

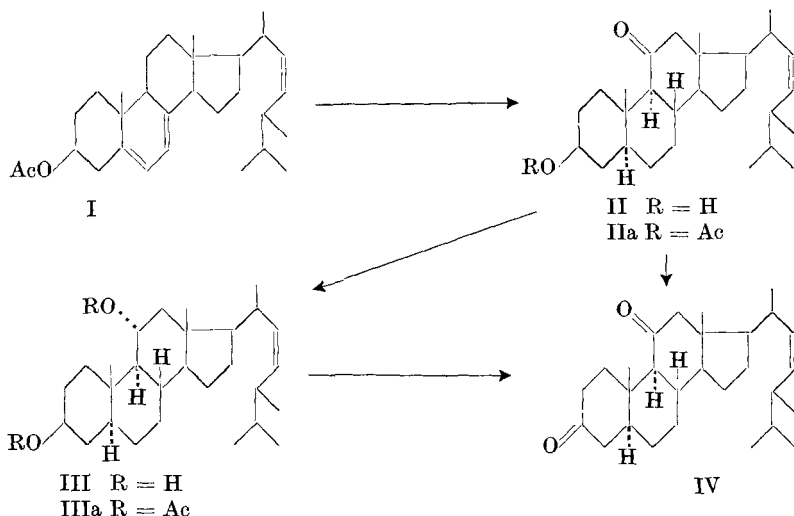
194. Über Steroide und Sexualhormone.

183. Mitteilung¹⁾.Zur Überführung von 11-Keto- in 11 α -Oxy-Steroide

von H. Heusser, R. Anliker und O. Jeger.

(10. VI. 52.)

In vorangehenden Mitteilungen dieser Reihe beschrieben wir präparativ günstige Reaktionsfolgen, mit deren Hilfe es gelingt, ausgehend von Ergosterin-acetat (I) das $\Delta^{22,23}$ -3 β -Acetoxy-11-keto-ergosten (IIa)²⁾ und das $\Delta^{22,23}$ -3 β , 11 α -Dioxy-ergosten (III)³⁾ zu bereiten. Diese beiden neuen Verbindungen stellen wichtige Zwischenprodukte in der Überführung von Ergosterin in Nebennierenrinden-Hormone dar⁴⁾. Bei der Wiederholung unserer Versuche mit grösseren Materialmengen konnten die Ausbeuten an den Verbindungen II und III noch bedeutend verbessert werden.



In dieser Arbeit berichten wir über die experimentelle Verknüpfung der Endprodukte IIa bzw. III beider Versuchsreihen.

¹⁾ 182. Mitt.: B. **85**, 491 (1952).

²⁾ H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, *Helv.* **34**, 2106 (1951); vgl. auch Fussnote 4.

³⁾ H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, *Helv.* **35**, 936 (1952). Vgl. auch R. C. Anderson, R. Budziarek, G. T. Newbold, R. Stevenson & F. S. Spring, *Chem. u. Ind.* **1951**, 1035.

⁴⁾ Vgl. z. B. E. M. Chamberlin, W. V. Ruyle, A. E. Erickson, J. M. Chemerda, L. M. Aliminosa, R. T. Erickson, G. E. Sita & M. Tishler, *Am. Soc.* **73**, 2396 (1951).

Diese Verknüpfung gelang uns auf zwei Wegen. Erstens, durch Verseifung der Ester-Gruppierung in der Verbindung IIa und Oxydation des erhaltenen freien Oxy-ketons II¹⁾ zum 3,11-Diketon IV, welches auch durch Oxydation des $\Delta^{22,23}$ -3 β ,11 α -Dioxy-ergostens (III)²⁾ erhalten wurde. Zweitens, durch Reduktion des 11-Ketons IIa zum 11 α -Oxy-Steroid III, welches in Form seines Diacetats IIIa²⁾ isoliert wurde.

Durch diese gegenseitigen Umwandlungen konnte nun noch die letzte Unsicherheit, die in der Konfiguration an C9 des 11 α -Oxy-Steroids III lag, behoben werden. Aus der Reduktion von II zu III geht eindeutig hervor, dass die 11 α -Oxy-Verbindung III in bezug auf diese Ringverknüpfungsstelle die gleiche Konfiguration wie das Keton II besitzt und daher, was die Stereochemie des Gerüsts anbetrifft, mit den natürlichen Steroiden vollständig übereinstimmt. Bereits früher ist nämlich das 11-Keton IIa in 3 β -Acetoxy-ergostan umgewandelt³⁾ und durch Abbau der Seitenkette mit anderen 11-Keto-Verbindungen bekannter Konfiguration verknüpft worden⁴⁾.

Die Reduktion des 11-Keto-Steroids II zur 11 α -Oxy-Verbindung III ist nicht nur was die Konstitution und Konfiguration dieser Verbindungen anbetrifft von Interesse, sondern sie eröffnet auch eine allgemein gangbare Möglichkeit zum vorübergehenden Schutz der reaktionsträgen Keto-Gruppe in Stellung 11. Es ist bekannt, dass solche Ketone sowohl bei der katalytischen Hydrierung⁵⁾, als auch bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid⁶⁾, Lithiumborhydrid⁷⁾, und Natriumborhydrid⁸⁾ lediglich die nicht acylierbaren 11 β -Oxy-Steroide liefern.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung folgt, dass im Gegensatz zu den bisher bekannten Reduktionsmethoden die Behandlung von 11-Ketonen mit Natrium und Alkohol im Endeffekt einen ganz anderen sterischen Verlauf nimmt, wobei in guter Ausbeute 11 α -Oxy-Steroide entstehen. Auf Grund des zur Zeit vorliegenden experimentellen Materials kann jedoch vorläufig nicht entschieden werden, ob diese 11 α -Oxy-Verbindungen primäre Reduktionsprodukte von

¹⁾ E. M. Chamberlin, W. V. Ruyle, A. E. Erickson, J. M. Chemerda, L. M. Aliminos, R. T. Erickson, G. E. Sita & M. Tishler, Am. Soc. **73**, 2396 (1951).

²⁾ H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, Helv. **35**, 936 (1952).

³⁾ H. Heusser, K. Eichenberger, R. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. **34**, 2106 (1951).

⁴⁾ E. M. Chamberlin, W. V. Ruyle, A. E. Erickson, J. M. Chemerda, L. M. Aliminos, R. T. Erickson, G. E. Sita & M. Tishler, Am. Soc. **73**, 2396 (1951).

⁵⁾ Vgl. z. B. die zusammenfassende Mitteilung über „Konfiguration der Cortico-Steroide“ von J. von Euw & T. Reichstein, Helv. **30**, 305 (1947), insbesondere Fussnote 4, S. 207.

⁶⁾ Vgl. z. B. L. H. Sarett, M. Tishler & K. Folkers, Am. Soc. **73**, 1777 (1951).

⁷⁾ N. L. Wendler, R. P. Graber, R. E. Jones & M. Tishler, Am. Soc. **72**, 5793 (1950).

⁸⁾ H. Heymann & L. F. Fieser, Am. Soc. **73**, 5252 (1951).

11-Ketonen darstellen. Es ist auch möglich¹⁾, jedoch in diesem speziellen Falle nicht sehr wahrscheinlich, dass primär die sterisch stark gehinderten 11 β -Oxy-Verbindungen mit polarer Hydroxyl-Gruppe entstehen, welche unter den angewandten Reaktionsbedingungen nachträglich eine Epimerisierung zu den thermodynamisch stabileren, sterisch weniger gehinderten 11 α -Oxy-Steroiden mit äquatorialer Hydroxyl-Gruppe erfahren könnten.

Im Zusammenhang mit diesen aufgeworfenen Fragen ist zu erwähnen, dass wohl Fälle der Epimerisierung von 11 β -Oxy- zu 11 α -Oxy-Steroiden bekannt sind²⁾, doch handelt es sich hier um 12-Keto-11-oxy-Verbindungen, also um α -Oxyketone bei denen eine solche Stabilisierung ohne weiteres zu erwarten ist. Ob sich auch isolierte 11 β -Oxy-Steroide unter denselben Bedingungen, die wir zur Reduktion des Ketons II angewendet haben, in gleichem Masse umlagern lassen, soll gelegentlich untersucht werden. In diesem Zusammenhang möchten wir besonders darauf hinweisen, dass auch beim tetracyclischen Lanostadienol, dessen Kohlenstoffgerüst eine weitgehende Ähnlichkeit mit demjenigen der Steroide zeigt, der gleiche Unterschied bei der Reduktion einer im Ring C liegenden, reaktions-trägen Carbonyl-Gruppe mit Lithiumaluminiumhydrid³⁾ und katalytisch erregtem Wasserstoff einerseits⁴⁾ und Natrium und Propanol andererseits⁵⁾ zu finden ist. Hier lassen sich — in Übereinstimmung mit unserer, oben erwähnten Vermutung — die, den 11 β -Oxy-Steroiden entsprechenden Verbindungen wie z. B. das Lanostadiol³⁾ mit Natrium und Alkohol unter den bei der Reduktion von 11-Ketonen angewandten Bedingungen nicht epimerisieren⁴⁾.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁶⁾.

$\Delta^{22,23}$ -3 β -Oxy-11-keto-ergosten (II)⁷⁾. 120 mg rohes $\Delta^{22,23}$ -3 β -Acetoxy-11-keto-ergosten⁸⁾⁹⁾ wurden in 25 cm³ 3-proz. methanolischer Kalilauge 40 Min. am Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung der Reaktionslösung konnten nach dreimaligem

¹⁾ Vgl. dazu *D. H. R. Barton*, *Exper.* **6**, 315 (1950).

²⁾ Vgl. dazu *T. F. Gallagher & W. P. Long*, *J. Biol. Chem.* **162**, 521 (1946).

³⁾ *W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **33**, 1893 (1950).

⁴⁾ Unveröffentlichte Versuche aus unserem Laboratorium von Herrn *T. Lyssy*.

⁵⁾ *C. S. Barnes, D. H. R. Barton, A. R. H. Cole, J. S. Fawcett & B. R. Thomas*, *Chem. und Ind.* **1952**, 426.

⁶⁾ Die Schmelzpunkte wurden in evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁷⁾ *E. M. Chamberlin, W. V. Ruyle, A. E. Erickson, J. M. Chemerda, L. M. Aliminosa, R. L. Erickson, G. E. Sita & M. Tishler*, *Am. Soc.* **73**, 2396 (1951), ermittelten für diese Verbindung ein spez. Drehvermögen von +26,6°.

⁸⁾ *H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger*, *Helv.* **34**, 2106 (1951).

⁹⁾ Dieses Rohprodukt ist verunreinigt* mit $\Delta^{22,23}$ -3 β -Acetoxy-ergosten; vgl. Fussnote 8.

Umkristallisieren aus Methanol-Wasser 62 mg filzige Nadeln vom Smp. 167—168° isoliert werden. Zur Analyse wurde eine Probe 24 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = +26^\circ \quad (c = 0,915 \text{ in Chloroform})$$

3,708 mg Subst. gaben 11,033 mg CO₂ und 3,700 mg H₂O

C₂₈H₄₆O₂ Ber. C 81,10 H 11,18% Gef. C 81,20 H 11,16%

$\Delta^{22,23,3,11}$ -Diketo-ergosten (IV). a) Aus $\Delta^{22,23,3\beta,11\alpha}$ -Dioxy-ergosten (III)¹⁾. 40 mg $\Delta^{22,23,3\beta,11\alpha}$ -Dioxy-ergosten (III) wurden in 15 cm³ Benzol gelöst und mit 12,2 cm³ einer Eisessig-Chromtrioxyd-Lösung (1,14 mg akt. O/cm³ enthaltend) und 4 cm³ Wasser versetzt. Das Gemisch wurde 12 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt und darauf in üblicher Weise aufgearbeitet. Der neutrale Rückstand (37 mg) wurde an 1,1 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) adsorbiert. Mit 200 cm³ Petroläther wurden 30 mg einer kristallisierten Fraktion erhalten, die aus Petroläther-Pentan umgelöst 20 mg Nadeln vom Smp. 157—160° lieferte. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Pentan umkristallisiert und 18 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 162—163°.

$$[\alpha]_D^{21} = +51^\circ \quad (c = 0,795 \text{ in Chloroform})$$

3,420 mg Subst. gaben 10,248 mg CO₂ und 3,328 mg H₂O

C₂₈H₄₄O₂ Ber. C 81,50 H 10,75% Gef. C 81,77 H 10,89%

b) Aus $\Delta^{22,23,3\beta}$ -Oxy-11-keto-ergosten (II). 65 mg rohes Oxy-keton II²⁾ wurden in 15 cm³ Benzol gelöst und mit 9,2 cm³ einer Eisessig-Chromtrioxyd-Lösung (1,14 mg akt. O/cm³ enthaltend) versetzt. Nach Zufügen von 4 cm³ Wasser bildeten sich zwei Schichten. Die Lösung wurde 8 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Mit wenig Methanol wurde überschüssiges Oxydationsmittel zersetzt und die Reaktionslösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt (63 mg) wurde zur Reinigung an 2 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) adsorbiert.

Mit 150 cm³ Petroläther liessen sich 37 mg einer bei 167—170° schmelzenden Verbindung eluieren. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Aceton-Methanol umkristallisiert und 12 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 173—174°.

$$[\alpha]_D^{20} = +7^\circ \quad (c = 0,615 \text{ in Chloroform})$$

3,646 mg Subst. gaben 11,294 mg CO₂ und 3,810 mg H₂O

C₂₈H₄₆O Ber. C 84,36 H 11,63% Gef. 84,53 H 11,69%

Es liegt das $\Delta^{22,23,3}$ -Keto-ergosten vor³⁾.

Die Petroläther-Benzol-(9:1)-Fraktionen lieferten 21 mg des Diketons IV, das aus Pentan in Nadeln kristallisierte und bei 163—164° schmolz.

$$[\alpha]_D^{21} = +53^\circ \quad (c = 0,532 \text{ in Chloroform})$$

Eine Mischprobe mit dem unter a) beschriebenen Präparat von IV zeigte keine Erniedrigung des Smp.

$\Delta^{22,23,3\beta,11\alpha}$ -Diacetoxy-ergosten (IIIa)¹⁾. 37 mg $\Delta^{22,23,3\beta}$ -Acetoxy-11-keto-ergosten wurden in 10 cm³ absolutem Propanol gelöst und die Lösung zum Sieden gebracht. Innerhalb von 30 Minuten wurden der siedenden Lösung 400 mg blanke Natrium-Schnitzel zugefügt. Nach weiteren 40 Min. hatte sich alles Natrium umgesetzt. Das kalte Reaktionsgemisch wurde in einen mit Wasser und Äther beschickten Scheidetrichter gegossen, die ätherische Schicht mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Reaktionsprodukt wurde über Nacht mit 2 cm³ Acetanhydrid und 2 cm³ Pyridin bei Zimmertemperatur stengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Den Rückstand adsorbierte man zur Reinigung an 800 mg Alu-

¹⁾ H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, Helv. **35**, 936 (1952).

²⁾ Dieses Präparat, das durch direkte Kristallisation nicht leicht zu reinigen ist, enthält noch $\Delta^{22,23,3\beta}$ -Oxy-ergosten³⁾.

³⁾ D. H. R. Barton, J. D. Cox & N. J. Holness, Soc. **1949**, 1771, geben für diese Verbindung ein spez. Drehvermögen von +8° und einen Smp. von 165,5° an

miniumoxyd (Akt. II/III). Mit 75 cm³ Petroläther konnten 38 mg eines kristallinen Produktes eluiert werden. Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol schmolzen die derben Nadeln bei 127–128°. Zur Analyse wurde das Präparat aus Methanol umkristallisiert und 18 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 128–129°.

$$[\alpha]_D = -33^{\circ} \quad (c = 1,580 \text{ in Chloroform})$$

3,700 mg Subst. gaben 10,425 mg CO₂ und 3,498 mg H₂O

C₃₂H₅₂O₄ Ber. C 76,75 H 10,47% Gef. C 76,90 H 10,58%

Eine Mischprobe mit dem früher, auf einem anderen Wege bereiteten $\Delta^{22,23}$ -3 β ,11 α -Diacetoxy-ergosten¹⁾ zeigte keine Erniedrigung des Smp.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion von 11-Keto-Steroiden mit Natrium in Alkohol in guter Ausbeute zu 11 α -Oxy-Verbindungen führt. Im Endeffekt nimmt diese Reaktion einen ganz anderen sterischen Verlauf als sämtliche bis heute beschriebenen Reduktionsverfahren von 11-Keto-Steroiden.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

195. Über Alkylenimin-Derivate.

2. Mitteilung²⁾

von E. Tagmann, E. Sury und K. Hoffmann.

(11. VI. 52.)

In unserer 1. Mitteilung²⁾ über Alkylenimin-Derivate haben wir die Herstellung von in 3-Stellung basisch substituierten Pyrrolidin-, Piperidin- und Hexamethylenimin-Derivaten beschrieben. Einige dieser Verbindungen zeichneten sich durch ihre ausgesprochene parasympathicolytische Wirkung aus. In engem Zusammenhang mit diesen Arbeiten stand auch die Darstellung von solchen 2,6-Dioxopiperidinen, die in der 3-Stellung anstatt eines basischen Substituenten insbesondere eine Alkylgruppe tragen. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen 3-Phenyl-3-alkyl-2,6-dioxo-piperidine, die auch als α -Phenyl- α -alkyl-glutarsäureimide bezeichnet werden können, im speziellen das 3-Phenyl-3-äthyl-2,6-dioxo-piperidin, weisen nun bei niederer Toxizität gute anticonvulsive Eigenschaften auf³⁾.

¹⁾ H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, Helv. **35**, 936 (1952).

²⁾ Helv. **35**, 1235 (1952).

³⁾ Die pharmakologische Prüfung dieser Verbindungen wurde in den biologischen Laboratorien der wissenschaftlichen Abteilung durch F. Gross und J. Tripod ausgeführt. Eine ausführliche Mitteilung hierüber erfolgt andernorts.