

UMSETZUNGEN DES 16 α ,17 α -EPOXY-16 β -METHYLPREGNENOLONS
MIT AMMONIAK UND PRIMAEREN AMINEN

Th. Wagner-Jauregg und L. Zirngibl

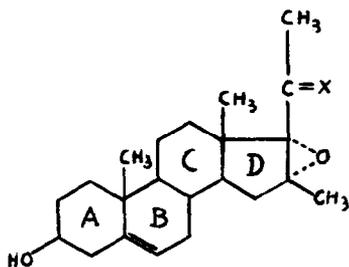
Forschungsabteilung der Siegfried AG., Zofingen, Schweiz

H. Günther

Organisch-Chemisches Institut der Universität, Köln, Deutschland

(Received 3 May 1967)

Es ist gezeigt worden, dass 16 α ,17 α -Epoxy-3 β -hydroxy-16 β -methylpregnen-(5)-on-(20) (I: C₂₂H₃₂O₃) mit in Aethylenglykol gelöstem Ammoniak, primären aliphat. Aminen, Aethanolamin oder Aethylendiamin bei erhöhter Temperatur unter Wasseraustritt reagiert (1). Die erhaltenen Produkte könnten entweder durch Umsetzung des Aethylenoxyd- oder des Keto-Sauerstoffs mit der H₂N-Gruppe entstanden sein. Wir vermuten auf Grund des IR- und NMR-Spektrums des Methylamin-Kondensationsproduktes, dass dieses die Struktur Ib besitzt, und dass auch die übrigen Verbindungen analog gebaut sind, wie in Tabelle I angegeben:



Tab. I	X	Smp. (korr.)
I	O	188-190°C
Ia	NH	206-208°C
Ib	NCH ₃	195-196,5°C
Ic	NC ₄ H ₉ (n)	167-169°C
Id	NCH ₂ CH ₂ NH ₂	161-164°C
Ie	NCH ₂ CH ₂ OH	193-196°C
If	N-C ₈ H ₁₇ -n	116-119°C

Die Gründe für die Annahme der Struktur Ib und Ia sind die folgenden:

Das IR-Spektrum des Ausgangsepoxyds I zeigt für die C=O Gruppe eine starke Bande bei 5,9-6,1 μ . Für N-Methylketimin Ib findet man eine Bande bei ca. 6 μ , jedoch ist diese von geringerer Intensität und kann deshalb kaum einer Carbonylfunktion zukommen. Im NMR-Spektrum besitzt Ib ein etwas verbreitertes Singulett bei $\tau = 8,1$ ppm, im Einklang mit der Gruppierung $\text{CH}_3 - \text{C} = \text{NR}$ (2). Die Resonanz der Methylenprotonen von Acetylgruppen liegt dagegen regelmässig unterhalb 8 ppm (für I ist $\tau = 7,8$ ppm). Auch in Ia liegt die $\text{CH}_3 - \text{C} = \text{NH}$ Resonanz unterhalb 8 ppm, nämlich bei $\tau = 7,89$ ppm, also im Gebiet der Acetylgruppen. Eine Verschiebung von 0,2 ppm nach tiefem Feld beim Ersatz der N-Methyl- durch die NH-Gruppe erscheint aber durchaus möglich.

Die Resonanz der C 16-Methylgruppe liegt in den Verbindungen I, Ia und Ib, ebenso wie auch im Dihydro-Ia = IV konstant bei $\tau = 8,60-8,63$ ppm. Dies spricht dafür, dass alle vier in Betracht gezogenen Verbindungen einen Epoxydring enthalten.

Im IR-Spektrum des Ammoniak-Umsetzungsproduktes von I ist in KBr eine starke, schlanke Bande bei 6,1 μ vorhanden ($>\text{C} = \text{N}-$). Im Bereich der NH-Valenzschwingung ($3300-3500 \text{ cm}^{-1}$) sieht man in 0,04 %ig. CCl_4 -Lösung keine Absorption, sondern lediglich eine scharfe Linie bei 3627 cm^{-1} , die zweifellos von der freien OH-Gruppe herrührt (3). Bei Zugabe von D_2O verschiebt sich diese Bande nach 2680 cm^{-1} (in CHCl_3). In Methylenchlorid oder Chloroform findet man eine scharfe Bande im Gebiet $3570-3600 \text{ cm}^{-1}$, daneben eine sehr schwache breite Bande zwischen 3100 und 3500 cm^{-1} . Eine charakteristische NH-Valenzschwingung ist demnach abwesend, was gegen eine Iminstruktur Ia zu

sprechen scheint.

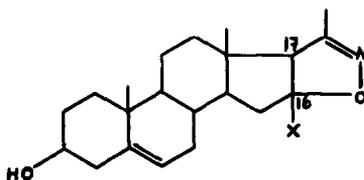
Das Gleiche gilt auch für die Zerewitinoff-Bestimmung, die statt der für ein Imin Ia erwarteten 2 nur 1, 3 aktive Wasserstoffatome gibt. Ferner reagiert das Ammoniak-Umsetzungsprodukt von I auch nur mit einem Mol Methylisocyanat, unter Bildung einer Substanz $C_{24}H_{36}N_2O_3$ vom Smp. 194, 5-196°.

Auf Grund dieser Befunde wurde früher das Umsetzungsprodukt des Epoxyds I mit Ammoniak provisorisch als "Isoketimin IIa" bezeichnet und das Vorliegen eines 16, 3-Dimethyl-isoxazolino-[17, 16- α]-5-androsten-3 β -ols der Struktur II, die nur 1 aktives H-Atom (in der Hydroxylgruppe) enthält in Betracht gezogen (1).

Seither erhielten Sato und Kaneko (4) durch Umsatz von 16-Chlor bzw. 16-Dimethylamino-pregnenolon mit Hydroxylamin die der Struktur III entsprechende 16-Desmethylverbindung von II, vom Smp. 261-263°. Diese fanden wir beim Kochen in ca. 1 n-alkoholischer HCl beständig, während unser "Isoketimin IIa" schon in Eisessig bei ca. 25° innerhalb 15 Stunden unter 100%iger Rückbildung des Ausgangsepoxyds I Ammoniak abspaltet. Dementsprechend wird auch der gesamte Stickstoff bei der van Slyke-Bestimmung als N_2 abgespalten.

II : X = CH_3

III : X = H



Aus dem durch Einwirkung alkoholischer Salzsäure auf "Isoketimin IIa" entstehendem Reaktionsgemisch lassen sich zwei Substanzen der Summenformel $C_{22}H_{32}O_3$ isolieren, die bei 238-240° und bei 258-260° schmelzen.

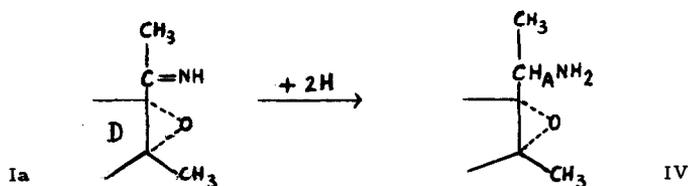
Während der Heterocyclus verschiedener Steroid-16,17-isoxazoline gegen Oppenauer-Oxidation stabil ist (5), wurde unser "Isoketimin IIa" unter diesen Bedingungen zum Stickstoff-freien 16 α ,17 α -Epoxy-16 β -methyl- Δ^4 -pregnen-3,20-dion oxydiert.

Unsere Versuche, ein 16-Methyl-isoxazolinsteroid der Struktur IIa mittels der Methode von Sato zu synthetisieren, verliefen ergebnislos, da es nicht gelang, HCl oder Dimethylamin an das 16-Methyl-dehydropregnenolon anzulagern (Versuche von Dr. E. Fitz).

Das NMR-Spektrum des "Isoketimins" vollständig zu deuten ist nicht einfach (6). Eine Isoxazolinstruktur ist jedoch auf Grund des von uns durchgeführten Vergleiches mit dem Sato'schen Isoxazolinsteroid IIb auszuschliessen. Letzteres zeigt nämlich ein dem 17-H entsprechendes Dublett ($\tau = 7,13$ ppm, $J = 10$ Hz); ein entsprechendes Signal (das als Singulett erscheinen sollte) fehlt im "Isoketimin IIa".

Dagegen gleicht das NMR-Spektrum des "Isoketimins IIa" in Chloroform sehr dem des N-Methylketimins Ib. Es scheint daher auch bei der Umsetzung von Ammoniak mit 16 α ,17 α -Epoxy-16 β -methylpregnenolon (I) ein echtes Ketimin (Ia) zu entstehen. Die Bezeichnung "Isoketimin IIa" kann daher fallen gelassen werden.

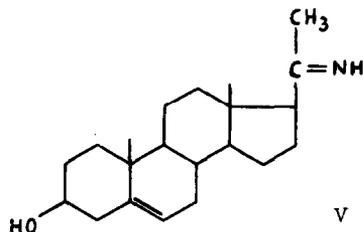
Hierfür spricht auch das NMR-Spektrum des $NaBH_4$ -Hydrierungsproduktes (IV) von Ia. In diesem findet man für H_A ein Quartett ($\tau = 6,74$ ppm, $J = 7$ Hz)



während H_A in einem hydrierten Isoxazolinsteroid II wegen der Nachbarschaft einer zusätzlichen $\rightarrow CH$ Gruppe eine höhere Aufspaltung zeigen sollte.

Ein mit Ia strukturell verwandtes, schon länger bekanntes Steroidketimin ist die Verbindung V (7),

die noch leichter unter Ammoniak-Abspaltung hydrolysierbar ist als unser Ketimin Ia. Im IR-Spektrum (in KBr) von V (8) sieht man eine ausgeprägte Bande bei 3410 cm^{-1}



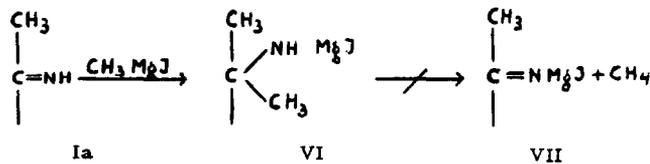
(offenbar eineverschobene 3-OH Valenzschwingung) sowie eine schwache, aber deutlich ausgebildete Schulter bei 3250 cm^{-1} (NH-Valenzschwingung der 20-Ketimingruppe). Eine charakteristische starke Bande bei 1630 cm^{-1} kann der C=N-Doppelbindung zugeordnet werden; diese Bande fehlt vollkommen bei dem V zugrundeliegenden Pregnenolon.

Zum Vergleich damit wurde von unserem Ketimin Ia eine IR-Aufnahme mit Spreizung des fraglichen NH-Bereiches vorgenommen. Dabei war in der schwachen, breiten Bande im Gebiet von $3100\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ deutlich eine schwache Zacke bei 3260 cm^{-1} zu erkennen. Diese entspricht wohl der 3250 cm^{-1} Schulter im IR-Spektrum von V. Es wäre denkbar, dass

die breite Bande des Ketimins Ia durch Wasserstoff-Brückenbindung zwischen der =NH und dem Epoxydsauerstoff zustande kommt. Auch die cis-Aminoalkohole der Steroidreihe besitzen infolge OH-N-Wasserstoffbrückenbindung nur eine schwache Aminbande (bei $3400-3450\text{ cm}^{-1}$) (9).

Somit erscheint die nur schwache Andeutung einer NH-Infrarot-Bande für eine Struktur Ia gemäss Vergleich mit V nicht ausgeschlossen, wenn auch nicht vollkommen befriedigend erklärt.

Die mangelhafte Methanentwicklung des Steroidketimins Ia mit Methylmagnesiumjodid (Zerewitinoff-Reaktion) beruht vermutlich auf einer anormalen Reaktion. Vielleicht ist hier das primär zu erwartende Umsetzungsprodukt (VI) so stabil wie dasjenige eines Ketons, womit eine anschliessende Reaktionsfolge unter Methanbildung entfällt:



Es könnte aber auch eine Reduktionswirkung des Methylmagnesiumjodids, ohne Gasentwicklung, vorherrschend sein. Als weitere Möglichkeit käme eine Reaktionsträgheit der Imingruppe infolge sterischer Hinderung bzw. intensiver Wasserstoff-Brückenbindung in Frage.

Zusammenfassung: Für die Umsetzungsprodukte des Epoxysteroids I mit in Äthylenglykol gelöstem Ammoniak und einigen primären, aliphatischen Aminen erachten wir die Iminstrukturen Ia - If als zutreffend.

Erhitzt man I mit Äthylendiamin in Äthylenglykol 24 Stunden auf $130-140^\circ$ dann entsteht eine Substanz vom Smp. $251-253^\circ$, welche annähernd die gleiche Elementaranalyse wie das "Isoketimin Ia" ergibt;

sie wurde bisher als isomeres "Isoketimin IIb" bezeichnet (1). Es hat sich nun aber gezeigt, dass die Molekulargewichte der beiden Verbindungen nicht gleich sind, sondern im Verhältnis 1 : 1,57 stehen. Das "Isoketimin IIb" lässt sich, im Gegensatz zu Ia ("Isoketimin IIa") durch Natriumborhydrid nicht reduzieren. Es gibt aber, wie Ia, in Eisessig bei 25° Epoxyd I (innerhalb 8 Stunden bis zu 70 % d. Th.). Bei der Behandlung mit verdünnter Salzsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, liefert das "Isoketimin IIb" eine Substanz der Summenformel $C_{22}H_{34}O_4$, die bei 268-270° schmilzt.

Literatur und Bemerkungen

- 1) Französ. Patent der Siegfried AG. No. 1. 449. 680 vom 11. 7. 1966; Schweizer. Priorität vom 6. 5. 1964 und 26. 1. 1965.
- 2) H. Suhr, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der Organ. Chemie, Springer Verlag, Berlin 1965, S. 135ff.
- 3) Aufgenommen im Institut für Elektrowerkstoffe, Freiburg i. Br. (Leiter: Prof. Dr. R. Mecke) mit dem Gitterspektrographen IR-9.
- 4) Y. Sato und H. Kaneko, Steroids 5, 279 (1965).
- 5) T. P. Gulbertson, G. W. Moersch und W. A. Neuklis, Steroids 1, 280 (1964); W. Fritsch, G. Seidl und H. Ruschig, Liebigs Ann. 677, 139 (1964)
- 6) Aufnahmen mit einem 60 MC-Gerät erfolgten durch Dr. Friebolin Freiburg i. Br. und Dr. S. W. Tam, Basel (jetzt Hong Kong) u. mit einem 100 MC-Gerät durch Dr. R. Zürcher, Basel. Den genannten Herren sind wir auch für Besprechung der Spektren zu grossem Dank verbunden.
- 7) H. Ruschig, W. Fritsch, J. Schmidt-Thomé und W. Haede, Chem. Ber. 88, 883 (1955).
- 8) Wir verdanken die Angaben darüber der Freundlichkeit von Prof. Dr. H. Ruschig, Höchst M.
- 9) K. Fonsold, Chem. Ber. 96, 1411, 1855 (1963).