

283. Steroide und Sexualhormone

231. Mitteilung [1]

Die Synthese von N-Acetyl-3-aza-A-homo-5 β ,10 α -androstan
und seines 5 α -Isomeren

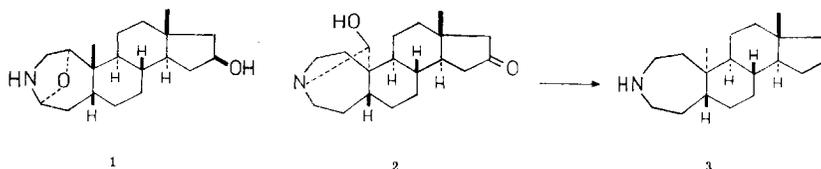
(Vorläufige Mitteilung)

von Frl. G. Eggart und H. Wehrli

(23. IX. 66)

Die Giftdrüsen des Feuersalamanders enthalten zahlreiche Steroidalkaloide, die sich von zwei Grundtypen ableiten: dem Hauptalkaloid Samandarin (**1**) sowie dem Cycloneosamandion (**2**). Die Reindarstellung und die grösstenteils röntgenographische Strukturauflösung dieser Verbindungen erfolgte durch die Arbeitsgruppe von SCHÖPF¹⁾. Die Vertreter des Neosamantypus (vgl. **2**) sind die einzigen bisher bekannten Naturstoffe, die sich von einem 10 α -Steroidgerüst²⁾ ableiten. Zudem ist in diesen Verbindungen die anguläre Methylgruppe 19 durch eine Sauerstofffunktion substituiert.

Formelschema 1



In der vorliegenden Mitteilung berichten wir kurz über die Partialsynthese von N-Acetyl-3-aza-A-homo-5 β ,10 α -androstan (**14**), einer Verbindung, die nach SCHÖPF [5] auch durch Abbau von Cycloneosamandion (**2**) erhalten wird. Als leicht zugängliches Ausgangsmaterial wurde das erstmals von JEGER *et al.* [3c] aus O-Acetyl-1-dehydro-testosteron über drei Stufen hergestellte 2-Oxo-17 β -acetoxy- Δ^5 -10 α -androsten (**4**) gewählt. Die Überführung von **4** in Verbindung **3** gliedert sich in drei Teilprobleme: die selektive Entfernung der Sauerstofffunktion am Ring D, den Einbau eines Stickstoffatoms zwischen C-2 und C-3 im Ring A und die stereospezifische Reduktion der 5,6-Doppelbindung (5 β ,10 α -*trans*-Verknüpfung der Ringe A und B). Die erste, einfache Aufgabe liess sich durch die fünfstufige Reaktionsfolge **4** \rightarrow **5** \rightarrow **6** \rightarrow **7** \rightarrow **8** \rightarrow **9**³⁾ ⁴⁾ (Formelschema 2) mit 50% Gesamtausbeute realisieren. Der

¹⁾ Vgl. dazu den Übersichtsartikel von HABERMEHL [2].

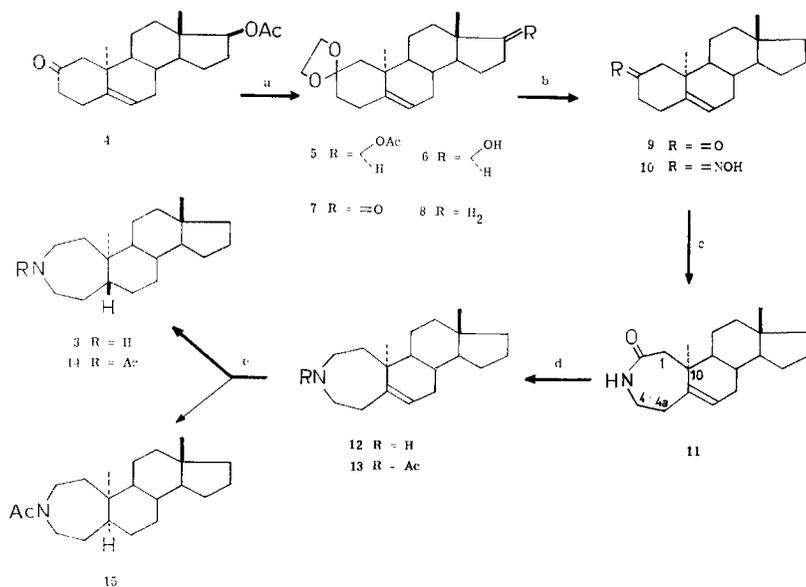
²⁾ Zur Partialsynthese von 10 α -Methyl- bzw. -Hydroxymethyl-Steroiden vgl. [3a–g] bzw. [4a–b].

³⁾ Für Smp., spez. Drehungen und NMR.-Signale einiger der angulären Methylgruppen vgl. Tabelle. Die IR.- und weiteren NMR.-Daten (100 MHz) aller hier erwähnten Verbindungen sind mit den Strukturzuordnungen in Übereinstimmung und werden in der Regel nicht aufgeführt.

⁴⁾ Ein andersartiger Zugang zum Keton **9**, der ein amorphes Präparat der hier kristallin gefassten Verbindung lieferte, ist schon früher von HABERMEHL [6] publiziert worden.

Stickstoffeinbau erfolgte durch BECKMANN-Umlagerung des Oxims **10** von **9**. Die 2-Oxo-3-aza-Teilstruktur des dabei in ca. 50-proz. Ausbeute anfallenden Lactams **11** geht aus dessen NMR.-Daten hervor. Die Methylenwasserstoffe an C-1 sind im Spektrum durch ein *AB*-Signalsystem bei $\delta = 2,40$ und $2,60$ ($J = 12$ Hz) vertreten, während die Methylengruppe an C-4 infolge Spinkopplung mit den vicinalen Protonen am Stickstoffatom und an C-4a ein komplex strukturiertes Multipllett im Bereich von $\delta = 3,2$ hervorruft. Zur Bestätigung dieser Zuordnung wurde letzteres Signalsystem durch Entkopplung der Spinwechselwirkung von CH_2 -4 mit der NH-Gruppe deutlich vereinfacht, wobei aber die verbleibende Multiplizität (≥ 4 Linien) auf die Nachbarstellung von CH_2 -4 zu einer weiteren Methylengruppe (C-4a) hinweist. Die Entkopplungsexperimente erfolgten sowohl mittels Austausch des Protons am Stickstoff durch Deuteron als auch durch Einstrahlung der NH-Frequenz⁵). Diese NMR.-spektroskopischen Befunde beweisen die Struktur **11** für das Produkt der BECKMANN-Umlagerung von **10** und schliessen insbesondere den alternativen Umlagerungsverlauf zu einem 2-Aza-3-oxo-Derivat aus. Die Reduktion des Lactams **11** führte schliesslich zu dem in reiner Form nicht gefassten Amin **12**, das als N-Acetylderivat **13** charakterisiert wurde. Die weitgehend stereoselektive Absättigung der 5,6-Doppelbindung im ungesättigten Amin **12** gelang bei der Pt-katalysierten Hydrierung in HCl-haltigem

Formelschema 2



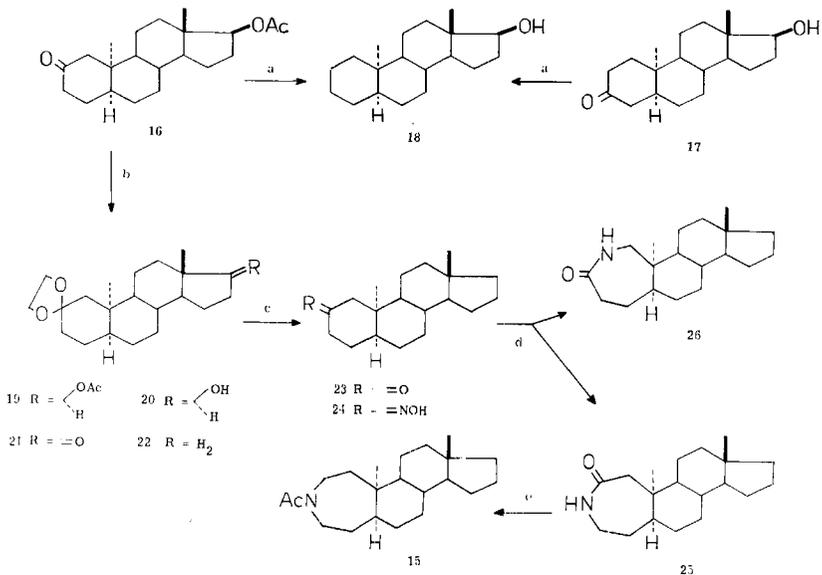
- a) 1. $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/p\text{-C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{SO}_3\text{H}/\text{Benzol}/\text{Siedetemp.}$ (\rightarrow **5**); 2. $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{Siedetemp.}$ (\rightarrow **6**); 3. $\text{CrO}_3/\text{Pyridin}/\text{Zimmertemp.}$ (\rightarrow **7**); 4. HUANG-MINLON-Reduktion (\rightarrow **8**). – b) 1. $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}/\text{Siedetemp.}$ (\rightarrow **9**); 2. $\text{NH}_2\text{OH}, \text{HCl}/\text{Pyridin}/\text{Siedetemp.}$ (\rightarrow **10**). – c) $\text{SOCl}_2/\text{Dioxan}/\text{Zimmertemp.}$ – d) 1. $\text{LiAlH}_4/\text{Dioxan}/\text{Siedetemp.}$ (\rightarrow **12**); 2. Acetanhydrid/Pyridin/Zimmertemp. (\rightarrow **13**). – e) 1. Pt/H_2 in $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{HCl}$ verd.; 2. Acetanhydrid/Pyridin/Zimmertemp. (\rightarrow **14** + **15**).

⁵) Die Ausführung und Diskussion der NMR.-Entkopplungsexperimente und die Aufnahmen bei erhöhter Temperatur verdanken wir Herrn Dr. C. PASCUAL.

Eisessig ($\rightarrow 3$), die nach der anschliessenden N-Acetylierung des Rohprodukts und chromatographischer Auftrennung das gewünschte N-Acetyl-3-aza-A-homo-5 β ,10 α -androstan (**14**)⁶⁾ lieferte. Zusätzlich konnte dabei noch das 5 α -Isomere **15** (20%) gefasst werden. Die Ausbeute der Umwandlung **11** \rightarrow **14** betrug 60%.

Ein erster Hinweis für die Konfigurationszuordnung an C-5 der beiden Hydrierungsprodukte **14** und **15** ergab sich aus deren bei Zimmertemp. aufgenommenen NMR.-Spektrn. Darin sind die N-Acetylgruppe und eine der beiden angulären Methylgruppen durch je ein Doppelsinglett vertreten, die bei erhöhter Messtemperatur (Aufnahme bei 60 MHz und 25° bzw. 110° in CDBr₃-Lösung)⁵⁾ zu jeweils einem einzigen Singlett zusammenfallen. Diese Ergebnisse lassen sich durch die bekannte Tatsache⁷⁾ der Existenzfähigkeit zweier bei Zimmertemp. stabiler Rotationsisomeren von Amidgruppierungen erklären. Aus Modellbetrachtungen ist es plausibel, dass durch das Auf-

Formelschema 3



a) HUANG-MINLON-Reduktion. – b) 1. HOCH₂CH₂OH/*p*-C₆H₄(CH₃)-SO₃H/Benzol/Siedetemp. (\rightarrow **19**); 2. KOH/CH₃OH/Siedetemp. (\rightarrow **20**); 3. CrO₃/Pyridin/Zimmertemp. (\rightarrow **21**); 4. HUANG-MINLON-Reduktion (\rightarrow **22**). – c) 1. CH₃COOH/CH₃OH/H₂O/Siedetemp. (\rightarrow **23**); 2. NH₂OH, HCl/Pyridin/Siedetemp. (\rightarrow **24**). – d) SOCl₂/Dioxan/Zimmertemp. (\rightarrow **25** + **26**). – c) 1. LiAlH₄/Dioxan/Siedetemp.; 2. Acetanhydrid/Pyridin/Zimmertemp.

⁶⁾ Der Smp. des synthetischen Produktes (99–100°) liegt wesentlich über dem in der Literatur für N-Acetyl-neosaman (**14**) angegebenen Wert von 55° [5]. Hingegen stimmt der Smp. des Hydrojodids von **3** (256°), das aus dem N-Acetylderivat **14** durch LiAlH₄-Reduktion und Salzbildung der freien Base **3** erhalten wurde, mit dem Literaturwert ([5]: 259°) gut überein. Auf eine Charakterisierung des synthetisch hergestellten Amins **3** selbst wurde verzichtet, da es an der Luft sehr rasch in Carbonat (Smp. > 200°) übergeht. Ein von HABERMEHL vorgenommener Vergleich der IR.-Spektrn von **14** und N-Acetyl-neosaman [5] in festem Zustand (KBr) ergab, dass die beiden Präparate gemäss diesem Befund nicht identisch sind. Dennoch muss die Frage nach der Identität der beiden Proben noch offenbleiben, da IR.-Spektrn in festem Zustand auch von der Kristallmodifikation abhängig sind und da keine weiteren physikalischen Daten von N-Acetyl-neosaman bekannt sind. Herrn Dozent Dr. G. HABERMEHL, Technische Hochschule, Darmstadt, danken wir bestens für den IR.-Vergleich.

⁷⁾ Vgl. dazu z. B. [7a–c] und die dort angeführten Literaturstellen.

treten von Rotationsisomeren der N-Acetylgruppe in der 5 α -Verbindung **15** aus sterischen Gründen lediglich die Methylgruppe 19, und im 5 β -Isomeren **14** ebenso selektiv die Methylgruppe 18 in diesem Sinne beeinflusst wird. Die Signalzuordnung zu den Methylgruppen 18 und 19 erfolgte anhand der betreffenden, aus der Tabelle ersichtlichen, chemischen Verschiebungen, die im Verlauf der mehrfachen Umwandlungen im Bereich des Ringes A und gleichbleibender Teilstruktur der Ringe C und D für die eine Methylgruppe praktisch unveränderte Werte (= CH₃-18) und für die andere signifikante Unterschiede (= CH₃-19) zeigen.

Der Konfigurationsbeweis für C-5 der synthetischen Produkte **14** (5 β ,10 α) und **15** (5 α ,10 α) ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verbindung **15** in einer zweiten unabhängigen Partialsynthese aus **4** über 2-Oxo-17 β -acetoxy-5 α ,10 α -androstano (**16**) hergestellt werden konnte (Formelschema 3). Die Stereochemie an C-5 der Verbindung **16**, die schon früher [3c] durch katalytische Hydrierung von **4** erhalten worden war, konnte durch Verknüpfung dieses Produktes mit dem bekannten 3-Oxo-17 β -hydroxy-5 α ,10 α -androstano (**17**) [8] festgelegt werden. Zu diesem Zweck wurden die Ketogruppen der beiden Verbindungen reaktiv entfernt, wobei in beiden Fällen derselbe Alkohol **18** anfiel⁸⁾ 9). Die selektive Entfernung der Sauerstofffunktion an C-17 von **16** und der Einbau von Stickstoff im Ring A wurden in einer Reaktions-

Tabelle. Die neuen Verbindungen

Verbindung	Bruttoformel	Smp.	$[\alpha]_D$	NMR. CH ₃ -18/CH ₃ -19/N-Acetylderivat	
6	C ₂₁ H ₃₂ O ₃	73°	-21°		a)
7	C ₂₁ H ₃₀ O ₃	129°	+14°	0,86/1,25	a)
8	C ₂₁ H ₃₂ O ₂	112°	-38°		a)
9	C ₁₉ H ₂₈ O	49°	-47°		a)
10	C ₁₉ H ₂₈ ON	135°	0°		a)
11	C ₁₉ H ₂₈ ON	169°	-40°	0,71/1,18	a)
13	C ₂₁ H ₃₃ ON	105°	-19°	0,70 + 0,72/1,08 + 1,10/2,00 + 2,08	b)
14	C ₂₁ H ₃₅ ON	99-100°	+93°	0,68 + 0,70/1,00/2,05 + 2,09	a) b)
				0,66/0,97/2,10 + 2,12	c)
				0,61/0,92/2,00	d)
15 aus 12	C ₂₁ H ₃₅ ON	148°	+32°	0,72/0,90 + 0,94/2,05 + 2,14	a) b)
				0,64/0,82 + 0,86/2,05 + 2,10	c)
				0,67/0,87/2,04	d)
15 aus 26	C ₂₁ H ₃₅ ON	148°	+32°		
18 aus 16	C ₁₉ H ₃₂ O	159°	+30°		a)
18 aus 17	C ₁₉ H ₃₂ O	159°	+28°		
20	C ₂₁ H ₃₄ O ₃	137°	+48°		a)
21	C ₂₁ H ₃₂ O ₃	114°	+128°		a)
22	C ₂₁ H ₃₄ O ₂	130-131°	+49°	0,68/1,10	a)
23 aus 22	C ₁₉ H ₃₀ O	71°	+43°	0,60/0,81	a)
23 aus 9	C ₁₉ H ₃₀ O	71°	+43°		
24	C ₁₉ H ₃₁ ON	161°	+77°		a)

a) Bruttoformel mittels [C, H]-Elementaranalyse überprüft.

b) Molekulargewichtsbestimmung mittels Massenspektroskopie.

c) NMR.-Spektrum (60 MHz) in CDBr₃ bei 25°.

d) NMR.-Spektrum (60 MHz) in CDBr₃ bei 110°.

⁸⁾ Die Reduktion **16** → **18** verdanken wir Herrn Dr. M. CEREGHETTI [9].

⁹⁾ Die direkte Überführung **16** → **17** wurde kürzlich von FISHMAN [3e] beschrieben.

folge **16** → **19** → **20** → **21** → **22** → **23**¹⁰⁾ → **24** → **25** + **26** verwirklicht, die analog zu den im Formelschema 2 zusammengefassten Umwandlungen in der 5,6-ungesättigten Reihe ist. Die BECKMANN-Umlagerung des Oxims **24** lieferte dabei, im Gegensatz zur entsprechenden Umsetzung des ungesättigten Derivates **10** (→ **11**), ein Gemisch, das auf Grund der NMR.-Analyse aus den beiden Lactamen **25** und **26** bestand. Unter Verzicht auf eine Auftrennung in seine Komponenten wurde dieses Gemisch reduziert und die entstandenen Amine acetyliert, worauf chromatographisch eines der auch aus **12** erhaltenen N-Acetyl-derivate (siehe Formelschema 2) isoliert werden konnte (Ausbeute **24** → **15**: 12%). Das Resultat belegt für dieses Produkt die 5 α -Struktur von **15** und damit *implicit*e die 5 β -Struktur für **14**.

Die Smp. (vgl. Tabelle) sind nicht korrigiert und wurden in offenen Kapillaren im Ölbad bestimmt. Die $[\alpha_D]$ -Werte wurden durch Extrapolation aus den spez. Drehwerten bei 365, 405, 436, 546 und 578nm bestimmt. Die Konzentrationen (*c*) betragen zwischen 0,3 und 1,0 und werden nicht angegeben. Die Messungen erfolgten in CHCl₃ in einem 0,5-dm-Rohr. Die NMR.-Spektren wurden, wenn nicht näher bezeichnet, bei Zimmertemp. in CDCl₃-Lösung bei 100 MHz gemessen.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

SUMMARY

A synthesis of N-acetyl-3-aza-A-homo-5 β , 10 α -androstane (**14**) and N-acetyl-3-aza-A-homo-5 α , 10 α -androstane (**15**) is described, starting from 2-oxo-17 β -acetoxy- Δ^5 -10 α -androstene (**4**).

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 230. Mitteilung: Helv. 47, 1961 (1964).
- [2] G. HABERMEHL, Naturwissenschaften 53, 123 (1966).
- [3] a) R. WENGER, H. DUTLER, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Helv. 45, 2420 (1962); b) J. CASTELLS, E. R. H. JONES, G. D. MEAKINS, S. PALMER & R. SWINDELLS, J. chem. Soc. 1962, 2907; c) C. GANTER, E. C. UTZINGER, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 45, 2403 (1962); d) M. TORIGOE & J. FISHMAN, Tetrahedron Letters 1963, 1251; e) J. A. SETTEPANI, M. TORIGOE & J. FISHMAN, Tetrahedron 27, 3661 (1965); f) R. GINSIG & A. D. CROSS, J. Amer. chem. Soc. 87, 4629 (1965); g) R. VAN MOORSELAAR, S. J. HALKES & E. HAVINGA, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 84, 841 (1965).
- [4] a) F. SONDEHEIMER, R. MECHOULAM & M. SPRECHER, Tetrahedron Letters 22, 38 (1960); b) M. TORIGOE & J. FISHMAN, Tetrahedron 27, 3669 (1965).
- [5] C. SCHÖPF & O. W. MÜLLER, Liebigs Ann. Chem. 633, 127 (1960).
- [6] G. HABERMEHL & A. HAAF, Z. Naturforsch. 20b, 606 (1965).
- [7] a) B. B. WAYLAND, R. S. DRAGO & H. F. HENNEIKE, J. Amer. chem. Soc. 88, 2455 (1966); b) H. A. STAAB & D. LAUER, Tetrahedron Letters 1966, 4593; c) L. TOLDY & L. RADICS, *ibid.* 1966, 4753.
- [8] S. J. HALKES, Diss. Universität Leiden; vgl. P. CRABBÉ, «Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry», p. 118, Holden-Day, San Francisco 1965.
- [9] M. CEREGHETTI, Diss. ETH, Zürich 1962.

¹⁰⁾ Vor dem Abschluss dieser Arbeit beschrieb HABERMEHL [6] die mit selbsthergestellter Palladiumkohle katalysierte Hydrierung eines amorphen Präparates von **9**⁴⁾ in Äthanol zu einem ebenfalls nicht kristallinen Dihydroderivat, dem auf Grund eines relativ grossen negativen COTTON-Effekts die 5 β -Konfiguration zugeordnet wurde. Beim Versuch, dieses Resultat durch Hydrierung der kristallinen Verbindung **9** in Gegenwart von 10-proz. Palladiumkohle (FLUKA) in Äthanol zu reproduzieren, erhielten wir aber quantitativ die 5 α -Verbindung **23**.