

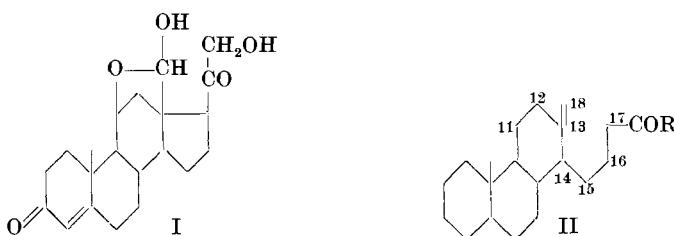
167. Über Steroide und Sexualhormone.

207. Mitteilung¹⁾.Versuche zur Einführung funktioneller Gruppen
in die Stellung 18 des Steroid-Gerüstes. I

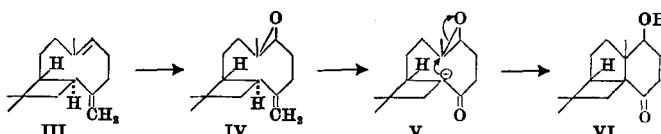
von H. Heusser, J. Wohlfahrt, M. Müller und R. Anliker.

(13. VII. 55.)

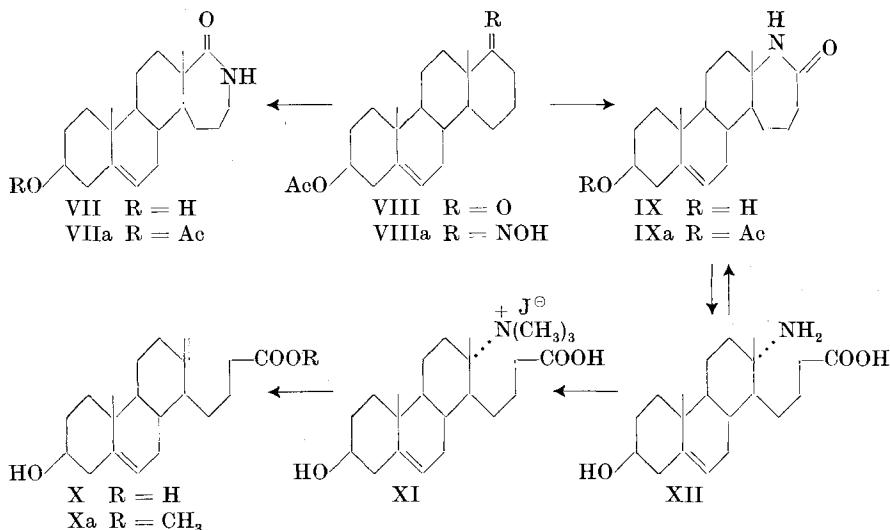
Im Zusammenhang mit der kürzlich erfolgten²⁾ vollständigen Konstitutionsermittlung des Aldosterons (I) haben wir nach Wegen zur Einführung einer Sauerstofffunktion in das anguläre Methyl (C-18) des Steroid-Gerüstes gesucht. Dabei fand eine bisher noch unbekannte Körperklasse von Abbauprodukten natürlicher Steroide unser besonderes Interesse, nämlich Methylenverbindungen vom allgemeinen Typus II.



Ausgehend von solchen $\Delta^{13(18)}\text{-}13,17\text{-seco-20-Carbonyl-Steroïden}$ (II) eröffnen sich verschiedene Möglichkeiten zur Einführung einer Sauerstofffunktion in die Stellung 18 des Gerüstes³⁾.

¹⁾ 206. Mitt. Helv. **38**, 1178 (1955).²⁾ S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler & T. Reichstein, Exper. **9**, 333 (1953); Exper. **10**, 132 (1954); Helv. **37**, 1200 (1954); vgl. auch das Referat von A. Wettstein & Mitarb. über die Totalsynthese von rac. Aldosteron (I): „Int. Kongress für Reine und Angewandte Chemie in Zürich“, 22. Juli 1955; Angew. Chem. **67**, 430 (1955).³⁾ In diesem Zusammenhang möchten wir auf eine Reaktionsfolge hinweisen, die mit dem Sesquiterpen Caryophyllen durchgeführt worden ist. Caryophyllen (III) lässt sich über die Zwischenstufe IV in das Oxido-keton V (Treibs'sches Oxido-keton⁴⁾) umwandeln, welches unter dem Einfluss von Alkali eine Cyclisation zum tricyclischen Keto-⁴⁾ W. Treibs, Chem. Ber. **80**, 56 (1947).

In den folgenden Arbeiten werden nun Versuche beschrieben, die es erlauben, Methylen-Verbindungen der allgemeinen Konstitution II auf präparativ günstigem Wege herzustellen.



Δ⁵-3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androsten (VIII) (D-Homo-t-dehydro-androsteron)¹⁾ ist aus dem natürlichen niedrigen homologen t-Dehydro-androsteron in bekannter Weise²⁾ leicht zugänglich. Das Oxim VIIIa dieser Verbindung wurde einer *Beckmann*'schen Umlagerung mit N-Acetyl-p-amino-benzolsulfosäurechlorid³⁾ unterworfen. Dabei entstand ein auf dieser Stufe nicht trennbares Gemisch der beiden strukturisomeren Lactame VIIa und IXa⁴⁾. Während sich das Isomere IXa, in welchem sich die Lactam-Gruppierung von

Alkohol VI erfährt. Durch die umfangreichen Arbeiten von *Barton* und Mitarbeitern⁵⁾ wurde der Verlauf dieser Reaktion sowie die Stereochemie der dabei gebildeten Caryophyllen-Derivate eindeutig erkannt. Diese am Beispiel des Caryophyllens diskutierte Reaktionsfolge könnte nun als Arbeitshypothese auf Methylen-Verbindungen vom Typus II übertragen werden, ohne dass damit sämtliche Möglichkeiten, die diese Körperklasse für die Einführung einer Sauerstofffunktion in die Stellung 18 bietet, erschöpft wären.

¹⁾ Hrn. P. Jaeger (vgl. Diplomarbeit ETH, 1954) danken wir für die Bereitstellung einer grössten Menge dieser Verbindung.

²⁾ H. Heusser, P. Th. Herzig, A. Fürst & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 1093 (1950).

³⁾ Vgl. z. B. St. Kaufmann, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 1779 (1951).

⁴⁾ Beim niedrigen Homologen, d. h. beim Oxim von t-Dehydro-androsteronacetat, entsteht dagegen ein einheitliches Lactam, dessen Konstitution von St. Kaufmann, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 1779 (1951), bewiesen worden ist. (Vgl. auch die folgende Mitteilung dieser Reihe).

⁵⁾ D. H. R. Barton & A. S. Lindsey, *J. chem. Soc.* **1951**, 2988; D. H. R. Barton, T. Bruun & A. S. Lindsey, *ibid.* **1952**, 2210; A. Aebi, D. H. R. Barton & A. S. Lindsey, *ibid.* **1953**, 3124; A. Aebi, D. H. R. Barton, A. W. Burgstahler & A. S. Lindsey, *ibid.* **1954**, 4659.

einem primären Carboxyl ableitet, mit 25-proz. Alkali in Butanol¹⁾ zur Aminosäure XII verseifen lässt, bleibt die Lactam-Gruppierung in VII erhalten. Nach Abtrennung der Aminosäure XII konnte aus den neutralen Anteilen der Verseifung das reine Lactam VII gewonnen werden. Das einheitliche Isomere IX liess sich durch thermischen Ringschluss aus der Aminosäure XII leicht gewinnen.

Für die weiteren Versuche wurde die Aminosäure XII einem *Hofmann'schen Abbau*²⁾ unterworfen, wobei sich das quartärne Ammonium-Salz XI als kristallisiertes Zwischenprodukt isolieren liess. Die in dieser Weise leicht zugängliche Methylensäure X stellt eine gut kristallisierende Verbindung dar, welche im IR.-Absorptionspektrum (in Nujol) die typischen Banden einer $\text{C}=\text{CH}_2$ -Gruppierung bei 1647 und 895 cm^{-1} , sowie eine Bande bei 3260 cm^{-1} (3β -Oxy) und die CO-Absorption des Carboxyls bei 1700 cm^{-1} aufweist. Die Methylensäure X lässt sich ausserordentlich leicht verestern. So bildet sich beim Stehen dieser Verbindung in wässrig-methanolischer Salzsäure quantitativ der Methylester Xa. Von Interesse ist, dass unter diesen Reaktionsbedingungen die exocyclische Methylendoppelbindung keine Verschiebung in den Ring C erfährt, eine Beobachtung, die auch bei Umwandlungsprodukten des Hecogenins kürzlich gemacht worden ist³⁾.

Über Versuche im Hinblick auf eine Recyclisation des Ringes D und damit verbunden die Einführung einer funktionellen Gruppe in das anguläre Methyl C-18 soll in einer späteren Mitteilung dieser Reihe berichtet werden.

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

Experimenteller Teil⁴⁾.

Oxim des Δ^5 -3 β -Acetoxy-17a-keto-D-homo-androstens (VIIIa). In eine konz. Lösung von Hydroxylamin-acetat⁵⁾ in Äthanol wurden 1,63 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-17a-keto-D-homo-androsten (VIII) eingetragen. Durch weitere Zugabe von Feinsprit in der Wärme wurde eine klare Lösung erhalten, die 4 Std. am Rückfluss erhitzt wurde. Ca. die Hälfte des Lösungsmittels wurde abgedampft und das Oxim durch Zufügen von heissem Wasser ausgefällt. Der kristalline Niederschlag wurde auf der Nutsche mit Wasser gewaschen. Aus Methanol kristallisierte das Oxim VIIIa (1,28 g) in gut ausgebildeten Prismen vom Smp. 209–210°. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus-

¹⁾ *J. Schmidt-Thomé & W. Fritsch*, D.B.P. 919 532, Farbwerke Hoechst (ausgelegt 25. 3. 1954; erloschen am 10. 3. 1955).

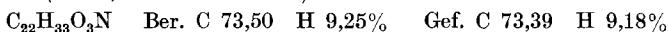
²⁾ Vgl. dazu z. B. *P. L. Julian, E. W. Meyer & H. C. Printy*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 887 (1948); *R. D. Haworth, J. McKenna & G. H. Whitfield*, J. chem. Soc. **1949**, 3127.

³⁾ Vgl. dazu *R. Anliker, O. Rohr & H. Heusser*, Helv. **38**, 1171 (1955); *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. Wymann*, J. chem. Soc. **1954**, 1739.

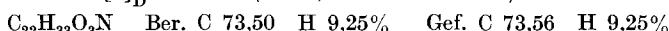
⁴⁾ Die Smp. wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁵⁾ Erhalten durch Umsetzung von 1,5 g Hydroxylaminhydrochlorid mit 3 g Natriumacetat in 30 cm³ Äthanol und anschliessendem Abfiltrieren des Natriumchlorids.

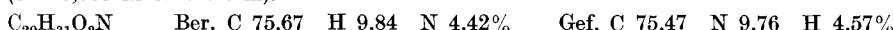
Methanol umgelöst und 50 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 211—213°. $[\alpha]_D^{20} = -213^\circ$ (c = 1,045 in Chloroform).



Beckmann'sche Umlagerung des Oxims VIIa. 4 g Oxim VIIa wurden in 40 cm³ absolutem collidinfreiem Pyridin unter gelindem Erwärmen gelöst und mit 2 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid¹⁾²⁾ versetzt. Die sich dunkel färbende Lösung wurde 2 Tage bei Zimmertemperatur unter Feuchtigkeitsausschluss stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde in die 5fache Menge Eiswasser gegossen, 2 weitere Tage bei 20° aufbewahrt, mit Schwefelsäure (1:1) angesäuert und durch Extraktion mit Chloroform in üblicher Weise aufgearbeitet. Das gelbe Rohprodukt wurde mit Aktivkohle weitgehend entfärbt und aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Das in glänzenden Schuppen anfallende Gemisch (3 g) der beiden isomeren Lactame IXa und VIIa schmolz nach dreimaligem Umlösen bei 224—225°. Das Analysenpräparat wurde 50 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -178^\circ$ (c = 0,957 in Chloroform).



Reines Lactam VII. Aus dem bei der alkoholischen Aufspaltung des Lactamgemisches (IXa und VIIa) anfallenden Neutralteil konnte die Verbindung VII nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol rein erhalten werden³⁾. Smp. 244—245°. Das Analysenpräparat wurde 60 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -221^\circ$ (c = 0,708 in Chloroform).

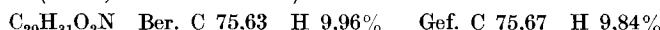


Eine Mischprobe mit dem isomeren Lactam IX (Smp. 260—261°) ergab eine deutliche Smp.-Erniedrigung (Smp. 215°).

IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol): Banden bei 1687 und 1652 cm⁻¹, s (7-gliedriges Ring-Lactam) und bei 3300, 3250 und 3190 cm⁻¹, s (>CH-OH , >NH).

Es liegt das $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-17-amino-17,17a-seco-D-homo-androsten-17a-säurelactam-(17,17a)}$ (VII) vor.

Reines isomeres Lactam IX. 278 mg der Aminosäure XII wurden im Hochvakuum bei 180° sublimiert. Das Sublimat löste man in Chloroform. Die organische Phase wurde mit 1-n. Salzsäure, zweimal mit 1-n. Natronlauge und Wasser gewaschen. Der Neutralteil (137 mg) lieferte nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol die Verbindung IX in Nadeln. Smp. 260—261°. Zur Analyse wurde eine Probe sublimiert. $[\alpha]_D^{20} = -156^\circ$ (c = 0,906 in Chloroform).



Das IR.-Absorptionsspektrum der Verbindung IX [Banden bei 3250 und 3190 cm⁻¹, s (>CH-OH , >NH) und bei 1632 cm⁻¹, s (Lactam)] ist in der „finger-print“-Region deutlich von demjenigen der Verbindung VII verschieden.

Es liegt das $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-13\alpha-amino-13,17-seco-ätiensäurelactam-(13,20)}$ (IX) vor.

$\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-13\alpha-amino-13,17-seco-ätiensäure}$ (XII). Eine Lösung von 312 mg des Lactam-Gemisches (IXa und VIIa) in 10 cm³ 18-proz. butanolischer Kalilauge wurde 4 Std. in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Das kalte Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und die Suspension des ausgefallenen Kaliumsalzes der Aminosäure XII mit Wasser verdünnt. Die neutralen Anteile wurden mit Äther und anschliessend mit Chloroform extrahiert. Diese (155 mg) liessen sich auch durch Behandlung mit 25-proz. butanolischer Kalilauge bei 150° nicht spalten. Die wässrige Phase wurde im Vakuum auf ca. 10 cm³ eingeengt. Dabei fiel das Kaliumsalz der Aminosäure XII in kristalliner Form aus. Nach Zufügen von konz. Salzsäure wurde die heiße Lösung mit 1-n. Salzsäure vorsichtig bis zum pH von 5,6—5,8 neutralisiert. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde das Gemisch über Nacht im Eisschrank stehen-

¹⁾ S. Smiles & J. Stewart, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 8 (1946).

²⁾ Vgl. auch St. Kauermann, J. Amer. chem. Soc. 73, 1779 (1951).

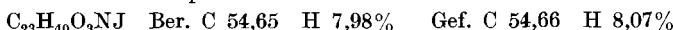
³⁾ Ca. 50% bezogen auf das eingesetzte Lactamgemisch.

gelassen. Die Kristalle wurden abgenutscht und mit wenig Wasser gewaschen. Die Aminosäure (181 mg) wurde zur weiteren Reinigung noch über das Kaliumsalz umgefällt. Das Präparat wurde zur Analyse mehrmals aus Methanol umkristallisiert (Nadeln vom Smp. 273°) und eine Woche bei Zimmertemperatur im Vakuumexsikkator über Phosphorpentooxyd getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$ (c = 0,855 in 1-n. Salzsäure).



IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol): Banden bei 3330 cm^{-1} , s ($>\text{NH}$, $>\text{CH}-\text{OH}$), 2200 und 1644 cm^{-1} , s (Betain) sowie 1570 cm^{-1} , s ($-\text{COOH}$) und bei 1520 und 1308 cm^{-1} , s (Aminosäure).

Hofmann'scher Abbau der Aminosäure XII zur $\Delta^{5,13(18)}\cdot 3\beta\text{-Oxy-}13,17\text{-seco-}\ddot{\text{a}}\text{tidiensäure}$ (X). 500 mg Aminosäure XII wurden in 100 cm^3 Methanol aufgeschlämmt und mit 1-n. methanolischer Kalilauge auf Phenolphthalein titriert. Die klare Lösung dampfte man bei reduziertem Druck ein. Der Rückstand wurde 1 Std. im Hochvakuum getrocknet, in 30 cm^3 absolutem Methanol aufgenommen, mit 50 g Methyljodid versetzt und 3 Tage am Rückfluss unter Feuchtigkeitsausschluss erhitzt. Alle 2–3 Std. wurde die allmählich sauer werdende Lösung mit 1-n. methanolischer Kalilauge auf ein pH von 8–9 gebracht. Im Laufe der erschöpfenden Methylierung wurden insgesamt 5 cm^3 1-n. Lauge verbraucht. Nach dem Eindampfen des leicht sauren Reaktionsgemisches löste man den trockenen, orangen Rückstand in Chloroform und filtrierte vom ungelösten Kaliumjodid ab. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum vorsichtig entfernt. Der ölige Rückstand (811 mg) kristallisierte aus Aceton. Zur Analyse wurde eine Probe noch viermal aus Aceton-Methyljodid umgelöst und bei 40° 50 Std. im Hochvakuum getrocknet. Prismen vom Smp. 231–232°.



IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol): Banden bei 3516 cm^{-1} , s ($\text{CH}-\text{OH}$), 2700 cm^{-1} , s ($>\text{N}-$), 1729 cm^{-1} , s (Carbonyl der nicht ionisierten Aminosäure), weitere Banden bei 1382, 1372 cm^{-1} , s und 1330, 1318 cm^{-1} , s (Ammoniumion).

Es liegt das quarternäre Ammonium-jodid XI der Aminosäure XII vor.

Das quarternäre Ammoniumjodid XI (811 mg) wurde zusammen mit 10 cm^3 Äthylenglykol, 5 cm^3 Wasser und 2 g Kaliumhydroxyd im offenen Kolben langsam bis zum Einsetzen der Entwicklung von Trimethylamin erhitzt (135°). Dann setzte man einen Rückflusskühler auf und hielt die Reaktionslösung unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes 3 Std. bei 150–170° (Badtemperatur). Die kalte Lösung wurde in Eiswasser eingetragen; nach Zusatz von etwas Natriumthiosulfat wurden mit Chloroform neutrale Anteile ausgezogen, welche verworfen wurden. Die Methylenäure X fiel nach Ansäuern der gekühlten, wässrigen Lösung mit konz. Salzsäure amorph aus und wurde mit Chloroform extrahiert. Aus dem farblosen ölichen Rückstand liessen sich durch Umkristallisation aus Aceton 192 mg Methylenäure X vom Smp. 171–172° gewinnen. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Aceton umgelöst und bei 50° 50 Std. im Hochvakuum getrocknet. Feine Nadeln vom Smp. 177–178°. $[\alpha]_D^{20} = -74^\circ$ (c = 0,881 in Äthanol).



IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol): Banden bei 3220 cm^{-1} , s ($>\text{CH}-\text{OH}$), 1700 cm^{-1} , s (aliphatische Carbonsäure), 1655 und 902 cm^{-1} , s ($>\text{C}=\text{CH}_2$).

$\Delta^{5,13(18)}\cdot 3\beta\text{-Oxy-}13,17\text{-seco-}\ddot{\text{a}}\text{tidiensäure-methylester}$ (Xa). 200 mg der Methylenäure X wurden in einem Gemisch von 26 cm^3 Methanol und 4 cm^3 1-n. Salzsäure 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der in üblicher Weise isolierte Neutralteil (180 mg) lieferte bei vorsichtigem Kristallisieren aus Petroläther bei –10° Plättchen

¹⁾ Pot. Titration mit 0,1-n. Trimethylammoniumhydroxyd bei 25° in Methylcellosolve (20 Gewichtsproz. Wasser), Messung mit Glas/ges. Kalomelelektrode, Konz. ca. $3,5 \cdot 10^{-3}$ -m. Vgl. dazu W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean & E. Heilbronner, Helv. 37, 1872 (1954).

vom Smp. 54—56°. Eine Probe wurde zur Analyse dreimal umgelöst und bei Zimmer-temperatur 3 Tage im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ (c = 1,052 in Chloroform).

$C_{21}H_{32}O_3$ Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,78 H 9,76%

IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei $3400\text{ cm}^{-1},\text{s}$ (3β -Oxy-Gruppe), $1727\text{ cm}^{-1},\text{s}$ (Ester), 1642 und $894\text{ cm}^{-1},\text{s}$ ($>C=CH_2$).

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung *W. Manser*) ausgeführt; die IR.-Absorptionsspektren verdanken wir Hrn. Prof. Dr. *Hs. H. Günthard* und die elektrometrischen Messungen H. H. PD. Dr. *E. Heilbronner* und *W. Simon*.

Zusammenfassung.

Im Hinblick auf die Einführung einer Sauerstoff-Funktion in das anguläre Methyl (C-18) des Steroid-Gerüstes wird eine neue Gruppe von Steroid-Derivaten beschrieben, in welchen der Ring D unter Einführung einer Methylengruppe an C-13 geöffnet wurde (vgl. X).

Organ.-chem. Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich,
und *Chemisch-pharmazeutische Fabrik*
Dr. A. Wuthier AG., Kreuzlingen.

168. Über Steroide und Sexualhormone.

208. Mitteilung¹⁾.

Versuche zur Einführung funktioneller Gruppen in die Stellung 18 des Steroid-Gerüstes. II

von **R. Anliker, M. Müller, J. Wohlfahrt und H. Heusser.**

(13. VII. 55.)

In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe wurden die Gründe dargelegt, welche es wünschenswert erscheinen liessen, den Ring D der Steroide unter Ausbildung einer Doppelbindung zwischen den C-Atomen 13 und 18 zu öffnen. Die angewandte Reaktionsfolge führte zu Methylencarbonsäuren vom Typus VI, IX und XV, die günstige Ausgangsmaterialien zur Einführung einer Sauerstofffunktion in das anguläre Methyl (C-18) darstellen.

In den vorliegenden Versuchen wurden nun die erstmals beim A^5 - 3β -Oxy-17a-keto-D-homo-androsten angewandten Reaktionen¹⁾ auf das natürliche niedrigere Homologe I, das t-Dehydro-androsteron, übertragen.

Bereits von *Kaufmann*²⁾ ist das Oxim-acetat Ia einer *Beckmann*'schen Umlagerung mit N-Acetyl-p-amino-benzolsulfosäurechlorid un-

¹⁾ 207. Mitt. Helv. **38**, 1399 (1955).

²⁾ *St. Kaufmann*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1779 (1951).