos abgeklärt werden. Die Befunde, dass die Reaktion bei der Einwirkung von Peroxyden, ultraviolettem Licht in oder ohne Gegenwart von Chlor⁴⁴



setzung des N-Chlor-Derivates 40 mit einem Essigsäure-Schwefelsäure-Gemisch ergab das tertiäre Amin 43, welches auch durch den Abbau von Conessin (7) erhalten wurde und daher als das bis anhin noch unbekannte Conanin identifiziert werden konnte. Dieselbe Ringschluss-Reaktion liess sich auch zur Darstellung von sauerstoffhaltigen Derivaten des Conanins auswerten. So lieferte die analoge Behandlung der N-Chlor-Verbindung 36 3 β -Acetoxy-conanin (41). Der Ringschluss zu 3-Keto-conanin (42), einem Zwischenprodukt der Überführung von Conessin (7) in Conanin (43), gelang allerdings in nur minimer Ausbeute durch Behandlung des N-Chlor-Derivates 38 mit Essigsäure-Schwefelsäure-Gemisch. Dank einer Privatmitteilung von Professor E. J. COREY, der uns freundlicherweise auf die beschleunigende Wirkung katalytischer Mengen von Eisen(II)-sulfat auf die Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion aufmerksam machte, konnten die Ausbeuten der Cyclisation zu Conanin (43) und 3 β -Acetoxy-conanin (41) in Anwesenheit dieses Katalysators wesentlich gesteigert werden. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen liess sich hingegen das 3-Keto-chloramin 38 nicht cyclisieren. Statt dessen wurde in erheblichem Ausmass eine intermolekulare Chlorierung an der durch die Ketogruppe aktivierten Methylengruppe 2 zur Verbindung 44 beobachtet¹³.

Unter Anwendung des gleichen Syntheseprinzips erreichten COREY und HERTLER⁴¹ eine Partialsynthese von Dihydro-conessin (47). In der Schlüsselreaktion dieser im gleichen Zeitraum ausgeführten Arbeit wurde das N-Chlor-Derivat 45⁴² durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht in 90%iger Schwefelsäure in die iso-

und von Eisen(II)-sulfat⁴⁵ im allgemeinen beschleunigt wird, erlauben die Interpretation derselben als ein Radikalvorgang. Doch gestatten weder die Isolierung des 18-Chlor-Steroiderivates 46⁴¹ und analoger Reaktionszwischenprodukte aus aliphatischen Verbindun-



³⁹ Zur konfigurativen Bezeichnung von 20-substituierten Pregnanerivaten vgl. B. KAMBER *et al.*⁷²

⁴⁰ Zur Darstellung von (20S)-3 β -Acetoxy-20-methylamino-5 α -pregnan (35) aus 3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan vgl. P. BUCHSCHACHER *et al.*³⁸

⁴¹ E. J. COREY und W. R. HERTLER, J. Amer. chem. Soc. 80, 2903 (1958). – 81, 5209 (1959).

⁴² Zur Darstellung von (20S)-N-Chlor-3 β -dimethylamino-20-methylamino-5 α -pregnan (45) vgl. E. J. COREY *et al.*⁴¹

⁴³ W. R. HERTLER und E. J. COREY, J. org. Chem. 24, 572 (1959), fanden nachträglich mit dem Ringschluss von N-Chlorcamphidin zu Cyclo-camphidin ein weiteres Beispiel der Leistungsfähigkeit dieser Substitutionsreaktion an nicht aktivierten Kohlenstoffatomen.

⁴⁴ Vgl. dagegen S. WAWZONEK und P. J. THELEN³⁶.

⁴⁵ Privatmitteilung von Prof. E. J. COREY, sowie P. BUCHSCHACHER *et al.*³⁸.

gen⁴⁶ noch das Auftreten von Nebenprodukten wie dem 2-Chlor-keton **44**^{38,13} eine endgültige Entscheidung über die Natur des Reaktionsablaufs⁴⁴.

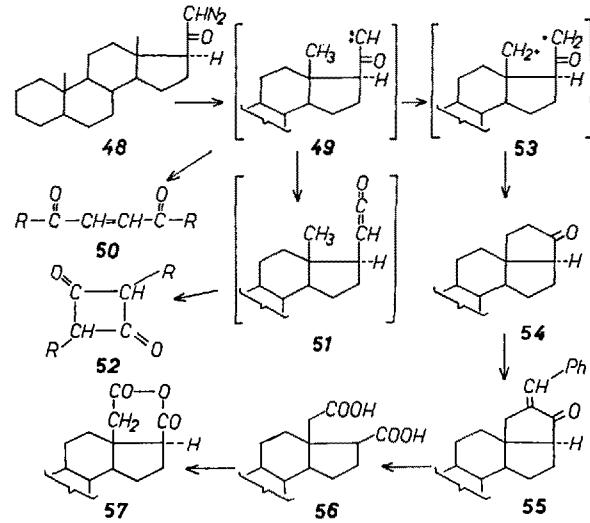
Nachdem eine intramolekulare Methode zur direkten Einführung von Heteroatomen in Stellung 18 der Steroide gefunden worden war, erschien ein Versuch attraktiv, unter Ausnutzung ähnlicher Faktoren zur Lenkung der Reaktion eine direkte Alkylierung von C-18 zu erreichen. Die Wahl der aussichtsreichsten Alkylierungs-Reaktion entfiel auf die Einwirkung von Carbenen auf die C-H-Bindungen der Methylgruppe 18 in der Hoffnung, dass die grosse, im allgemeinen aber wenig selektive Reaktionsfreudigkeit dieser Spezies durch die sterischen Verhältnisse im Bereich des Ringes D zugunsten der gewünschten Cyclisation beeinflusst würde. Unter den mannigfältigen Reaktionsmöglichkeiten, welche den meist durch Spaltung von Diazoverbindungen herstellbaren Carbenen offen stehen, waren im Rahmen der beabsichtigten Alkylierung besonders jene Umsetzungen zu berücksichtigen, in welchen nicht aktivierte C-H-Bindungen angegriffen werden. Nebst der grossen Zahl von beschriebenen Carbenreaktionen mit aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen⁴⁷ waren nur wenige Angaben über intramolekulare Vorgänge dieser Art bekannt, wie zum Beispiel die Umwandlung des Diazocamphers zum β -Pericyclo-camphanon^{48,49}. Ferner war auch mit andersweitigen Reaktionsmodi der Carbene zu rechnen, vor allem mit Dimerisationen⁵⁰ und intermediären Umlagerungen zu Ketenverbindungen⁵¹.

Als Ausgangsmaterial für die entsprechenden Experimente in der Steroidreihe wurde das aus Allo-ätiensäure leicht zugängliche Diazoketon **48** verwendet^{52,13}, welches in verschiedenen Versuchsreihen der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht, der thermischen Zersetzung in siedendem Toluol in Gegenwart von Kupferoxyd sowie der trockenen Pyrolyse unterworfen wurde. Das intermediär entstehende Carben **49** führte zu einer Vielfalt von Verbindungen, deren Struktur bisher in 3 Fällen zuverlässig bestimmt werden konnte. So gelang es, zwei Produkte, **50** und **52**, zu fassen, die offensichtlich durch Dimerisierung zweier Carbene (**49**) bzw. durch symmetrische Anlagerung von zwei infolge Wolffscher Umlagerung von **49** entstandenen Ketenen (**51**) gebildet worden waren. Beim dritten Produkt liessen die IR-spektroskopischen Daten das Vorliegen eines Fünfring-Ketons erkennen. Auf Grund der Bildung der Monobenzylidenverbindung **55**, die sich oxydativ zur zweibasischen Säure **56** öffnen und weiter in das Sechsring-Anhydrid **57** umwandeln liess, wurde für das Keton die Struktur **54** postuliert.

Die selektive Substitution an C-18 durch eine Carbengruppe, der wohl eine Isomerisierung zum 18,21-Diradikal **53** vorausgeht und durch Rekombination der beiden Radikalstellen erreicht wird, ist zwar in

theoretischer Hinsicht von Interesse, doch dürfte sie infolge der vorläufig geringen Ausbeuten kaum präparative Bedeutung erlangen.

Die Beobachtung, dass bei der Bestrahlung gewisser Steroidketone mit ultraviolettem Licht tertiäre Alkohole ausgebildet werden¹³, gab schliesslich Anlass, nach neuen photochemischen Methoden zu suchen, die ebenfalls einen direkten Angriff an der Methylgruppe 18 gestatten. Die präparative Strahlenchemie, die erst am Anfang ihrer Entwicklung steht, repräsentiert nämlich eine reichhaltige Quelle neuer Reaktionsmöglichkeiten und gestattet die Bildung von sonst schwierig synthetisierbaren Systemen. Trotz des Mangels an detaillierten Kenntnissen über photochemische Reaktionsmechanismen bietet die Anwendung einer einfachen Symbolik – wie Entkopplung von σ - und π -Bindungen und Rekombination der intermedial gebildeten Radikale – eine zweckmässige Grundlage zur Interpretation solcher Umwandlungen sowie zur Voraussage über deren möglichen Verlauf. Die Carbonylphotolyse einfacher



⁴⁶ S. WAWZONEK und T. P. CULBERTSON, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3367 (1959).

⁴⁷ Als typische Reaktion dieser Art sei die Alkylierung von Cyclohexan mit Fluoren-1-Carben erwähnt: W. KRIMSE, L. HORNER und H. HOFFMANN, Liebigs Ann. **614**, 19 (1958).

⁴⁸ R. SCHIFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **14**, 1375 (1881). Über die nach dem gleichen Reaktionsprinzip verlaufende Darstellung von Tricyclen und Nortricyclen berichten H. MEERWEIN und K. VAN EMSTER, Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 1815 (1920), bzw. K. ALDER, H. K. SCHÄFER, H. ESSER, H. KRIEGER und R. REUBKE, Liebigs Ann. **593**, 23 (1955).

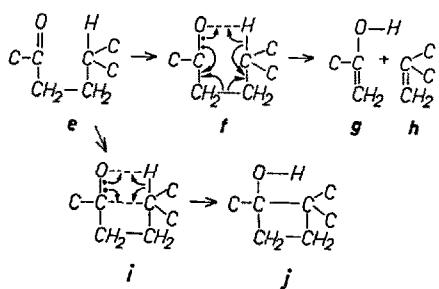
⁴⁹ Weitere intramolekulare Carbenreaktionen wurden auch von A. L. WILDS an einem Vortrag an der Universität Zürich am 4. Juni 1957 besprochen.

⁵⁰ Vgl. TH. CURTIUS und F. RAUTERBERG, J. prakt. Chem. **44**, 192 (1891).

⁵¹ Vgl. O. SÖS *et al.*, Liebigs Ann. **556**, 65, 85 (1944); **579**, 133 (1953); **583**, 150 (1953); **593**, 91 (1955), über die Wolffsche Keten-umlagerung cyclischer Diazoketone.

⁵² F. GREUTER, J. KALVODA und O. JEGER, Proc. chem. Soc. **1958**, 349.

Ketone und Aldehyde⁵³, die dank deren kontinuierlichen Absorption zwischen 230 und 330 m μ durch Lichteinwirkung in diesem Wellenbereich hervorgerufen wird und unter C-C-Spaltung zur Ausbildung von Acyl- und Alkyl-Radikalen führt, ist bereits eingehend untersucht worden. Bei der Photolyse höherer aliphatischer Carbonylverbindungen mit γ -ständigem Wasserstoffatom vom Typus **e** wurde erstmals von NORRISH⁵⁴ ein weiterer Fragmentierungsvorgang beobachtet. So kann bei solchen Ketonen und Aldehyden die Bindung zwischen den zur Carbonylgruppe α - und β -ständigen Kohlenstoffatomen gespalten werden unter Ausbildung der Enolform von Ketonen (vgl. **g**) und von Δ^1 -Olefinen (vgl. **h**)⁵⁴. Nach einem von DAVIS JR. und NOYES JR.⁵⁵ für diese bemerkenswerte Fragmentierung postulierten Quasi-Sechsring-Mechanismus wird die intramolekulare Reaktion durch das phototropisomere Diradikal **f**⁵⁶ eingeleitet. Intramolekulare Reaktionen von solchen zu Diradikalen entkoppelten Carbonylgruppen sind schon seit langem bekannt, wie zum Beispiel die lichtkatalysierte Addition von Aceton an verschiedene Alkohole⁵⁷. In einer gleichzeitig mit unseren nachstehenden Arbeiten ausgeführten Untersuchung über das Verhalten aliphatischer Ketone unter Lichteinwirkung zeigte YANG^{58, 59}, dass Aceton selbst an nicht aktivierte Kohlenwasserstoffe addiert werden kann. Bei der Bestrahlung von Methylketonen mit γ -ständigem Wasserstoffatom hingegen stellte er nebst der für solche Verbindungen typischen Fragmentierung zu Aceton und Δ^1 -Olefinen auch die Ausbildung von 1-Methylcyclobutanol-Derivaten (vgl. **j**) fest. Ein solcher Ringschluss erfordert einen intramolekularen Angriff der zum Diradikal entkoppelten Ketogruppe am nicht aktivierten γ -ständigen Kohlenstoffatom, was wohl am besten durch den Übergangszustand **i** im Sinne einer 4-Zentren-Reaktion⁶⁰ illustriert werden kann.



Für die Wahl geeigneter Ausgangsprodukte zu einem lichtkatalysierten Angriff an der Methylgruppe 18 im starren Steroidgerüst war einmal mehr die räumlich vorteilhafte Lage der Stellung 20 der Pregnanseitenkette zu C-18 wegleitend. Die UV-Bestrahlung von 20-Ketopregnans-Verbindungen schien dabei am ehesten eine intramolekulare Reaktion zwischen der zu

einem Diradikal vom Typus $> \dot{C}-\dot{O}$ angeregten 20-Ketogruppe und einer C-H-Bindung an C-18 zu begünstigen. Es wurden daher drei 20-Ketopregnans-Verbindungen, nämlich 3β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan (58), 3β -Acetoxy-20-keto- Δ^5 -pregnan (61) und $3,3\beta$ -Äthylendioxy-20-keto- Δ^5 -pregnan (64)⁶¹ mit ultraviolettem Licht bestrahlt^{62, 63}. In der Tat gelang es, in allen drei Versuchsreihen je zwei polare Alkohole zu isolieren, die alle mit den entsprechenden Ausgangsstoffen isomer waren. Hauptsächlich auf Grund der Interpretation der IR-Absorptions- und Protonenresonanz-Spektren liess sich sämtlichen dieser neuen Verbindungen die allgemeine Struktur eines 20 ξ -Hydroxy-18,20-cyclo-pregnans zuordnen (vgl. 59, 60, 62, 63, 65 und 66). Durch geeignete Umwandlungen im Bereich der Ringe A und B konnten einerseits die Produkte 59, 62 und 65 und anderseits 60, 63 und 66 untereinander strukturell verknüpft werden. Daraus folgt, dass die Struktur der Ringe C, D und E der Verbindungen innerhalb dieser beiden Gruppen identisch sein muss. Der endgültige Beweis sowohl für die Konstitution wie Konfiguration der neuen Photoprodukte wurde durch eine Reihe chemischer Umsetzungen erbracht. Die Wasserabspaltung aus den Cyclisationsprodukten hatte dabei besonders grosse Aufmerksamkeit erfordert, bis es gelang, beim Alkohol 59 die Elimination mit Phosphoroxychlorid in Pyridin ohne Gerüstumlagerung zu bewerkstelligen. Erst durch die

⁵³ Vgl. W. DAVIS, JR., Chem. Rev. 40, 201 (1947). – A. J. C. NICHOLSON, Rev. pure appl. Chem. 2, 174 (1952). – E. W. R. STRACIE, *Atomic and Free Radical Reactions*, 2. Aufl. (Reinhold, New York 1954), p. 275, 318. – C. R. MASSON, V. BOEKELHEIDE und W. A. NOYES, JR., *Techniques of Organic Chemistry*, Vol. II (Interscience Publishers, New York 1956), p. 257. – T. W. MARTIN und J. N. PITTS, JR., J. Amer. chem. Soc. 77, 5465 (1955). – P. P. MANNING, J. Amer. chem. Soc. 79, 5151 (1957). – P. AUSLOOS, Canad. J. Chem. 36, 400 (1958).

⁵⁴ R. G. W. NORRISH und M. E. S. APPLEYARD, J. chem. Soc. 1934, 874. – R. G. W. NORRISH, Trans. Farad. Soc. 33, 1521 (1937).

⁵⁵ W. DAVIS, JR. und W. A. NOYES, JR., J. Amer. chem. Soc. 69, 2153 (1947). – Vgl. auch A. J. C. NICHOLSON, Trans. Farad. Soc. 50, 1067 (1954). – J. R. MCNESBY und A. S. GORDON, J. Amer. chem. Soc. 80, 261 (1958).

⁵⁶ Vgl. G. O. SCHENK, Angew. Chem. 69, 579 (1957).

⁵⁷ G. CIAMICIAN und P. SILBER, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 1280 (1911).

⁵⁸ N. C. YANG und D. D. H. YANG, J. Amer. chem. Soc. 80, 2913 (1958).

⁵⁹ Vgl. auch M. BARNARD und N. C. YANG, Proc. chem. Soc. 1958, 302. In dieser Arbeit wird beschrieben, wie unter Lichteinfluss die Ketogruppe in Cyclodecanon infolge günstiger räumlicher Lage mit einer nicht aktivierte Methylengruppe reagiert und unter transannularem Ringschluss zum tertiären Alkohol 9-Hydroxy-cis-decalin führt.

⁶⁰ Vgl. G. BÜCHI, J. T. KOFMAN, E. KOLLER und D. ROSENTHAL, J. Amer. chem. Soc. 78, 876 (1956). – W. G. DAUBEN und G. J. FONKEN, J. Amer. chem. Soc. 81, 4060 (1959). – W. G. DAUBEN, K. KOCH und W. E. THIESSEN, J. Amer. chem. Soc. 81, 6087 (1959).

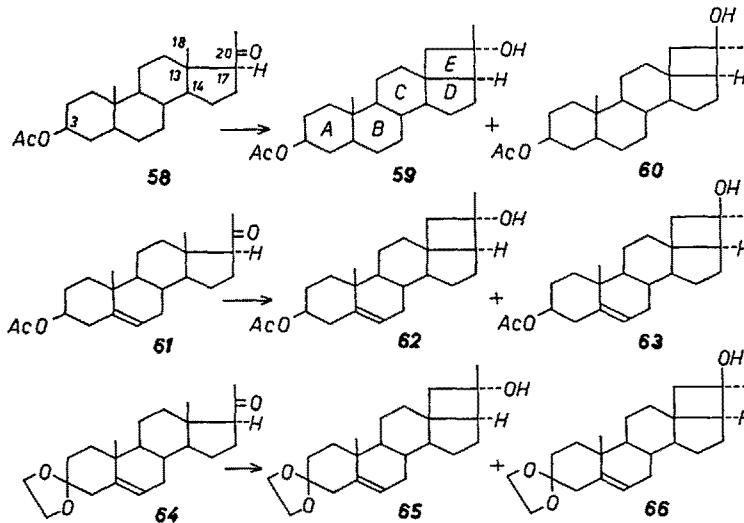
⁶¹ A. ERCOLI und P. DE RUGGIERI, Gazz. chim. ital. 84, 312 (1954).

⁶² P. BUCHSCHACHER, M. CEREGHETTI, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER und O. JEGER, Helv. chim. Acta 42, 2122 (1959).

⁶³ M. CEREGHETTI, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER und O. JEGER, Helv. chim. Acta 43, 354 (1960).

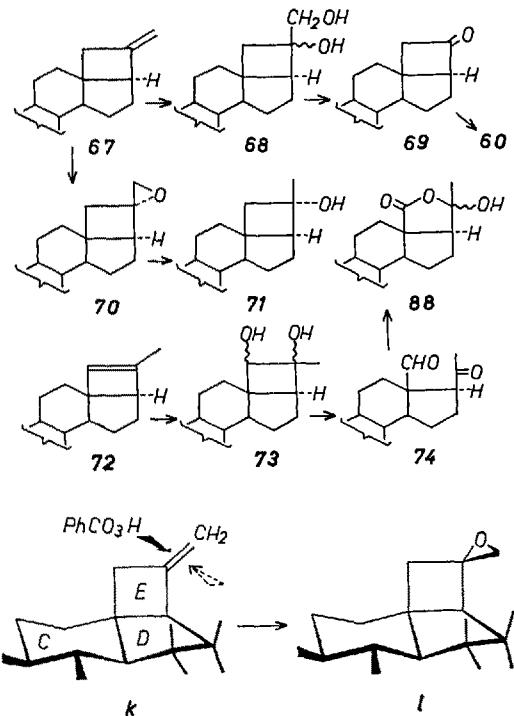
endozyklische Lage der Doppelbindung in einem Teil der resultierenden Anhydroprodukte (vgl. 72) wurde in der Folge eine Überführung der 18,20-Cyclo-pregnans-Verbindungen in 18-oxygenierte Steroide ermöglicht.

an C-20 war infolge der gleichen sterischen Faktoren mittels Grignard-Reaktion des Norketons 69 mit Methylmagnesiumjodid zugänglich und erwies sich als identisch mit dem zweiten Photoprodukt 60 aus 3-



Behandlung des Alkohols 59 mit Phosphoroxychlorid führte nämlich zu den zwei isomeren Wasserabspaltungsprodukten 67 und 72. Das Methylen-cyclobutan-Derivat 67 wurde mit Osmium(VIII)-oxyd zum α -Glykol 68 hydroxyliert und dieses mit Perjodsäure zum Norketon 69 gespalten. Diese Reaktionsfolge, einschließlich der für Vierring-Ketone charakteristischen IR-Absorptionsbande von 69, bestätigte das Vorliegen eines tertiären Methyl-cyclobutanol-Systems in 59 und damit auch in 62 und 65. Wurde anderseits das aus dem isomeren Wasserabspaltungsprodukt 72 erhältliche Diol 73 oxydativ gespalten, resultierte die 18,20-Dioxo-Verbindung 74, die sich ihrerseits durch weitere Oxydation in die bereits bekannte Pseudosäure 88⁶⁴ umwandeln liess. Aus dieser Überführung wurde als wichtigste Folgerung ersichtlich, dass die Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome 13 und 17 im Photoprodukt 59 und damit auch in den mit 59 verknüpften Alkoholen 62 und 65 unverändert erhalten worden ist. Es konnte nun versucht werden, in den beiden Verbindungen 67 und 69 die tertiäre Hydroxylgruppe in Stellung 20 stereospezifisch unter Ausnutzung der besonderen räumlichen Verhältnisse wieder einzuführen. Bei der Behandlung des Wasserabspaltungsproduktes 67 mit Benzoopersäure wurde ein Epoxid erhalten, dem in der Annahme, dass sich das Reagens der exocyclischen Methylengruppe von der gut zugänglichen konvexen Seite des [0,2,3]-Bicycloheptan-Systems der Ringe D und E nähert (vgl. Partialformeln k und l), die Raumformel 70 zugeschrieben wurde. Die reduktive Spaltung des Epoxids 70 mit Lithium-aluminiumhydrid ergab die (20S)-Dihydroxy-Verbindung 71⁶⁵, welche mit dem aus dem Photoprodukt 59 durch alkalische Hydrolyse anfallenden Derivat identisch war. Der Alkohol mit umgekehrter Konfiguration

Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan (58). Da die restlichen vier Cyclisationsprodukte (62, 63, 65 und 66) bereits mit 59 und 60 verknüpft worden waren, beschlossen diese beiden Resultate die vollständige Aufklärung der beschriebenen, durch photochemischen Ringschluss zwischen C-18 und C-20 entstandenen Verbindungen.

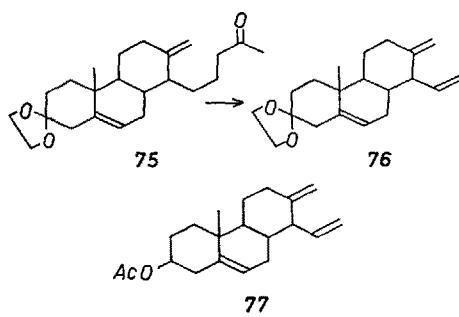


⁶⁴ G. CAINELLI, M. LJ. MIHAJLOVIĆ, D. ARIGONI und O. JEGER, Helv. chim. Acta 42, 1126 (1959).

⁶⁵ Zur konfigurationsellen Bezeichnung des asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatoms 20 von Pregnan-Verbindungen vgl. die Diskussion bei B. KAMBER et al.⁷²

Die Belichtungsreaktionen wurden sowohl in Äthanol- wie in *n*-Hexan-Lösungen untersucht. Die Verwendung von *n*-Hexan als Lösungsmittel führt hauptsächlich zu den (20*S*)-Hydroxy-Derivaten, während die stereoisomeren (20*R*)-Alkohole in nur minimalen Mengen anfallen. In Äthanol hingegen ist die Ausbeute an beiden Produkten merklich höher. Der Verlauf der photochemischen Cyclisation scheint jedoch sowohl in quantitativer wie in stereochemischer Hinsicht nicht nur von der Wahl des Lösungsmittels bestimmt zu werden, sondern auch von den Substituenten des Pregnangerüstes abzuhängen. Namentlich bei der Bildung des (20*R*)-Alkohols in Äthanol treten wesentliche quantitative Unterschiede auf zwischen den Edukten 3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan (58) einerseits und 3 β -Acetoxy-20-keto- Δ^5 -pregnen (61) und 3,3-Äthyldioxy-20-keto- Δ^5 -pregnen (64) anderseits.

Aus den Reaktionsgemischen der Belichtung von 3 β -Acetoxy-20-keto- Δ^5 -pregnen (61) und von 3,3-Äthyldioxy-20-keto- Δ^5 -pregnen (64) gelang es überdies, noch ein bzw. zwei weitere, unpolare Produkte kristallin zu fassen. So lieferte das Ausgangsprodukt 64 das bereits anderweitig beschriebene 13,17-Seco-keton 75⁶⁶, welches bei verlängerter Belichtung eine abermalige Fragmentierung erleidet unter Bildung des tricyclischen Produktes 76. Unter den Photoprodukten von 61 fand sich schliesslich die zu 76 analoge Verbindung 77.



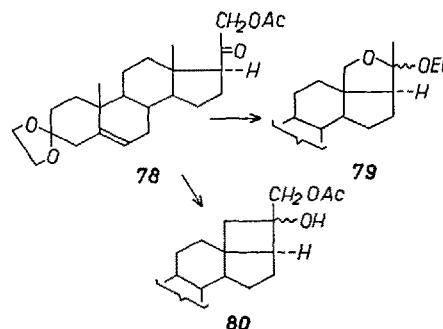
Diese Resultate ermöglichen gesamthaft bereits einen genaueren Einblick in das photochemische Verhalten von 20-Keto-pregnancen. Der präparativ bedeutsame Ringschluss zwischen C-18 und C-20 zu zwei stereoisomeren Vierring-Derivaten wird offensichtlich einmal mehr durch die zum Diradikal entkoppelte Ketogruppe in Form einer 4-Zentren-Reaktion eingeleitet (vgl. dazu den Cyclisations-Mechanismus e \rightarrow i \rightarrow j^{58,60}). Auf die als Konkurrenzreaktionen auftretenden Fragmentierungen, die zu 13,17-Seco-Verbindungen (vgl. 75) und in einer weiteren Zerfallsstufe zu tricyclischen Produkten (vgl. 76 und 77) führen, lässt sich der von DAVIS JR. und NOYES JR.⁵⁵ vorgeschlagene Quasi-Sechsring-Mechanismus (vgl. den Übergangszustand f) übertragen. Solche Fragmentierungen eröffnen eine denkbar einfache Möglichkeit, in einem einzigen übersichtlichen Schritt polycyclische Verbindungen zu we-

sentlich einfacheren Molekülen abzubauen – eine Aufgabe, die sonst bei der Konstitutionsaufklärung oft nur in mühsamen, mehrstufigen Reaktionsfolgen verwirklicht werden kann.

Belichtungsversuche an einer Reihe von 20-Keto-pregnancen-Derivaten mit verschiedenartigen Sauerstoff-Funktionen in Stellung 11¹⁸ ergaben, dass der photochemische Ringschluss zwischen C-18 und C-20 auch in solchen Fällen in teils ebenso guter Ausbeute durchgeführt werden kann.

In systematischer Erweiterung unserer Untersuchungen wurde als nächstes mit dem Cortexon-Derivat 78 eine 20-Keto-pregnanc-Verbindung mit einem 21-Acyloxy-Substituenten bestrahlt⁶⁷. Es gelang dabei überraschenderweise, ein Produkt zu isolieren, welches nach Behandlung mit Säure das in seiner Halbacetal-Form 15 vorliegende 18-Hydroxy-progesteron^{20,21} lieferte. Zusammen mit den spektral- und mikroanalytischen Daten ist diese Umwandlung für die Konstitution 79 des neuen Photoproduktes beweisend. Wie erwartet, tritt parallel zu der neuartigen Reaktion auch eine Cyclisation zur pentacarbocyclischen Verbindung 80 auf.

Die lichtinduzierte Umwandlung des 20-Keto-21-acetoxy-pregnans 78 in die Verbindung 79 stellt eine intramolekulare Reaktion zur direkten Substitution von C-18 mit einer Sauerstoff-Funktion dar. Der Vor-



gang repräsentiert außerdem einen weiteren Fragmentierungsmodus, indem die Bindung zwischen einem Kohlenstoff- und einem Sauerstoffatom gespalten wird. Früheren Beispielen^{62,63} analoge C-C-Fragmentierungen konnten hingegen hier nur in wesentlich kleinerem Ausmass festgestellt werden. Den Anlass zu dieser zusätzlichen Reaktionsmöglichkeit der photochemisch angeregten 20-Keto-gruppe gibt offensichtlich der Acyloxy-Substituent an C-21. Als möglicher Mechanismus erscheint dabei hauptsächlich der Radikalvorgang, der zu einem Enoläther des Typus n als Zwischenprodukt

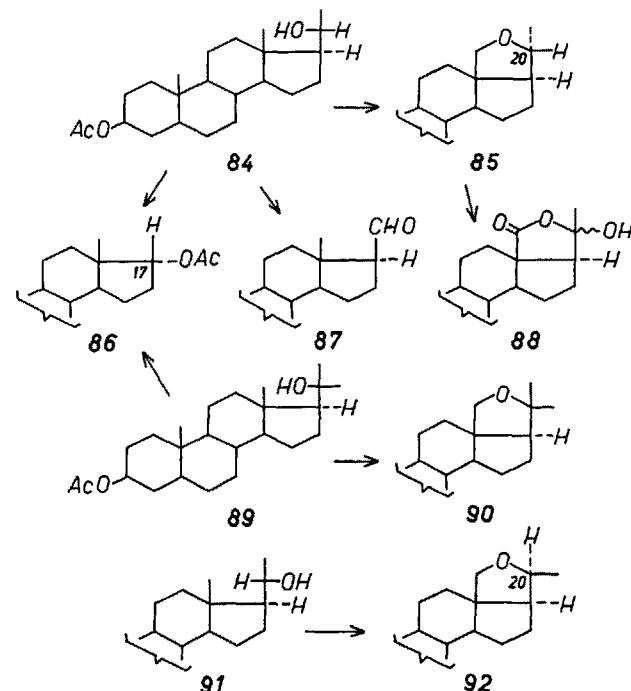
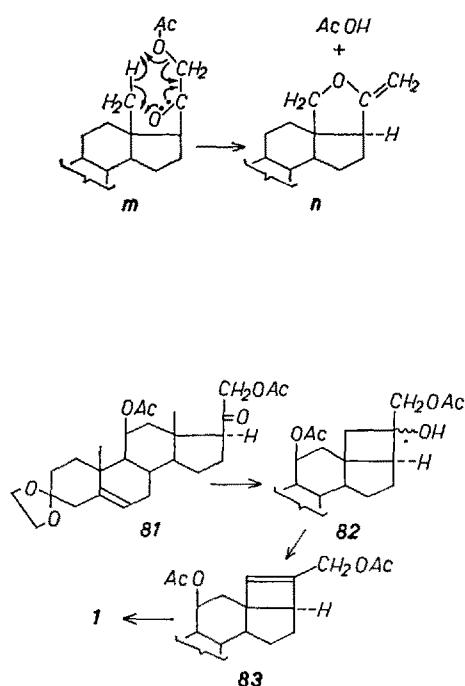
⁶⁶ R. ANLIKER, M. MÜLLER, M. PERELMAN, J. WOHLFAHRT und H. HEUSSER, Helv. chim. Acta 42, 1071 (1959).

⁶⁷ H. WEHRLI, M. CEREGRHETTI, K. SCHAFFNER und O. JEGER, Helv. chim. Acta 43, 367 (1960).

führt, besonders attraktiv (vgl. **m** → **n**). Der letzte Schritt zur Ausbildung der Verbindung **79** würde dann lediglich noch in der photochemischen Anlagerung von Äthanol an die 20,21-Doppelbindung bestehen.

Durch Übertragung dieser anhand von Modellversuchen ausgearbeiteten Reaktionen auf das 3,3-Äthylenketal-11,21-diacetat des Corticosterons (**81**) liegt eine im wesentlichen dreistufige Partialsynthese des *nat.*-Aldosterons (**1**) im Bereich der Möglichkeiten (vgl. **81** → **82** → **83** → **1**). Solche auf photochemischen

durch Behandlung mit Chrom(VI)-oxyd in die Pseudosäure **88** übergeführte wurde. Als Nebenprodukte der Oxydation von **84** mit Blei(IV)-acetat konnten unter anderen die Verbindungen **86** und **87** isoliert werden. Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Übertragung der gleichen Reaktion auf das höhere Homologe **89** mit tertiärer Hydroxylgruppe an C-20, welches nebst dem zu erwartenden 18,20-Oxido-Derivat **90** erhebliche Mengen des 17 α -Acetats **86** lieferte. Eine Fragmentierung des Moleküls unterblieb dagegen im Wesent-

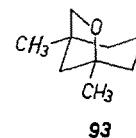


Reaktionen basierenden Synthesen können allerdings nur dann Bedeutung erlangen, wenn genügend leistungsfähige Strahlungsquellen mit den erforderlichen Emissionsbanden gefunden werden können.

Die Entdeckung einer zweiten, präparativ weitaus ergiebigeren Methode zur direkten Sauerstoffeinführung in die Methylgruppe 18 fußt auf der Beobachtung von MIHAJOVIĆ, dass die Oxydation einwertiger aliphatischer Alkohole mit Blei(IV)-acetat zu sauerstoffhaltigen Produkten führt, die weder Carbonyl- noch Hydroxyl-Funktionen aufweisen⁶⁸. Auf Grund dieser Feststellungen war es naheliegend, eine Ätherbildung zu vermuten und im Rahmen unserer Untersuchungen, die sich mit selektiven Angriffsreaktionen an C-18 des Steroidgerüstes befassten, eine analoge Oxydation auf einen geeigneten 20-Pregnan-Alkohol zu übertragen. Tatsächlich ergab die Behandlung von (20R)-3 β -Acetoxy-20-hydroxy-5 α -pregnan (**84**)⁶⁹ als Hauptprodukt das (20R)-18,20-Oxido-Steroid **85**^{64,65}. Die Struktur desselben konnte dadurch bewiesen werden, dass **85**

lichen bei den bisher untersuchten (20S)-Hydroxy-*pregnan*-Derivaten vom Typus **91**, die unter gleichen Reaktionsbedingungen in ausgezeichneter Ausbeute die entsprechenden Äther der Struktur **92** liefern.

Dieser Äther-Ringschluss (**84** → **85**) erinnert an die Cyclisation zum bicyclischen Äther **93**, die COREY und WHITE⁷⁰ durch Einwirkung von *p*-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid auf 1,3,3-Trimethyl-cyclohexyl-hydroperoxyd-(1) glückte.



⁶⁸ Privatmitteilung von Dr. M. Lj. MIHAJOVIĆ.

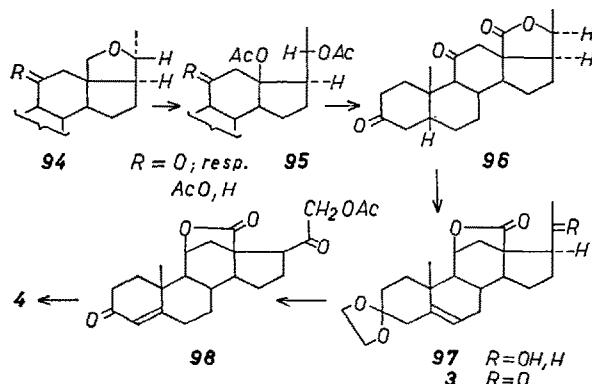
⁶⁹ W. KLYNE und D. H. R. BARTON, J. Amer. chem. Soc. 71, 1500 (1949).

⁷⁰ E. J. COREY und R. W. WHITE, J. Amer. chem. Soc. 80, 6686 (1958).

Hinsichtlich des Mechanismus der Ätherbildung mittels Blei(IV)-acetat-Oxydation darf zufolge früherer Arbeiten⁷¹ angenommen werden, dass als erster Schritt die Ausbildung eines Alkoxy-Derivates des vierwertigen Bleis erfolgt. Die Entscheidung, ob dem Zerfall desselben ionische oder radikalische Natur zukommt, ist mangels genügender Anhaltspunkte wohl noch verfrüht.

4. Partialsynthese des *nat.*-Aldosterons

Gestützt auf den mittels Blei(IV)-acetat-Einwirkung erzielten Äther-Ringschluss sowie auf die Ausarbeitung verschiedener Methoden zur präparativen Öffnung des Äthers **85**⁷² konnte schliesslich in enger Zusammenarbeit mit der unter der Leitung von WETTSTEIN und ANNER stehenden Forschungsgruppe der CIBA erstmals eine Partialsynthese des *nat.*-Aldosterons verwirklicht werden⁷³. Diese stellte im Vergleich zu den bekannten Totalsynthesen hinsichtlich Ausbeute und Anzahl der Reaktionsstufen eine höchst bedeutsame Verbesserung dar. Als Ausgangsmaterial gelangten 11-oxygenierte Steroide zur Anwendung, die sowohl aus Gallensäuren wie aus pflanzlichen Sapogeninen und Sterinen leicht zugänglich sind. Durch Überführung dieser Produkte in 18,20-Oxido-Derivate (vgl. Partialformel **94**) und Spaltung des Ätherrings mit Bortrifluorid-Ätherat in Acetanhydrid wurden die entsprechenden (20S)-18,20-Diacetoxo-Verbindungen vom Typus **95** hergestellt, die nach Verseifung und Oxydation als gemeinsames Hauptprodukt das Lacton **96** lieferten.



Der üblichen Einführung der Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-Gruppierung in den Ringen A und B folgte die Reduktion der 11-Ketogruppe unter simultaner Umlactonierung zum 20-Hydroxy-lacton **97**, das sich seinerseits zur *nat.*-Form des bereits früher⁵ totalsynthetisch gewonnenen Racemats **3** oxydieren liess. Der Einbau des Acetatrestes in C-21 erfolgte nach beschriebenen Methoden und führte zum optisch aktiven Acetoxy-keton **98**, das bekanntlich durch Spaltung seines Racemats bereits isoliert und zum Ketol **4**^{5,6} hydrolisiert worden war^{8,74}.

5. Schlussbetrachtungen

An den in Abschnitt 3 besprochenen Beispielen wurde eindrücklich demonstriert, wie durch konstellativ günstige Fixierung der Reaktionszentren zueinander ein sonst kaum durchführbarer selektiver Angriff an nicht aktivierten Kohlenstoffatomen überraschend leicht herbeigeführt werden kann. Es ist zweifellos zu erwarten, dass unter Ausnutzung der gleichen Prinzipien und unter Zuziehung neuer, leistungsfähigerer Reagenzien weitere Reaktionen desselben Typus gefunden werden können. Die Auswertung solcher neuartiger Umsetzungen für synthetische Aufgaben, insbesondere auf dem Gebiet der Naturstoffchemie, dürfte verlockende Möglichkeiten eröffnen.

Die erreichten Resultate gestatten, das gestellte Problem in der Weise zu lösen, dass durch die direkte Oxygenierung der angulären Methylgruppe 18 des Steroidgerüstes die erste ergiebige Partialsynthese von *nat.*-Aldosteron ausgeführt werden konnte.

Abschliessend möchten wir der Meinung Ausdruck geben, dass eine weitere Entwicklungsmöglichkeit dieser an Hand *intramolekularer* Reaktionen erprobten Substitutionsmethoden dahin zielen dürfte, nach analogen *intermolekularen* Umsetzungen mit ebenso selektiver Wirkung zu suchen. Damit würden sich endlich lang gesuchte *chemische Modelle für enzymatische Reaktionen* ergeben.

Summary

The problem of an efficient partial synthesis of the important corticosteroidal hormone, aldosterone, involves the ability to obtain steroids with functional groups at C-18. Thus, naturally occurring steroid alkaloids, holarrhimine and conessine, were degraded to nitrogen-free 18-hydroxysteroids.

In order to find other more efficient methods of synthesis, attempts were made to effect direct functionalization of the unactivated angular methyl group 18 in steroids. This was achieved by known and by novel intramolecular substitution procedures.

In the course of these investigations, conessin-type compounds, novel pentacyclic steroids with four- and five-membered E ring as well as novel 18,20-oxido steroids were synthesized from pregnane derivatives. The lead tetraacetate oxidation of 20-hydroxypregnanes, leading to ether formation between C-18 and C-20, ultimately provided the key step for the first partial synthesis of *nat.*-aldosterone. The latter work was carried out in close collaboration with the research group of the Pharmaceutical Department of CIBA Ltd., Basle.

⁷¹ R. CRIEGEE, L. KRAFT und B. RANK, Liebigs Ann. 507, 159 (1938).

⁷² B. KAMBER, G. CAINELLI, D. ARIGONI und O. JEGER, Helv. chim. Acta 43, 347 (1960).

⁷³ K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI und O. JEGER, Exper. 16, 21 (1960).

⁷⁴ Zusatz bei der Korrektur: Gestützt auf unsere Veröffentlichung⁶⁴, haben inzwischen L. VELLUZ, G. MÜLLER, R. BARDONESCHI und A. POITTEVIN, Comptes rendus 250, 725 (1960), eine analoge Partialsynthese des *nat.*-Aldosterons verwirklicht.