

133. Über Steroide und Sexualhormone.

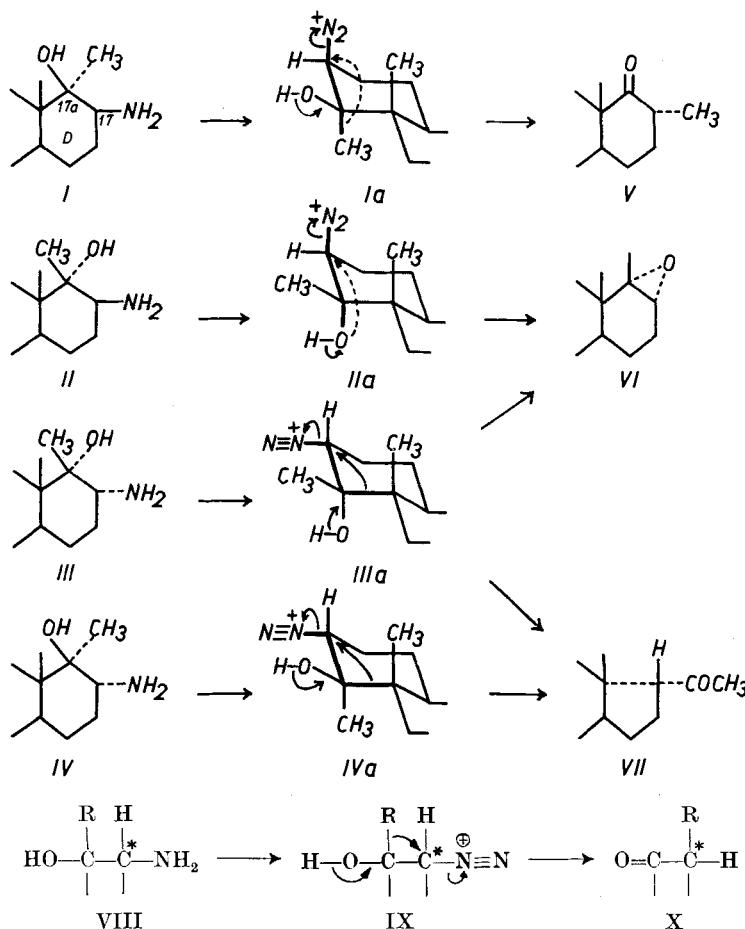
205. Mitteilung¹⁾.

Über weitere Umlagerungen in den Ringen C und D der Steroide

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

(13. VI. 55.)

Der sterische Verlauf der Semipinakolin-Desaminierung wurde kürzlich von *Shoppee* und Mitarbeitern²⁾ am Beispiel der vier möglichen, stereoisomeren Oxy-amine I–IV eingehend untersucht. Er kam



¹⁾ 204. Mitt., *Helv.* **38**, 411 (1955).

²⁾ *R. J. W. Cremlyn, D. L. Garmaise & C. W. Shoppee, J. chem. Soc.* **1953**, 1847.

dabei zur Ansicht, dass es sich bei dieser Reaktion in den meisten Fällen um einen synchronisierten Prozess (gekoppelte Reaktion) handelt, welcher über ein Diazoniumion vom Typus IX (vgl. auch Ia – IVa) führt.

Dieser Mechanismus vermag die zahlreichen bekannten Fälle¹⁾ der Semipinakolin-Desaminierung zu erklären, in welchen die optische Aktivität unter Umkehrung der Konfiguration erhalten bleibt (vgl. X sowie I → V, II → VI, III → VII und IV → VIII)²⁾.

Werden die räumlichen Verhältnisse der vier isomeren Oxy-amine I – IV der D-Homo-Steroid-Reihe unter dem Aspekt der Konformationsanalyse betrachtet, so gelangt man zum Schluss, dass die Desaminierung dieser Verbindungen gemäss den stereoelektronischen Prinzipien verläuft³⁾, nach welchen die coplanare Anordnung der an der Reaktion beteiligten Zentren eine Voraussetzung darstellt^{4–6)}.

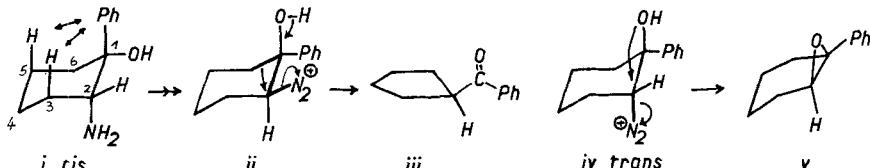
¹⁾ Vgl. Fussnote 2, Seite 1171, sowie A. McKenzie, R. Roger & G. O. Wills, J. chem. Soc. 1926, 779; H. I. Bernstein & F. W. Whitmore, J. Amer. chem. Soc. 61, 1324 (1939); C. K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell University Press, Ithaca 1953, 506; F. Ramirez & S. Stafiej, J. Amer. chem. Soc. 77, 134 (1955).

²⁾ In den hier diskutierten Beispielen stellt der Übergang von III → VI eine Ausnahme dar, bei welcher unter Ausbildung eines Carbeniumions (C-17) eine teilweise Racemisierung erfolgt. Damit verbunden ist die Erhaltung der ursprünglichen Konfiguration an C-Atom 17. Analog verlaufende Fälle werden von Ingold¹⁾ eingehend diskutiert.

³⁾ Der Übergang III → VI, welcher hier nicht eingeordnet werden kann, wurde bereits diskutiert (vgl. ²⁾).

⁴⁾ Ähnliche Betrachtungen waren auch wegleitend bei der Untersuchung des sterischen Verlaufes der Wolff-Kishner-Reduktion von α -Oxy-ketonen; vgl. R. B. Turner, R. Anliker, R. Helbling, J. Meier & H. Heusser, Helv. 38, 411 (1955).

⁵⁾ An einem weiteren, sehr schönen Beispiel einer Semipinakolin-Desaminierung konnten in neuester Zeit D. Y. Curtin & S. Schmukler, J. Amer. chem. Soc. 77, 1105 (1955), im Falle der cis- und trans-isomeren 2-Amino-1-phenyl-cyclohexanole ebenfalls die Abhängigkeit des sterischen Verlaufes der Reaktion vom räumlichen Bau der Molekel demonstrieren. Curtin erklärt die außerordentlich leicht verlaufende Umwandlung von

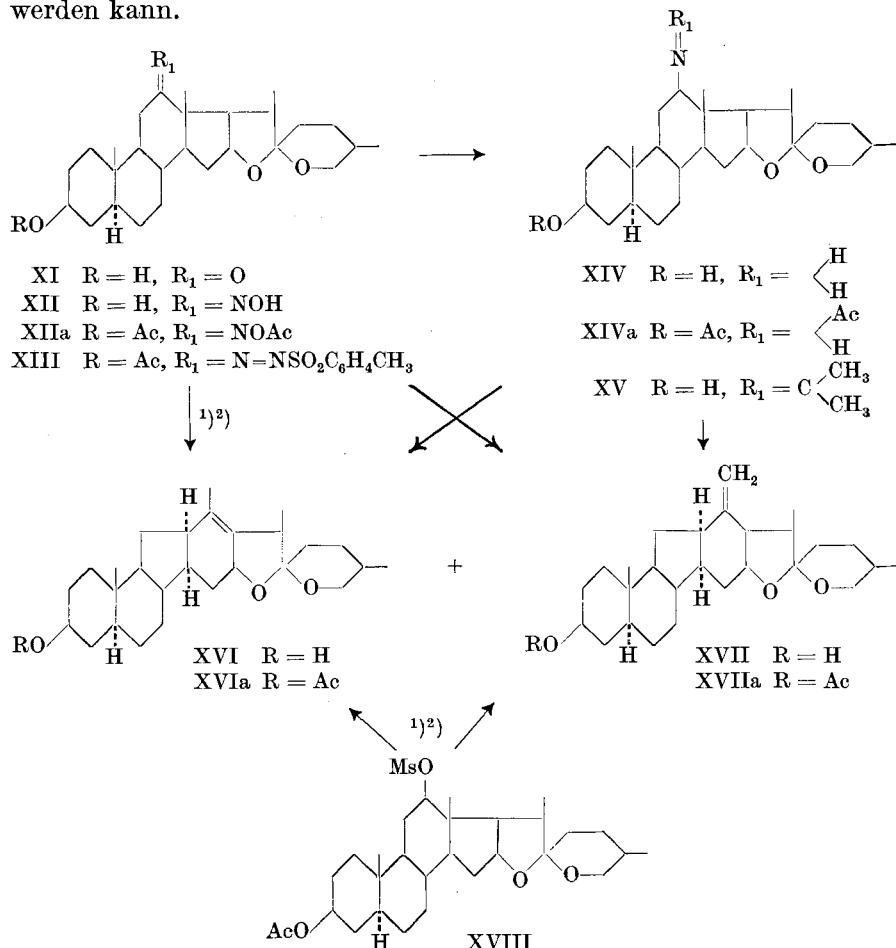


i → iii mit einem „Axial-Effekt“ der Phenyl-Gruppe. Eine einfache Erklärung der leicht verlaufenden Bildung von iii und von v findet man aber in dem hier bereits diskutierten sterischen Verlauf der Desaminierungs-Reaktionen. Im Falle der cis-Verbindung i mit axialer Anordnung des Phenyl- und des Amino-Substituenten ist anzunehmen, dass dieses System infolge der zweifachen 1,3-Hinderung⁶⁾ (H → Phenyl) zum thermodynamisch stabileren Raumisomeren mit äquatorialer Anordnung der Gruppierungen $-\text{NH}_2$ und $-\text{C}_6\text{H}_5$ übergehen wird (vgl. Formel ii). Damit sind aber die günstigen Voraussetzungen für die Umlagerung des Ringgerüstes — Koplanarität der an der Reaktion beteiligten Zentren (C-Atome 1, 2, 6 und Diazonium-Gruppe) — zum Cyclopenten-Derivat iii gegeben⁷⁾. Genau dieselben Überlegungen sind auch für das trans-Isomere iv zutreffend, das auf Grund seines sterischen Baues in das Oxyd v übergehen muss.

⁶⁾ D. H. R. Barton, J. chem. Soc. 1953, 1027.

⁷⁾ Das Diazoniumion ii entspricht stereochemisch betrachtet vollständig der Verbindung IIIa von Shoppee (l. c.).

Es schien uns nun von Interesse, zu untersuchen ob ähnliche Fälle auch bei einer gewöhnlichen *Demjanov*-Desaminierung aufzufinden sind. Für eine solche Untersuchung eignet sich besonders ein Amin, welches im Falle der zu erwartenden Umlagerung zu einem Produkt führt, dessen Konstitution bereits bekannt ist und dessen Stereochemie auf Grund des hier diskutierten Reaktionsmechanismus abgeleitet werden kann.



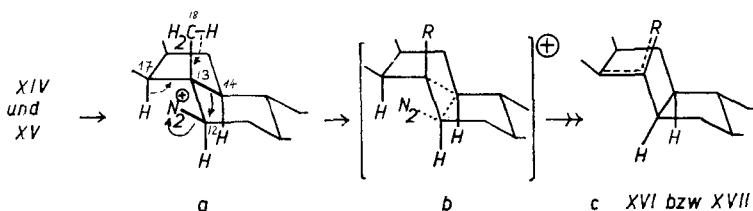
Eine solche Verbindung stellt das Amin XIV dar, welches aus Hecogenin (XI) leicht zugänglich ist. Die Reduktion des Oxims XII aus Hecogenin (XI) mit Natrium in Propanol führte in einheitlicher

¹⁾ R. Hirschmann, C. S. Snoddy, C. F. Hiskey & N. L. Wendler, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4013 (1954); J. Elks, G. H. Phillipps, D. A. H. Taylor & L. J. Wyman, J. chem. Soc. 1954, 1739.

²⁾ Vgl. auch Fussnote 2, Seite 1175; sowie N. L. Wendler, R. F. Hirschmann, H. L. Slates & R. W. Walker, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1632 (1955).

Reaktion zum gesuchten Amin XIV, in welchem die Amino-Gruppe an C-12 die äquatoriale Lage einnimmt¹⁾. Diese Verbindung XIV wurde durch das N-Acetyl-3-acetat XIVa und die mit Aceton bereitete Schiff'sche Base XV näher charakterisiert. Sowohl das freie Amin XIV als auch die Schiff'sche Base XV eigneten sich vorzüglich für das Studium der geplanten Umsetzungen. Aus beiden Verbindungen entstand unter Umlagerung des Gerüstes ein Gemisch der C-Nor-Verbindungen XVI (65%) und XVII (15%). Die Acetate XVIa und XVIIa liessen sich durch fraktionierte Kristallisation und Chromatographie trennen²⁾.

Da die Desaminierung der Verbindungen XIV und XV nahezu vollständig unter Umlagerung des Gerüstes erfolgt, ist man geneigt anzunehmen, dass es sich hier wie bei den von Shoppee und Mitarbeitern³⁾ diskutierten Fällen um eine gekoppelte Reaktion handelt, die über ein Diazoniumion vom Typus a und einen Übergangszustand, der durch die Formel b dargestellt werden kann, führt. Aus diesen Betrachtungen kann auch die cis-Verknüpfung der Ringe C und D in den Umlagerungsprodukten XVI und XVII abgeleitet werden (vgl. Formel C).



Wird das Proton an C-17 ausgestossen, so gelangt man zur Verbindung XVI mit endocyclischer Doppelbindung; wird dagegen das Proton an C-18 eliminiert, so führt die Reaktion zur Methylen-Verbindung XVII. Es ist darauf hinzuweisen, dass auch unter den verschiedenen Reaktionsbedingungen bei der Desaminierung die isomeren Umlagerungsprodukte XVI und XVII immer in demselben Mengenverhältnis erhalten werden. Daraus geht hervor, dass die Verbindung XVI mit endocyclischer Doppelbindung nicht ein Sekundär-Produkt der Reaktion darstellt, dessen Bildung durch eine Verschiebung der Doppelbindung in XVII leicht zu erklären wäre. Elks und

¹⁾ Vgl. dazu N. L. McNiven & J. Read, J. chem. Soc. 1952, 153; R. D. Haworth, J. McKenna & R. G. Powell, ibid. 1953, 1110; D. H. R. Barton, ibid. 1953, 1027; R. J. W. Cremlyn, D. L. Garmaise & C. W. Shoppee, ibid. 1953, 1847.

²⁾ Auch durch wiederholtes Chromatographieren der verschiedenen Mutterlaugen gelang es nicht, neben den Verbindungen XVIa und XVIIa weitere kristallisierte Produkte zu fassen.

³⁾ C. W. Shoppee, Proc. Leeds Phil. Soc. I, 301 (1928); R. J. W. Cremlyn, D. L. Garmaise & C. W. Shoppee, J. chem. Soc. 1953, 1847.

Mitarbeitern¹⁾ gelang es nicht, durch 2stündiges Kochen der Methylenverbindung XVII mit p-Toluolsulfosäure in Methanol oder mit Hilfe von Methansulfochlorid eine Verschiebung der Doppelbindung zu erzwingen. Dagegen konnten Hirschmann und Mitarbeiter²⁾ zeigen, dass eine solche Isomerisierung durch längeres Stehen (7 Tage) von XVII in Ameisensäure realisierbar ist. Beide Substanzen (XVI und XVII) wurden bereits früher auf anderem Wege hergestellt^{1,2)}. Ihre Konstitution und Konfiguration ist mit Ausnahme der Art der Verknüpfung der Ringe C und D auch bereits festgelegt. So erhielten Hirschmann und Mitarbeiter³⁾ sowohl bei der Solvolyse des Mesylates XVIII als auch bei dessen Behandlung mit Kalium-t-butylate ein Gemisch von XVI und XVII, in welchem die Verbindung XVI das Hauptprodukt darstellt. Dagegen ist es möglich, die Methylen-Verbindung XVII in besserer Ausbeute (78%) zu erhalten durch Behandlung des p-Toluolsulfonylhydrazons XIII mit starkem Alkali³⁾.

Mit der Umlagerung des äquatorialen Amins XIV zu den C-Nor-D-homo-Verbindungen XVI und XVII konnte erstmals gezeigt werden, dass in dem hier untersuchten Falle auch die Demjanov-Desaminierung eine gekoppelte Reaktion darstellt, deren stereochemisches Resultat von der Konformation der an der Reaktion beteiligten Zentren abhängt.

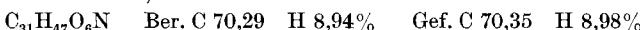
Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁴⁾.

Oxim des Hecogenins (XII). Das in üblicher Weise bereitete Oxim XII schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren bei 317–318°. Die in feinen Plättchen kristallisierende Verbindung wurde aus Chloroform-Äthanol umgelöst und zur Analyse 48 Std. im Hochvakuum bei 85° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$ ($c = 0,856$ in Chloroform).



3β-Acetoxy-acetyl-oxim XIIa. Durch Behandeln von XII mit gleichen Mengen Pyridin und Acetanhydrid während 30 Min. bei 80° konnte das 3β-Acetoxy-acetyl-oxim XIIa gewonnen werden; aus Methanol Nadeln vom Smp. 185°. $[\alpha]_D^{20} = +7,9^\circ$ ($c = 1,014$ in Chloroform).



3β-Oxy-12β-amino-22α,5α-spirostan (XIV). 5,017 g Oxim XII wurden in 350 cm³ absolutem Propanol suspendiert. In Stickstoff-Atmosphäre wurden dem siedenden Gemisch 25 g Na innerhalb von 30 Min. portionenweise zugegeben. Nach ½ Std. war die organische Verbindung vollends in Lösung gegangen, worauf die Lösung weitere

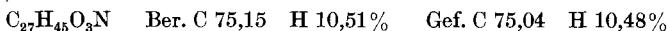
¹⁾ J. Elks, G. H. Phillipps, D. A. H. Taylor & L. J. Wyman, J. chem. Soc. **1954**, 1739.

²⁾ R. Hirschmann, C. S. Snoddy & N. L. Wendler, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2693 (1952); R. Hirschmann, C. S. Snoddy & N. L. Wendler, ibid. **75**, 3252 (1953); C. F. Hiskey, R. Hirschmann & N. L. Wendler, ibid. **75**, 5135 (1953); R. Hirschmann, C. S. Snoddy, C. F. Hiskey & N. L. Wendler, ibid. **76**, 4013 (1954).

³⁾ R. Hirschmann, C. S. Snoddy, C. F. Hiskey & N. L. Wendler, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4013 (1954).

⁴⁾ Alle Smp. wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt.

1½ Std. am Rückfluss gekocht wurde. Die erhaltene Lösung wurde mit Essigsäure neutralisiert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den Rückstand löste man in wenig Wasser, versetzte mit 2-n. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion und extrahierte mit Äther. Das Amin XIV wurde mit 2-n. Salzsäure ausgezogen und in üblicher Weise isoliert (4,461 g). Aus Methylenchlorid-Petroläther kristallisierten 3,884 g des Oxy-amins XIV in Nadeln vom Smp. 223–224°. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal umkristallisiert und im Hochvakuum 48 Std. bei 85° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -66,9^\circ$ ($c = 1,229$ in Chloroform).

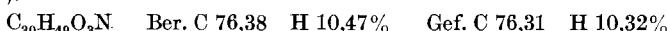


Das IR.-Spektrum zeigt eine breite Bande mittlerer Intensität bei 3380 cm^{-1} (C-OH, C-NH), die typische Bande für primäre Amine bei 1645 cm^{-1} (mittel) und die für die intakte Spiroketal-Seitenkette charakteristischen Banden bei 1061, 982, 921, 900 und 867 cm^{-1} ¹⁾.

3β -Acetoxy-12 β -N-acetylmino-22a,5 α -spirostan (XIVa). 100 mg des Amins XIV wurden in 3 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid gelöst und ½ Std. auf dem Wasserbade erhitzt. Im Vakuum wurde die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand nach Entfärbung mit Aktivkohle aus Methanol mehrmals umkristallisiert. Die reine Verbindung XIVa schmolz bei 249–250°. $[\alpha]_D^{20} = -59,8^\circ$ ($c = 1,029$ in Chloroform).



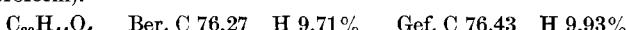
Schiff'sche Base XV des Oxy-Amins XIV. 200 mg Oxy-Amin XIV wurden in 10 cm³ Aceton ½ Std. gekocht. Die Lösung wurde bis zur einsetzenden Kristallisation eingeengt. Die in quantitativer Ausbeute erhaltene Schiff'sche Base XV schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 261–262°. $[\alpha]_D^{20} = -91,2^\circ$ ($c = 0,986$ in Chloroform).



Das IR.-Spektrum zeigt Banden bei 3305 cm^{-1} (C-OH), 1664 cm^{-1} (C=N), 1410 cm^{-1} (C-N) und die typischen Absorbtionen der Spiroketal-Seitenkette bei 1061, 987, 926, 902 und 869 cm^{-1} .

Desaminierung des Oxy-Amins XIV. 1 g des Oxy-Amins XIV wurde in 20 cm³ 80-proz. Essigsäure gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 1 g Natriumnitrit in 20 cm³ 80-proz. Essigsäure tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde 16 Std. bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich nach anfänglicher Trübung ein weißer Niederschlag bildete. Bei anschließendem Erwärmen auf Zimmertemperatur konnte keine Stickstoff-Entwicklung mehr beobachtet werden. Unter Eiskühlung wurde bis zur alkalischen Reaktion 2-n. Natronlauge zugefügt und das Gemisch mit Äther extrahiert. Nicht umgesetztes Amin (21 mg) wurde mit 2-n. Salzsäure abgetrennt und die organische Phase neutral gewaschen und eingedampft. Der Neutralteil (926 mg) wurde in üblicher Weise acetyliert. Eine ätherische Lösung des acetylierten Materials wurde durch Behandlung mit Aktivkohle weitgehend entfärbt und wieder eingedampft. Aus Methanol kristallisierten 133 mg der Verbindung XVIIa in Nadeln vom Smp. 203–210°. Beim weiteren Einengen wurden 250 mg eines Gemisches von XVIa und XVIIa erhalten, Smp. 110–130°.

Viermaliges Umkristallisieren der 1. Fraktion aus Petroläther lieferte 102 mg des reinen $A^{17a(18)}\cdot 3\beta$ -Acetoxy-C-nor-D-homo-22a,5 α -spirosten-Derivates XVIIa²⁾ in Prismen vom Smp. 222–224°; mit Tetranitromethan hellgelbe Farbreaktion. $[\alpha]_D^{20} = -80,6^\circ$ ($c = 1,529$ in Chloroform).

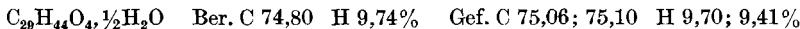


¹⁾ Vgl. dazu N. J. Jones, E. Katzenellenbogen & K. Dobriner, J. Amer. chem. Soc. 75, 158 (1953).

²⁾ R. Hirschmann, C. S. Snoddy, C. F. Hiskey & N. L. Wendler, J. Amer. chem. Soc. 76, 4013 (1954); J. Elks, G. H. Phillipps, D. A. H. Taylor & L. J. Wyman, J. chem. Soc. 1954, 1739.

Das IR.-Spektrum zeigte die für 1,1-disubstituierte Äthylene charakteristische Banden bei 1635 und 885 cm^{-1} , die Acetat-Banden bei 1730 und 1250 cm^{-1} und die Banden der Spiroketal-Seitenkette bei 1061, 983, 920, 905 und 868 cm^{-1} .

Die 2. Fraktion (250 mg) kristallisierte aus Methanol in feinen Nadeln, die nach viermaligem Umlösen bei 140–142° schmolzen und mit Tetranitromethan die für tetrasubstituierte Doppelbindungen zu erwartende orange-gelbe Färbung zeigten. $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$ ($c = 0,929$ in Chloroform).

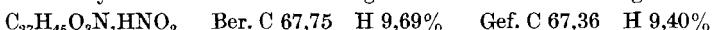


Das IR.-Spektrum dieser Verbindung weist Banden bei 1734 und 1245 cm^{-1} (Acetat-Gruppierung) und bei 1063, 985, 925, 905 und 870 cm^{-1} (Spiroketal-Seitenkette) auf.

Es liegt die $\Delta^{17(17a)}\cdot 3\beta\text{-Acetoxy-C-nor-D-homo-22a,5\alpha\text{-spiosten-Verbindung XVIa vor}^1)^2)$.

Die vereinigten Mutterlaugen (594 mg) wurden an Aluminiumoxyd (Akt. I/II) adsorbiert. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen und Benzol liessen sich 320 mg der Verbindung XVIa eluieren, während die Benzol-Äther-(8:2)-Fraktionen 83 mg eines Gemisches lieferten, aus dem sich noch 20 mg des Methylens XVIIa vom Smp. 210–215° und 52 mg der Verbindung XVIa isolieren liessen.

Wurde die Desaminierung in stark verdünnter Essigsäure-Lösung ausgeführt, so schied sich die Hauptmenge des Amins XIV als kristallisiertes Hydronitrit ab, das nach dem Abfiltrieren und Umkristallisieren aus Aceton-Hexan bei 240–243° (Zersetzung) schmolz. Zur Analyse wurde diese Verbindung bei 80° im Hochvakuum getrocknet.



Die Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung der ETH. (Leitung *W. Manser*) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. *Hs. H. Günthard* aufgenommen.

Zusammenfassung.

Es wurde am Beispiel eines 12β -Amino-Steroid-Sapogenins mit äquatorialer Anordnung der Amino-Gruppe der sterische Verlauf der *Demjanov*-Desaminierung näher untersucht. Unter Umlagerung des Gerüstes entstanden dabei in sterisch einheitlich verlaufender Reaktion C-Nor-D-homo-Verbindungen (XVI und XVII), woraus hervorgeht, dass in diesem Falle auch die *Demjanov*-Desaminierung entsprechend den neueren Ansichten der stereoelektronischen Prinzipien verläuft.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich,
und
Chemisch-Pharmazeutische Fabrik
Dr. H. Wuthier AG., Kreuzlingen.

¹⁾ Vgl. Fussnote 2, Seite 1176.

²⁾ Diese Verbindung müsste korrekterweise als $\Delta^{17(17a)}\cdot 3\beta\text{-Acetoxy-18-nor-C-nor-17a-methyl-D-homo-22a,5\alpha\text{-spiosten}}$ bezeichnet werden.