

LITERATURVERZEICHNIS

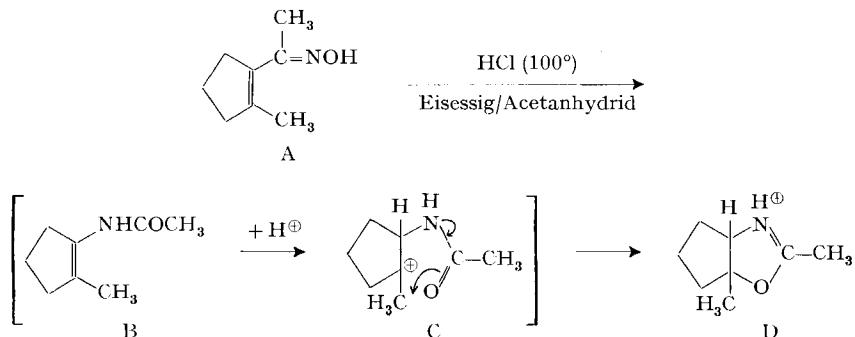
- [1] I. Mitt.: H. R. OSWALD, Helv. 48, 590 (1965).
- [2] J. LEONHARD & R. WEISS, Naturwiss. 44, 338 (1957).
- [3] N. LENDORMY, C. r. hebd. Séances Acad. Sci 253, 1804 (1961); Chimie analyt. 1962, 255.
- [4] A. F. WELLS, Structural Inorganic Chemistry, 3rd Ed., p. 560, Clarendon, Oxford 1962.
- [5] E. HARTERT & O. GLEMSER, Z. Elektrochem. 60, 746 (1956).
- [6] J. LECOMTE, J. Chim. physique Physico-chim. biol. 50, C 54 (1953).
- [7] O. GLEMSER, Angew. Chem. 73, 785 (1961).
- [8] E. SCHWARZMANN, Z. anorg. allg. Chem. 317, 176 (1962).
- [9] P. J. LUCCHESI & W. A. GLASSON, J. Amer. chem. Soc. 78, 1347 (1956).
- [10] E. HARTERT, Naturwiss. 43, 275 (1956).
- [11] O. GLEMSER, private Mitteilung (1963).
- [12] W. H. BAUR, Acta crystallogr. 15, 815 (1962).
- [13] I. GAMO, Bull. chem. Soc. Japan 34, 760 (1961).
- [14] I. GAMO, Bull. chem. Soc. Japan 34, 764 (1961).
- [15] K. NAKAMOTO, J. FUJITA, S. TANAKA & M. KOBAYASHI, J. Amer. chem. Soc. 79, 4904 (1957).
- [16] J. H. VAN VLECK, Physic. Rev. 74, 1168 (1948).
- [17] J. W. MCGRATH & A. A. SILVIDI, J. chem. Physics 34, 322 (1961).

66. Über ein Steroid mit wahrscheinlicher Oxazolinstruktur

von **Max Roth¹⁾**, **Theodor Wagner-Jauregg** und **Ludwig Zirngibl**
(unter Mitarbeit von **Pius Meier**, **Christian Stammbach** und **Irene Wagenitz**)

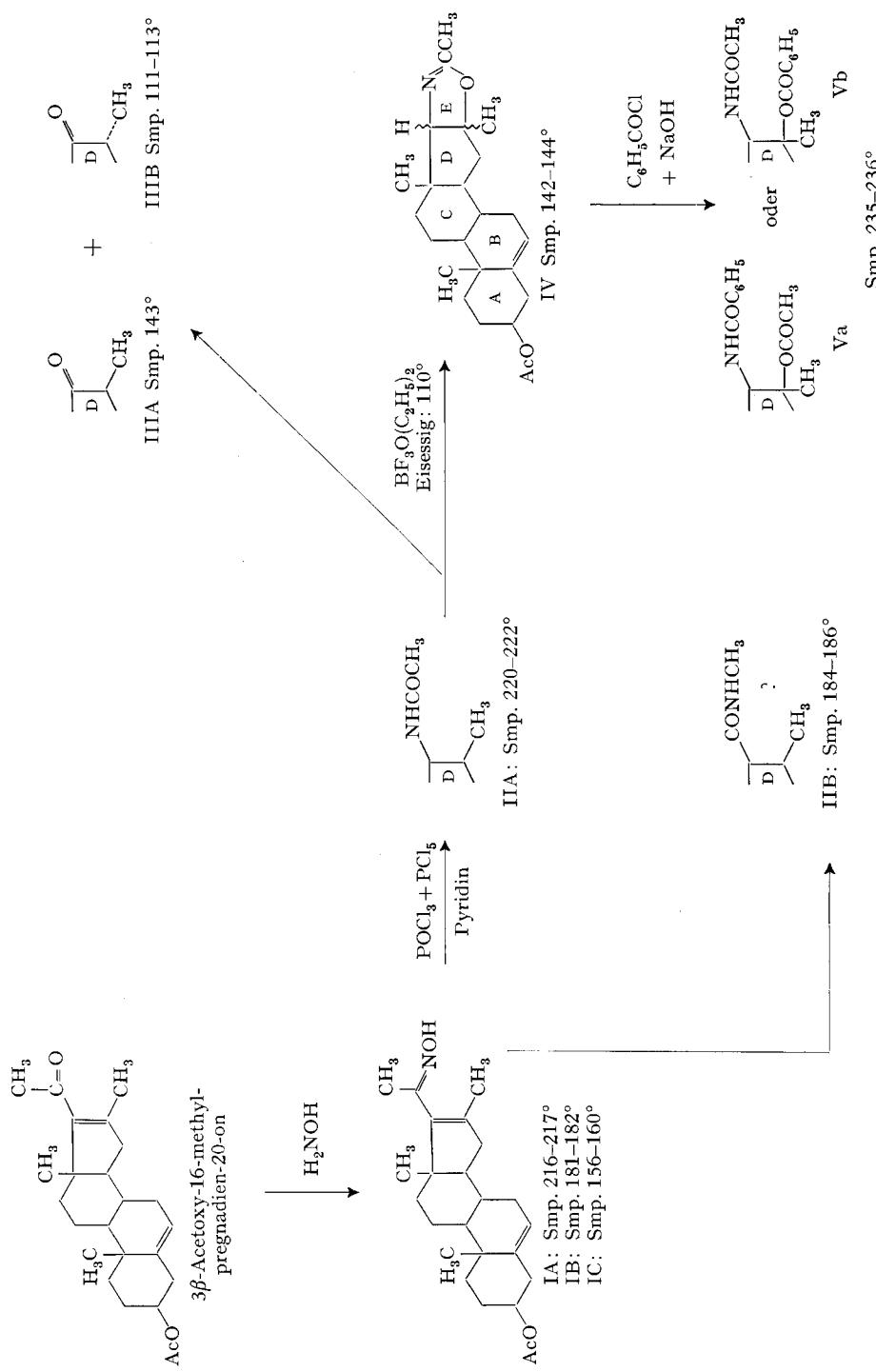
(28. XI. 64)

Vor einiger Zeit berichteten wir [1] über die Isomerisierung des 1-Methyl-2-acetyl- Δ^1 -cyclopenten-oxims [A] zum 2,5-Dimethyl-4,5-cyclopentano- Δ^2 -oxazolin [D], die als Sonderfall einer BECKMANN'schen Umlagerung angesehen werden kann. Das zu erwartende, aber nicht isolierbare Amid B lagert vermutlich unter den Reaktionsbedingungen an seine Doppelbindung ein Proton an, und das so gebildete Zwischenprodukt C cyclisiert sich zum Oxazolin D:



¹⁾ Derzeitige Anschrift: RHEIN-CHEMIE AG, 4303 Kaiseraugst (Aargau/Schweiz). Anfragen wegen Sonderdrucke sind zu richten an Prof. TH. WAGNER-JAUREGG, Forschungsabteilung der SIEGFRIED AG, 4800 Zofingen (Schweiz).

Reaktionsschema



Die für D angenommene Struktur wurde inzwischen durch die kristallographische RÖNTGEN-Strahlen-Analyse bestätigt [2].

Die Übertragung dieser Reaktion auf Sterine [3] erschien uns von Interesse, besonders im Hinblick auf die physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften einiger mit heterocyclischen Fünfringen kondensierter Sterine. Das Reaktionsschema gibt den zur Darstellung eines Oxazolino-Steroids gewählten Weg wieder.

1. Die Oxime IA, IB und IC. Bei der Behandlung von 3β -Acetoxy- 16β -methyl-5,16-pregnadien-20-on mit Hydroxylamin erhielten wir zwei isomere Reaktionsprodukte, und zwar in kleinerer Menge ein Oxim IA vom Smp. 216–217°, mit $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3), sowie als Hauptprodukt ein Oxim IB vom Smp. 181–182°, mit $[\alpha]_D^{24} = -72^\circ$ ($c = 1$, Alkohol). In der Literatur sind für das Oxim des oben genannten Sterins angegeben: Smp. 172–176° und $[\alpha]^{20} = -78^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) [4] [5] bzw. Smp. 176–177° und $[\alpha]_D^{20} = -90,7^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) [6]. Die beiden Isomeren lassen sich chromatographisch an Aluminiumoxid (Aktivität III) trennen; IA ist schwerer eluierbar als IB. Bei der Behandlung mit Bortrifluoridätherat in Eisessig bei Zimmertemperatur lagert sich IB in IA um. Das ρ -Toluolsulfonylderivat des Oxims IB schmilzt bei 151–154°.

Nachdem die Arbeit für ca. $1\frac{1}{2}$ Monate unterbrochen worden war, erhielten wir bei der Oximierung neben wenig IA als Hauptprodukt anstelle von IB stets ein drittes, bei 153–157° (oder etwas höher) schmelzendes Oxim IC mit $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$ ($c = 1$, Alkohol). Beim Versuch daraus ein Toluolsulfonylderivat darzustellen, trat BECKMANN'sche Umlagerung ein.

Die Smp. des hoch- und des mittelschmelzenden Oxims erniedrigten sich bei längerem Aufbewahren (ca. $1\frac{1}{2}$ Jahr) bei Zimmertemperatur deutlich, in letzterem Fall unter Annäherung an den Smp. des tiefeschmelzenden Oxims; dessen Smp. hatte sich dagegen nach ca. 1 Jahr um etwa 2–5° bzw. 12° erhöht. Beispielsweise wurden folgende Verschiebungen beobachtet:

| | | | | |
|-------------|----------------|--------------------------|------------------------------|-------------|
| Hochschm. | Oxim IA, Smp.: | frisch 216–217°; | nach ca. $1\frac{1}{2}$ Jahr | 191–195°. |
| Mittelschm. | Oxim IB, Smp.: | frisch 181–182°; | nach ca. 1 Jahr | 164–167,5°. |
| Tiefschm. | Oxim IC, Smp.: | frisch 153–157°; | nach ca. 2 Jahren | 157–160,5°. |
| " | " " | Smp.: frisch 152,5–157°; | nach ca. 1 Jahr | 165–169°. |

Das mittel- und das tiefeschmelzende Oxim scheinen sich demnach allmählich in das gleiche Gemisch umzuwandeln²⁾. Gealtertes IB gab aber mit gealtertem IC eine geringe Smp.-Depression (Misch.-Smp.: 146–152°). Diese ist vielleicht durch eine geringe aber doch unterschiedliche Verunreinigung der Präparate IB und IC durch Zersetzungspprodukte zu erklären.

Zum Vergleich kontrollierten wir auch die Smp.-Veränderung bei Alterung des zur Oximdarstellung dienenden Ausgangsketons und der damit isomeren 16,17-Methylen-(cyclopropan)-Verbindung. Es wurden dabei weitaus geringere Smp.-Senkungen beobachtet als bei den Oximen IA und IB, die offenbar nicht sehr beständig sind.

3β -Acetoxy- 16β -methyl-5,16-pregnadien-20-on:

| | |
|------------------------------------|--|
| Smp. frisch 169–170° (SYNTEX); | nach $1\frac{1}{2}$ Jahr 163,5–168° |
| Smp. frisch 169–170° (Dr. JULIAN); | nach $1\frac{1}{2}$ Jahr 161,5–164,5°. |

²⁾ Die Verhältnisse werden dadurch kompliziert, dass wir während des ersten Zeitabschnittes unserer Untersuchung in zwei Oximierungssätzen als Nebenprodukt sehr geringe Mengen einer instabilen Oximform vom Smp. 155–158° isolierten, deren Smp. nach einigen Tagen unter Umwandlung in Oxim IB auf 179–180° anstieg.

3 β -Acetoxy-16,17-methylen-5-pregnien-20-on:

Smp. frisch 199–200°; nach ca. 1/2 Jahr unverändert,
 Smp. frisch 190–199°; nach ca. 1/2 Jahr 185–187,5°,
 Smp. frisch 197–198°; nach ca. 1/2 Jahr 192–194°,
 Smp. frisch 194–196°; nach ca. 1/2 Jahr 193–195,5°.

Die Infrarotspektren der Oxime IB und IC in KBr-Presslingen sind einander sehr ähnlich, während dasjenige von IA folgende Unterschiede davon aufweist:
 IA 3,0 μ (mittelstark, breit); 8,02 (sehr starke, einfache Bande), IB/IC 2,85 μ (mittelstark, schmal); 7,91; 8,03 μ (starke Doppelbande); 3,05 μ (schwache Schulter).

Vom 3 β -acetoxy-5,16-pregnadien-20-on ist nur ein Oxim (= I ohne die 16-Methylgruppe) bekannt³⁾. Es zeigt in KBr eine starke, scharfe Bande bei 2,86 μ , die sich in Chloroformlösung in ähnlicher Weise aufspaltet, wie weiter unten für die drei Oxime I angegeben. Im Spektrum dieses Oxims ist ferner eine starke Doppel- (bzw. Tripel-)Bande, mit Maxima bei 7,85 und 8,01 μ , vorhanden. Demnach zeigt dieses Oxim im IR.-Spektrum in KBr starke Ähnlichkeit mit dem Haupt-Oxim IB/IC seines 16-Methylderivates.

Gemeinsam sind den Oximen IA und IB/IC in KBr Hauptbanden bei 3,38, 5,77, 7,29 und 9,65 μ und schwächere Banden bei 6,98, 11,28 und 12,20 μ . Im Fingerprintgebiet ist noch eine Anzahl von Nebenbanden vorhanden, deren Lage bei den beiden isomeren Oximgruppen (IA und IB/IC) nicht genau übereinstimmt.

In 2-proz. CDCl₃-Lösung sind die IR.-Spektren von IA, IB und IC fast vollkommen identisch. Die NOH-Bande ist hier in eine mittelstarke, scharfe Bande bei 2,79 μ und eine schwache, breite bei 3,06 μ aufgespalten. Bei 8,0 μ ist eine einzige starke Bande vorhanden. Der Unterschied zwischen den IR.-Spektren der beiden Oximgruppen ist folgender: IA hat je eine schwache Bande bei 7,45 und 7,60 μ , IB und IC haben dagegen nur eine mittelstarke Bande bei 7,68 μ .

Auch nach längerer Aufbewahrung der Oxime wiesen ihre IR.-Spektren (KBr-Presslinge), trotz des oben beschriebenen Schmelzpunkttabfalls, keine wesentliche Veränderung auf.

Die Ultraviolet-Absorption der Oxime ist in der Tabelle im Vergleich mit derjenigen verwandter Substanzen zusammengestellt. Die K-Bande des 3 β -Acetoxy- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-20-ons und seines Oxims liegen fast bei gleichen Wellenlängen (234 nm und 235–237 nm), wie dies für α,β -ungesättigte Ketone und ihre zugehörigen Oxime im allgemeinen gilt [12]. Die Methylierung an der zur Carbonylgruppe konjugierten Äthylenbindung ruft im Keton eine bathochrome Verschiebung der K-Bande um 16–18 nm hervor, was ebenfalls der Erwartung entspricht [12]. Bei den 16-Methyloximen bleibt diese Verschiebung aus. Dies ist aber nicht besonders erstaunlich, da angenommen wird [13], dass die Lage der Oximbanden – ähnlich wie bei den Semicarbazonen – relativ unabhängig vom Grad der Alky subsitution an der Äthylenbindung der α,β -ungesättigten Ketone ist. Im hier vorliegenden Oxim macht sich wahrscheinlich die 16-ständige CH₃-Gruppe durch Behinderung der planaren Anordnung der Oxim- zur Δ^{16} -Doppelbindung und eine damit verbundene Verminderung des Konjugationseffektes bemerkbar.

In den *NMR.-Spektren*⁴⁾ der Oxime IA, IB und IC waren 5 Methylgruppen, dagegen keine 16-Methylen bzw. 16,17-Methylengruppe erkennbar.

³⁾ Auch Cholest-5-en-3-on liefert nur ein Oxim, Cholest-4-en-3-on dagegen eine *syn*- und eine *anti*-Form, die sich ineinander umwandeln lassen [7].

⁴⁾ Wir verdanken deren Aufnahme und Deutung dem grossen Entgegenkommen der Herren Dr. F. HEMMERT und Prof. Dr. G. OURISSON, Strasbourg, und Prof. Dr. W. SIMON, Zürich.

Hinsichtlich des *Verhältnisses der 3 Oxime zueinander* nehmen wir an, dass die tief- und die mittelschmelzende Verbindung (IC und IB) polymorphe Formen der gleichen Substanz sind⁵⁾, wobei die tiefschmelzende Form die beständiger wäre; nachdem sich in unserem Laboratorium Keime davon gebildet hatten, dominieren offenbar die letzteren. Die Gleichheit der optischen Drehwerte und der IR.-Spektren, sowie die Ähnlichkeit der UV.-Absorption von IB und IC spricht für ihre chemische Identität. Auf die Misch-Smp. wurde bereits oben (S. 610) eingegangen.

Ultraviolett-Absorption des 3β-Acetoxy-Δ^{5,16}-pregnadien-20-ons, seines 16-Methyl-Derivates und deren Oximen (alkohol. Lösung))*

| <i>3β-Acetoxy-Δ^{5,16}-pregnadien-20-on</i> | <i>16-Methyl-3β-acetoxy-Δ^{5,16}-pregnadien-20-on</i> | | |
|--|---|-----|--|
| Smp. 175–176°; 234 nm (<i>E</i> = 9600; Äther) [8] | Smp. 177–178°: 250 nm (<i>E</i> = 25120) Smp. 172–177°: 250 nm (<i>E</i> = 19050) Smp. 170–172°: 252 nm (<i>E</i> = 15850) Smp. 166–174°: 251 ± 2 nm (<i>E</i> = 8800 ± 500) [11] Smp. 169–170°**): 251 nm (<i>E</i> = 8450) [5] | [9] | |
| <i>Oxim</i> | <i>Oxime</i> | | |
| Smp. 202–212°: 215 nm (<i>E</i> = 8020) 235–237 nm (<i>E</i> = 15450) | IA: Smp. 211–214°: 233–235 nm (<i>E</i> = 3470) IB: Smp. 181–182°: 238 nm (<i>E</i> = 5370) nach 3 Monaten Smp. 164–168°: 239 ± 2 nm (<i>E</i> = 5710) IC: a) Smp. 160–162,5°: 237 ± 2 nm (<i>E</i> = 5780) b) Smp. 153–157°, nach 1 Jahr Smp. 165–169°: 237 ± 2 nm (<i>E</i> = 5470) | | |

*) Eigene Bestimmungen, wenn keine Referenzen angegeben.

**) Von uns zur Darstellung der Oxime verwendetes Präparat der SYNTEX S.A., Mexico.

Zum hochschmelzenden Oxim IA dürften IB/IC im Verhältnis der Raumisomerie (*syn*- und *anti*-Form) stehen. Die ähnliche Lage und Intensität ihrer *K*-Banden steht im Einklang mit dieser Annahme [7] [15]. Da die *trans*-Konfiguration der 20-Ketosteroidoxime (Oximhydroxyl in Nachbarschaft zur 21-Methylgruppe) aus sterischen Gründen wahrscheinlich der *cis*-Konfiguration gegenüber begünstigt ist [16], dürfte auch in unserem Fall dem als Nebenprodukt auftretenden höchstschmelzenden Oxim IA die *cis*-Konfiguration zuzuordnen sein.

2. BECKMANN'sche Umlagerung der Oxime. Lagert man die Oxime nach BECKMANN um, z. B. mit *p*-Toluolsulfonylchlorid (Oxim IC), mit Brenztraubensäure in Essigsäure, vorzugsweise aber mit $\text{POCl}_3 + \text{PCl}_5$ in Pyridin-Lösung, oder durch Behandlung des *p*-Toluolsulfonylderivates des Oxims IB mit Bortrifluorid-Ätherat, dann erhält man zwei Amide, IIA und IIB, wobei das höherschmelzende (IIA), überwiegt.

Das *Amid IIA* schmilzt analysenrein bei 217–218°; $[\alpha]_D^{20} = -25,4^\circ$; (*c* = 1, CHCl_3). Durch weiteres mehrmaliges Umkristallisieren kann der Smp. ohne Änderung des IR.-Spektrums auf 220–222° erhöht werden; nach $1\frac{1}{2}$ Jahr war dieser Smp. auf 197–198° gesunken. P. DE RUGIERI und Mitarb. [5] geben für ein auf ähnlichem Weg

⁵⁾ Über polymorphe 3β-Acetoxy pregnen-20-one vgl. [14].

gewonnenes Amid an: Smp. 208–211°; $[\alpha]_D^{18} = -20^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). Das dem Amid IIA entsprechende, in 16-Stellung nicht methylierte Amid hat den Smp. 237–240°; $[\alpha]_D = -18^\circ$ [17]; es ist sehr viel leichter hydrolysierbar als das 16-Methylhomologe IIA.

Der Smp. 184–188° des *Amids IIB* war nach einem Jahr unverändert; $[\alpha]_D^{23} = 62,4^\circ$; ($c = 1$, CHCl_3). NAKANISHI [6] beschrieb ein Amid gleicher Herkunft vom Smp. 193–195°, $[\alpha]_D^{32} = -33,2^\circ$. Vermutlich war sein Präparat ein Gemisch unseres Amids IIA mit überwiegender IIB.

Die *IR-Spektren* beider Amide in KBr sind ähnlich, aber nicht identisch. Beispielsweise ist in IIB die Bande bei $11,05 \mu$ stärker ausgebildet als bei IIA, dagegen fehlen dessen schwache Banden bei $3,15$ und $3,25 \mu$, und die Amid-Doppelbande ist in IIB um $0,1$ – $0,2 \mu$ langwelliger nach $6,05$ und $6,15 \mu$ verschoben.

In Deuteriochloroform wurden im kurz- und mittelwelligen Bereich unter anderen folgende Banden beobachtet, die wir in μ im Vergleich mit den für das N,O-diacetylierte 17-Amino- $\Delta^{5,16}$ -epiandrostadien (16-Desmethyl-IIA, Smp. 237–240°) für CHCl_3 -Lösung [17] angeben:

| | Amid-I-Bande | Amid-II-Bande |
|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|
| 16-Desmethyl-IIA: 2,90 | 5,76, | 5,90 |
| IIA: 2,92 <i>m</i> , 2,97 <i>w</i> | 5,78 <i>s</i> , | 5,92–6,03 <i>s</i> |
| IIB: 2,89 <i>w</i> | 5,75 <i>s</i> , | 6,05–6,01 <i>s</i> , 6,17 <i>m</i> |

In den 16-methylierten Amiden ist demnach die Amid-II-Bande etwas nach längeren Wellen verschoben und verbreitert bzw. aufgespalten.

Auch das *NMR-Spektrum* von IIA zeigt in der CH_2CONH -Region ein Dublett, vermutlich weil die C–N-Bindung infolge der Amid-Resonanz teilweise Doppelbindungscharakter besitzt. Das Vorliegen einer Amido-Iminol-Tautomerie ist unwahrscheinlich, da eine solche bisher in keinem Fall einwandfrei nachgewiesen werden konnte [18] [19].

Das IR-Spektrum von IIA in KBr schien uns das Vorliegen eines 16,17-Methylen-derivates nicht auszuschliessen, doch sprechen die NMR-Spektren sowohl gegen einen Cyclopropanring wie gegen eine endständige Methylengruppe. Sie lassen es aber als möglich erscheinen, dass IIB in 17-Stellung nicht wie IIA die Gruppe $-\text{NHCOCH}_3$, sondern $-\text{CONHCH}_3$ trägt.

Die *UV-Absorption* der beiden isomeren Amide in Alkohol ist recht ähnlich. Ein IIA-Präparat vom Smp. 209–212° (unverändert nach einem Jahr) zeigt in Alkohol ein $\lambda_{max} = 214 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6350$); das 16-Desmethyl-Analoge von IIA absorbiert dagegen bei 240 nm [17]. Die Unfähigkeit zur Ausbildung einer planaren Konformation ist wahrscheinlich die Ursache für die kurzwelligere Absorption von IIA. Auch das 3β -Acetoxy-16-methyl-17-(1'-methoxyäthylidenamino)-androsta-5,16-dien [20] absorbiert sehr kurzwellig: $\lambda_{max} = 208 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8690$)⁶⁾.

Für ein Präparat IIB vom Smp. 184–186° fanden wir $\lambda_{max} = 210 \text{ nm}$, $\epsilon = 6320$ (in Alkohol). Das wäre mit der angenommenen Struktur vereinbar, denn Crotonsäure-dimethylamid besitzt ein $\lambda_{max} = 210 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,05$) und Crotonsäureamid ein $\lambda_{max} = 205 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,4$) [18].

⁶⁾ Wir verdanken das Präparat der Freundlichkeit von Herrn Prof. Dr. DE RUGGIERI.

3. Reaktion des Amids II mit BF_3 -Ätherat; Verbindung mit der wahrscheinlichen Oxazolinstruktur IV. Behandelt man das rohe Amid II bzw. IIA mit Bortrifluoridätherat in siedendem Eisessig, dann findet vorwiegend eine hydrolytische bzw. acetolytische Abspaltung der stickstoffhaltigen Seitenkette unter Bildung von III statt (Gemisch der 16α - und 16β -Methyl-Form). Dies war gemäss der analog verlaufenden Hydrolyse von 16-Desmethyl-II [17] zu erwarten; auch hatte RUGGIERI [6] die hydrolytische Bildung der 17-Ketoverbindung aus der nicht acetylierten 16-Methyl-Stammsubstanz gezeigt.

Daneben entsteht aber ein Isomerisierungsprodukt von II bzw. IIA vom Smp. 142–144°, dem wir aus folgenden Gründen die Struktur des *Oxazolin-Derivates IV* (s. Reaktionsschema) zuschreiben. Es zeigt im IR. ausser der Acetyl-Carbonylbande ($5,76 \mu$) ein ähnliches Spektrum wie 2-Methyl- Δ^2 -oxazolin. Wie dieses gibt es ein Pikrat (Smp. 194–195°). Durch Behandlung von IV mit Benzoylchlorid erhielten wir, ähnlich wie früher aus dem eingangs erwähnten Oxazolin D, ein Produkt, dessen Bruttoformel demjenigen eines unter Öffnung des Oxazolinringes gebildeten Monobenzoylderivates (Va bzw. Vb) entspricht.

Die Reproduzierbarkeit der Darstellung des Oxazolins IV ist bis jetzt schlecht und die Ausbeute sehr gering.

Prof. Dr. R. C. COOKSON, Southampton, sind wir für einige kritische Vorschläge bei der Abfassung des Manuskripts sehr zu Dank verbunden.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind korrigiert und wurden im elektrisch geheizten Kupferblock bestimmt.

3β -Acetoxy-16-methyl- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-20-on-oxim (I). Eine Lösung von 29 g 3β -Acetoxy-16-methyl- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-20-on der SYNTEX S.A., Mexiko, in 175 ml Pyridin wurde mit 8 g pulverisiertem Hydroxylamin-hydrochlorid erwärmt. Die zunächst entstehende klare Lösung trübt sich bald durch Ausscheidung eines Öls. Nach 5tätigem Stehen setzte man Wasser und 2N Schwefelsäure zu und schüttelt mehrmals mit Äther aus. Der nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand (29 g) wurde durch fraktionierte Kristallisation aus abs. Äthanol, Methanol und CH_2Cl_2 + Petroläther gereinigt. Man erhielt vorwiegend ein in Nadeln kristallisierendes Oxim IB vom Schmelzpunkt 181–182°; $[\alpha]_D^{24} = -72^\circ$ ($c = 1$, Alkohol) neben einer kleinen Menge eines höher schmelzenden Isomeren IA (würfelförmige Kristalle) vom Schmelzpunkt 216–217°; $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$). Gesamtbeute an gereinigtem Produkt etwa 26 g.

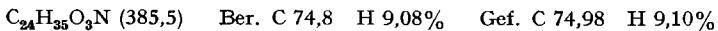
Die in späteren Oximierungsansätzen anstelle des bei 181–182° schmelzenden Oxims auftretenden Präparate zeigten z. B. folgende Smp.: 150–154° (feine Nadeln), 153–157° (igelförmige Kristalldrusen), 155–159°, 160–162° und 165,5–168°. Die Höhe des Smp. und das Schmelzintervall hängen stark von der Geschwindigkeit des Erhitzens ab. Dieses Verhalten steht im Einklang mit den eingangs beschriebenen Smp.-Veränderungen der Oxime bei längerem Aufbewahren.

| | | | |
|----------------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{24}H_{35}O_3N$ (385,5) | Ber. C 74,77 | H 9,15 | N 3,63% |
| IA, Smp. 216–217° | Gef. „ 74,98 | „ 9,28 | |
| IB, Smp. 180–181° | „ „ 74,6 | „ 8,93 | |
| IC, Smp. 160–165° | „ „ 74,69 | „ 9,23 | „ 3,64% |

Umwandlung des mittelschmelzenden Oxims IB in das hochschmelzende Oxim IA: Man löst 300 mg IB in 10 ml Eisessig und setzt tropfenweise eine Lösung von 110 mg Bortrifluoridätherat in 2 ml Eisessig zu. Nach 16 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wird auf Eis gegossen, mit 30-proz. Natronlauge alkalisch gemacht und in Äther aufgenommen. Ausbeute 240 mg hochschmelzendes Oxim.

*Das p-Toluolsulfonylderivat des mittelschmelzenden Oxims ($C_{31}H_{41}O_5NS$) schmilzt bei 151–154°. Bei einem Versuch, das *p*-Toluolsulfonylderivat des tiefschmelzenden Oxims darzustellen, wurden direkt die beiden Amide der BECKMANN'schen Umlagerung erhalten.*

BECKMANN'sche Umlagerung der Oxime I. 3,5 g Oxim werden in Anteilen in eine mit Eis und Wasser gekühlte Lösung von 3,5 g Phosphorpentachlorid und 3,5 g Phosphoroxychlorid in 21 ml Pyridin eingetragen, wobei eine rot-orange gefärbte Komplexverbindung ausfällt. Nach einstündigem Röhren wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit 60 ml 10-proz. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallene Substanz wird abgenutscht, in Methanol aufgenommen, die Lösung abgedampft und der in Benzol lösliche Anteil des Rückstandes an Al_2O_3 (Akt. III) chromatographiert. Die Benzol-Äther-(4:1 und 2:1)-Fraktionen ergeben 3,3 g rötlich gefärbtes Amid, das nach mehrmaligen Umkristallisieren aus Methylenechlorid-Petroläther 1,8 g farbloses *3β-Acetoxy-17-acetylamino-16-methyl-Δ^{5,16}-androstan* (IIA) vom Smp. 217–218° ergibt; $[\alpha]_D^{25} = 25,4^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$). Durch weitere Umkristallisation steigt der Smp. bis auf 220–222°.



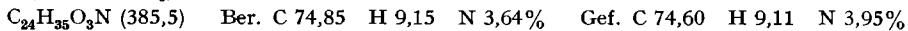
Aus den Kristallisationsmutterlaugen kann das bei 184–186° schmelzende Isomere II B isoliert werden. $C_{24}H_{35}O_3N \text{ (385,5)} \quad \text{Ber. C } 74,8 \quad H \text{ 9,08\%} \quad \text{Gef. C } 74,43 \quad H \text{ 9,26\%}$

Partielle Verseifung von IIA (Abspaltung der O-Acetylgruppe): Eine Lösung von 150 mg IIA vom Smp. 217° in 6 ml Tetrahydrofuran wird unter Röhren mit 4 ml 1N alkoholischer KOH sowie vorteilhaft außerdem mit 4 ml 30-proz. H_2O_2 versetzt, worauf ein weisser Niederschlag ausfällt. Nach 20 Min. Erhitzen auf dem Wasserbad wird abgesaugt und aus abs. Methanol umkristallisiert. Dann löst man in Chloroform, filtriert durch eine Säule von Al_2O_3 (Akt. III), engt ein und kristallisiert aus CH_3OH um; Smp. 233–234°.

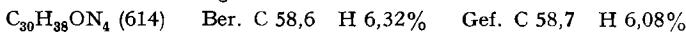


*IV, wahrscheinlich 3β-Acetoxy[17,16-*d*]-2'-methylloxazolino-Δ⁵-andosten.* Zu einer Lösung von 1,8 g Amid IIA in 60 ml Eisessig gibt man tropfenweise 700 mg Bortrifluoridätherat in 5 ml Eisessig und kocht 3 Std. unter Rückfluss, wobei sich die Lösung über braunvioletten dunkelgrün färbt. Nach dem Erkalten gießt man auf Eis und schüttelt 2 mal mit Äther aus. Dieser Extrakt enthält etwa 1,2 g des Rohketons III, dem, je nach Menge des zum Ausschütteln angewandten Äthers, wechselnde Mengen des gebildeten Oxazolins IV beigemengt sind. Bei der Chromatographie des Rohketons an dem synthetischen Magnesiumsilicat «Florisil» (60/100 Mesh) enthält das Benzol-Eluat die Ketone IIIA und III B, während das Oxazolin IV in die Benzol-Äther(z. B. 4:1)-Eluate übergeht.

Zur Isolierung des restlichen Oxazolins wird die mit Äther extrahierte saure, wässrige Lösung mit NaOH (30-proz.) auf pH 9 gebracht und mehrmals mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen der Ätherauszüge löst man den Rückstand in Benzol, filtriert die Lösung durch eine Aluminiumoxid(Akt. III)-Säule, dampft ein, kristallisiert aus Petroläther um und erhält in verdünnter Essigsäure unlösliche, in verdünnter Salzsäure lösliche Kristalle von IV; Smp. 142–144°, $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$).



Das *Pikrat von IV*, wie üblich mit ätherischer Pikrinsäure hergestellt, schmilzt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 194–195°.

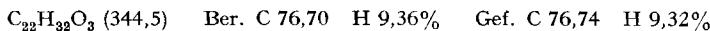


Aufspaltende Benzoylierung von IV: Bildung von V. 50 mg Oxazolin IV, 0,5 ml Dioxan, 2 ml Wasser und 55 mg Natriumcarbonat werden in einem Erlenmeyerkolben mit 0,1 ml Benzoylchlorid versetzt. Nach 3ständigem Röhren lässt man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann setzt man 20 ml Wasser zu und extrahiert mit Chloroform. Die organische Phase wäscht man gründlich mit $NaHCO_3$ und Wasser. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleiben 88 mg Rückstand zurück, der nach 3maligem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser die reine, bei 235–236° schmelzende Benzoylverbindung V (a oder b) liefert.



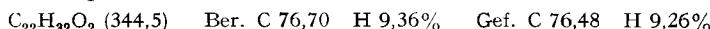
3-Acetoxy-16β-methyl-Δ⁵-andosten-17-one (IIIA und IIIB). – a) *IIIA*: Das eingedampfte Benzoleluat der vorher erwähnten Florisil-Chromatographie liefert nach der Umkristallisation aus verd. Methanol in Petroläther lösliche Kristalle der Verbindung IIIA vom Smp. 142–143° (Lit.-

Wert [21]: 143–145°). Misch-Smp. mit einer von Dr. JULIAN auf anderem Wege [21] hergestellten Probe von 3β -Acetoxy- 16 -methyl- Δ^5 -androsten-17-on ohne Erniedrigung.



Verseifung von III A: Diese erfolgte durch 2ständiges Kochen in mit Kaliumcarbonat gesättigtem 90-proz. Methanol. Die Isolierung des in Äther löslichen Produktes geschah in üblicher Weise. Smp. 169–171° ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$); Lit.-Angabe [5] für 16β -Methyl- Δ^5 -androsten-3-ol-17-on: Smp. 174–175°. Unser Präparat enthielt wahrscheinlich etwas der isomeren 16α -Methyl-Verbindung. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (302,9) Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,37 H 10,02%

b) *III B:* Aus den Kristallisierungs-Mutterlaugen von III A können tieferschmelzende Produkte (z. B. Smp. 93–95°; 111–113°) der gleichen analytischen Zusammensetzung wie III A und mit ähnlichem IR.-Spektrum isoliert werden.



Sie entsprechen wahrscheinlich dem 16α -Methyl- 3β -acetoxy- Δ^5 -androsten-17-on (III B), für das RUGGIERI [5] Smp. 106–107° angibt, bzw. Gemischen mit dem 16β -Methyl-Isomeren.

Verseifung von III B: Aus dem III B-Präparat vom Smp. 93–95° konnten wir durch Kochen in mit Kaliumcarbonat gesättigtem Methanol Fraktionen vom Smp. 148°, 153° und 157° gewinnen.



Nach RUGGIERI [5] schmilzt 16α -Methyl- Δ^5 -androsten-3-ol-17-on bei 138–140°. Unsere Präparate waren offenbar Gemische des α - und des β -Methyl-Isomeren.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die mit geringer Ausbeute verlaufende Darstellung des (wahrscheinlichen) 3β -Acetoxy-[17,16-d]-[2'-methyloxazolino]- Δ^5 -androstens (IV) durch Isomerisierung von 3β -Acetoxy-17-acetylarnino-16-methyl- $\Delta^{5,16}$ -androstadien (IIA) mittels Bortrifluoridätherat in Eisessig beschrieben. IIA entsteht, neben einem isomeren Amid IIB, bei der BECKMANN'schen Umlagerung von 3β -Acetoxy-16-methyl- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-20-on-oxim, das in 3 verschiedenen schmelzenden Formen erhalten wurde.

Forschungsabteilung der
Siegfried AG, Zofingen

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] TH. WAGNER-JAUREGG & M. ROTH, Chem. Ber. 93, 3036 (1960).
- [2] B. RÉRAT & C. RÉRAT, Acta crystallogr. 17, 1119 (1964).
- [3] Schweizer Patentanmeldung Nr. 2357/62 der SIEGFRIED AG vom 26. 2. 1962 (Erfinder: M. ROTH und TH. WAGNER-JAUREGG).
- [4] J. ROMO, J. LEPE & M. ROMERO, Bol. Inst. quim. Univ. nat. auton. Mex. 4, 125 (1952).
- [5] P. de RUGGIERI, C. FERRARI & C. GANDOLFI, Gazz. chim. ital. 91, 655, 672 (1961).
- [6] S. NAKANISHI, J. medic. Chemistry 7, 108 (1964).
- [7] C. W. SHOPPEE, G. KRÜGER & R. N. MIRRNGOT, J. chem. Soc. 1962, 1051.
- [8] H. DANNENBERG, Abhandl. Preuss. Akad. Wiss. Math.-naturwiss. Klasse 1939, Nr. 21, S. 11, 16, 51, 56.
- [9] A. WETTSTEIN, Helv. 27, 1803 (1944).
- [10] P. de RUGGIERI, II Farmaco, ed. sci. 16, 584 (1961).
- [11] Steroid-Katalog der «PRODUCTORS ESTEROIDES S.A.» Mexico, D. F. Manufacturing Subsidiary of SEARLE CHEMICALS Inc., Chicago, Ill.
- [12] A. E. GILLAM & E. S. STERN: An Introduction to electronic Absorption Spectroscopy, 2nd ed., London 1958.
- [13] L. K. EVANS & A. E. GILLAM, J. chem. Soc. 1943, 565.
- [14] D. H. GOULD & W. TARPLEY, Science 113, 417 (1951).

- [15] R. H. MAZUR, J. org. Chemistry **26**, 1289 (1961); R. S. MONTGOMERY & S. DOUGHERTY, *ibid.* **17**, 823 (1952).
 [16] J. SCHMIDT-THOMÉ, Chem. Ber. **88**, 895 (1955).
 [17] G. ROSENKRANZ, O. MANCERA, F. SONDHEIMER & C. DJERASSI, J. org. Chemistry **21**, 520 (1956).
 [18] C. A. GROB & B. FISCHER, Helv. **38**, 1794 (1955).
 [19] L. SKULSKI, G. C. PALMERS & M. CALVIN, Tetrahedron Letters **26**, 1173 (1963); Roczniki Chemii, Ann. Soc. Chim. Polonorum **38**, 789 (1964).
 [20] US-Patent 3 029 262 (Erfinder: P. DE RUGGIERI, C. FERRARI & C. GANDOLFI).
 [21] P. L. JULIAN, E. W. MEYER & H. C. PRINTY, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3872 (1948).

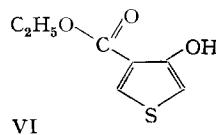
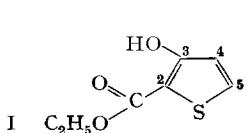
67. Über chelatbildende Salicylsäure-Analoga der Thiophenreihe

II. Komplexchemische Untersuchungen [1]

von A. Courtin und H. Sigel

(20. II. 65)

1. Einleitung. – In einer vorangehenden Mitteilung [1] wurde die Synthese isomerer Thiophenverbindungen beschrieben, die die Salicylsäure-Gruppierung enthalten, unter anderen 3-Hydroxythiophen-2-carbonsäure-äthylester (I) und 4-Hydroxythiophen-3-carbonsäure-äthylester (VI), sowie einiger ihrer in 5- bzw. 2-Stellung substituierten Derivate. Nunmehr berichten wir über eine komplexchemische Untersuchung dieser Verbindungen, wobei uns besonders interessierte, wie die verschiedenen π -Bindungsordnungen der in den Chelatring eingehenden α, β - bzw. β, β' -C-C-Bindungen die Stabilität der gebildeten Chelate beeinflussen.



2. Ergebnisse. – Die Aciditätskonstanten pK_{HL}^H dieser Liganden ließen sich bestimmen mit Hilfe der Änderungen der UV.-Absorptionsspektren mit dem pH-Wert der Lösungen. Die Stabilitätskonstanten $\log K_{MeL}^{Me}$ der Chelate dieser Derivate ließen sich ebenfalls mittels der UV.-Absorption ermitteln. Alle Messungen (s. Tab. 1) wurden aus Löslichkeitsgründen in 10-proz. wässrigem Dioxan durchgeführt¹⁾.

3. Diskussion. – a) *Aciditätskonstanten:* Beim 3-Hydroxythiophen-2-carbonsäure-äthylester (I) bewirkt die Einführung einer Methylgruppe in Stellung 5 (Derivat II) praktisch keine Veränderung der Basizität. Im Gegensatz dazu erhöht die Einführung aromatischer Substituenten die Basizität gegenüber derjenigen von I um 1,4 bzw. 0,7 pK-Einheiten (Phenyl III bzw. α -Naphtyl V).

¹⁾ Mit den Substituenten α -Naphtyl und 4-Biphenyl traten jedoch auch in diesem Lösungsmittel noch Löslichkeitsschwierigkeiten auf (vgl. exper. Teil).