

Henry Laurent, Gerhard Schulz und Rudolf Wiechert

Über die absolute Konfiguration von 17.20;20.21-Bis-methylendioxy-steroiden

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 25. März 1966)

Verschiedene bisher nicht bekannte (20*S*)-17.20;20.21-Bis-methylendioxy-steroiden wurden dargestellt. Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie konnte den Epimeren-Paaren die (20*R*)- bzw. die (20*S*)-Konfiguration zugeordnet werden.

Die Überführung der empfindlichen C-17-Hydroxyacetyl-Seitenkette der Steroide in die 17.20;20.21-Bis-methylendioxy-Gruppierung (BMD) mittels wäßriger Formaldehydlösung und konz. Salzsäure hat als intermediärer Schutz bei Synthesen Bedeutung erlangt. Hierbei entsteht am C-Atom 20 ein neues Asymmetriezentrum, und man sollte erwarten, daß bei der Darstellung der BMD-Derivate beide Epimeren entstehen. Bisher konnte vom BMD-Derivat von Reichsteins Verbindung **S** (**2**), BMD-Cortison (**5**), BMD-Hydrocortison (**8**), BMD-9 α -Fluor-hydrocortison (**10**) etc. nur jeweils ein stereochemisch einheitliches Produkt gefaßt werden¹⁾.

Moreland²⁾ gelang es, bei der Darstellung des linksdrehenden BMD-Derivates von 16 β -Brom-Reichstein **S** aus den Mutterlaugen ein rechtsdrehendes Isomeres zu isolieren, das einen Vertreter der bis dahin unbekanntenen 20-epimeren BMD-Reihe darstellt. Das linksdrehende Isomere konnte durch hydrogenolytische Entfernung des Broms aus dem 3-Äthylenacetal und selektive Hydrolyse des halogenfreien Acetals in das bereits bekannte linksdrehende BMD-Derivat von Reichstein **S** übergeführt werden. Die Hydrolyse des entsprechenden rechtsdrehenden 3-Acetals führte jedoch unter gleichzeitiger Spaltung der BMD-Seitenkette zum freien Reichstein **S**.

Bei der Darstellung des BMD-Derivates von Reichstein **S** (**2a**) erhielten wir aus der Mutterlauge ein weiteres Kristallisat, das sich als das 20-Epimere **2b** erwies. Im Dünnschichtchromatogramm kann man die beiden Isomeren nicht unterscheiden, **2b** zeigt jedoch eine positive spezifische Drehung, der Schmelzpunkt liegt tiefer als der von **2a** (Tab.), die Massenspektren von **2a** und **2b** ergeben das Molekulargewicht 388 und unterscheiden sich nur in der Intensität des Molekül-Ions.

1) 1a) R. E. Beyler, R. M. Moriarty, F. Hoffmann und L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1517 (1958); 1b) F. Hoffmann, R. E. Beyler und M. Tishler, ebenda **80**, 5322 (1958); 1c) R. E. Beyler, A. E. Oberster, F. Hoffmann und L. H. Sarett, ebenda **82**, 170 (1960); 1d) R. E. Beyler, F. Hoffmann und L. H. Sarett, ebenda **82**, 178 (1960); 1e) R. E. Beyler, F. Hoffmann, R. M. Moriarty und L. H. Sarett, J. org. Chemistry **26**, 2421 (1961); 1f) D. K. Fukushima und S. Daum, ebenda **26**, 520 (1961); 1g) P. F. Beal, R. W. Jackson und J. E. Pike, ebenda **27**, 1752 (1962).

2) 2a) W. T. Moreland, R. G. Berg und D. P. Cameron, J. Amer. chem. Soc. **82**, 504 (1960); 2b) W. T. Moreland, D. P. Cameron, R. G. Berg und C. E. Maxwell, ebenda **84**, 2966 (1962).

Ein Vergleich der NMR-Spektren erlaubt die eindeutige Zuordnung der beiden Epimeren **2a** und **2b**.

Schmelzpunkte, spezifische Drehung und NMR-Signale von
17.20;20.21-Bis-methylenedioxy-steroiden

Verbin- dung	Schmp. (Lit.-Schmp.)	[α] _D ²⁰ (Lit.-Wert)	NMR-Signale [ppm]			3-Äthy- len-acetal
			19-CH ₃	18-CH ₃	21-CH ₂	
2a	245–246° (254–257° ^{2b})	–19° (–17.6° ^{2b})	1.20	0.88	4.00	
2b	214–216°	+102°	1.18	0.82	3.88 4.18	$J = 9$ Hz
3a	202–205° (206–209° ^{2b})	–109° (–118° ^{2b})	1.04	0.85	4.00	3.95
3b	226–230° (234–236° ^{2b})	+9.5° (+9° ^{2b})	1.04	0.82	3.90 4.20	$J = 9$ Hz 3.95
5a	245–246° (244–248° ^{1g})	+53° (+82° ^{a, 1g})	1.40	0.83	3.97	
5b	212–217°	+184°	1.42	0.80	3.90 4.13	$J = 9$ Hz
6a	199–201° (207–210° ^{1c})	–94° (–87° ^{a, 1c})	1.23	0.81	3.95	3.95
6b	226–228°	+46°	1.21	0.75	3.87 4.13	$J = 9$ Hz 3.93
7a	161–163° (162–165° ^{1e})	–114°	1.30	1.10	4.00	3.95
7b	189–191°	+8°	1.30	1.04	3.93 4.23	$J = 9$ Hz 3.95
8a	236–238° (222–227° ^{1f})	+13° (+25.4° ^{a, 1f})	1.46	1.13	4.00	
8b	228–230°	+120°	1.47	1.08	3.93 4.23	$J = 9$ Hz
10a^b	289–293° (255–262° ^{1d})	+8° (+30° ^{a, 1d})	1.73	1.43	4.18	
10b^b	264–267°	+113°	1.68	1.29	3.97 4.33	$J = 9$ Hz

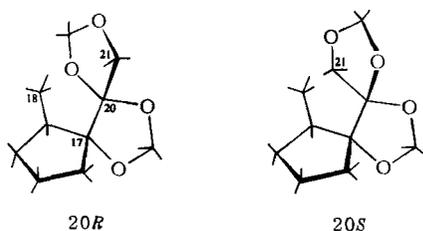
^a) in Chloroform. ^b) NMR in Deuteropyridin.

Das Signal der 21-CH₂-Gruppe von **2a** ist ein Singulett bei $\delta = 4.00$ ppm, die 18-CH₃-Gruppe erscheint bei $\delta = 0.88$ ppm. Im Spektrum von **2b** ist das Signal der 21-CH₂-Gruppe aufgespalten. Man erkennt ein AB-System mit $\delta_A = 3.88$, $\delta_B = 4.18$ ppm und einer Kopplungskonstanten von 9 Hz, die 18-CH₃-Gruppe ist etwas stärker abgeschirmt als in **2a** ($\delta = 0.82$ ppm).

Nach diesen Ergebnissen müßte **2a** die (20*R*)- und **2b** die (20*S*)-Konfiguration³⁾ besitzen.

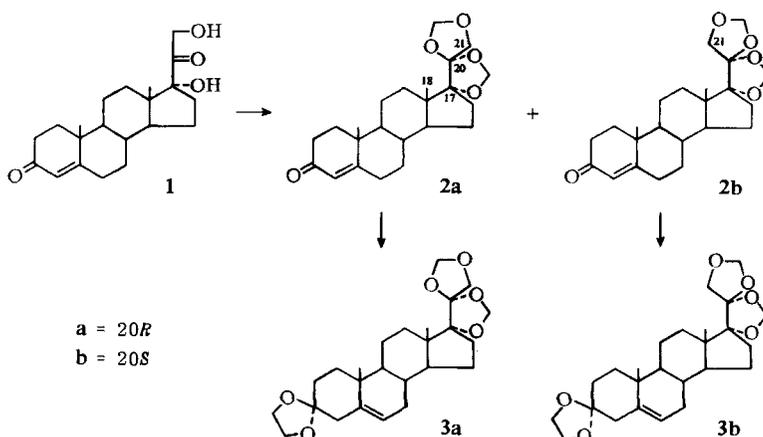
In **2a** steht die 21-CH₂-Gruppe frei im Raum, die beiden H-Atome haben die gleiche chemische Verschiebung, sie liefern nur ein NMR-Signal.

³⁾ R. S. Cahn, C. K. Ingold und V. Prelog, *Experientia* [Basel] **12**, 81 (1956).



Sterische Anordnung der BMD-Seitenkette

In **2b** kommt ein H-Atom der 21-CH₂-Gruppe der 18-CH₃-Gruppe besonders nahe und wird dadurch weniger abgeschirmt als das geminale H-Atom; durch die Kopplung entsteht das Doppeldublett eines AB-Systems.



*Moreland*²⁾ leitete die (20*R*)-Konfiguration des linksdrehenden BMD-Derivates von 16 β -Hydroxy-Reichstein S indirekt aus der Abwesenheit einer intramolekularen Wasserstoffbrückenschwingung im IR-Spektrum ab und stellte über das BMD-Derivat von 16 β -Brom-Reichstein S eine Beziehung zum linksdrehenden BMD-Derivat des Reichstein S her.

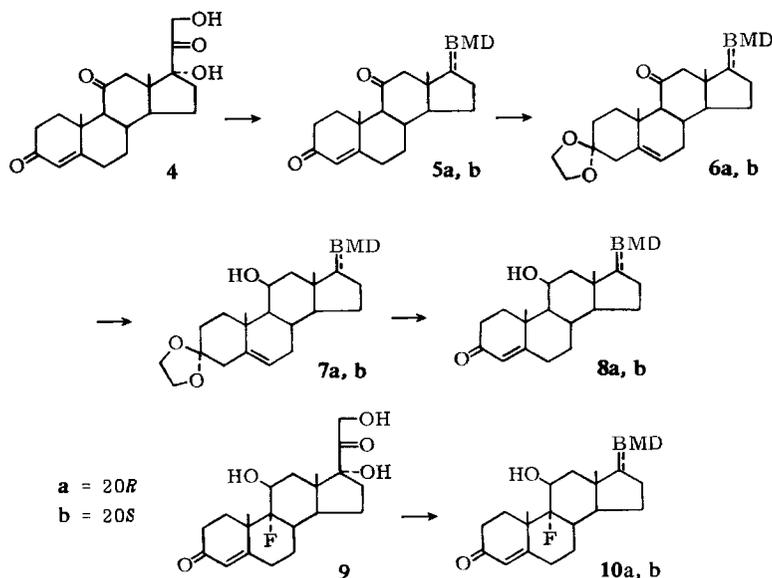
Wir erhielten aus den (20*R*)- und (20*S*)-Epimeren **2a** und **2b** die 3-Äthylen-acetale **3a** und **3b**, die in den Schmelzpunkten und Drehwerten mit den von *Moreland* dargestellten Verbindungen weitgehend übereinstimmen (Tab.).

Durch Chromatographie der Mutterlaugen von (20*R*)-BMD-Cortison **5a** wurde ebenfalls die (20*S*)-Verbindung **5b** isoliert. Die Epimeren **5a** und **5b** wurden in die 3-Äthylen-acetale **6a** und **6b** übergeführt, die durch LiAlH₄-Reduktion die entsprechenden 11 β -Hydroxy-steroiden **7a** und **7b** lieferten. Durch partielle Hydrolyse der Acetalgruppierung wurden die BMD-Derivate **8a** und **8b** des Hydrocortisons erhalten.

Aus dem 9 α -Fluor-hydrocortison (**9**) entstand als Hauptprodukt das (20*R*)-BMD-Derivat **10a** neben wenig (20*S*)-Verbindung **10b**.

Auch in den NMR-Spektren der Epimeren-Paare **3**, **5–8** und **10** lassen sich die (20*R*)- von den (20*S*)-Verbindungen eindeutig unterscheiden. Man findet in der (20*R*)-Reihe das Singulett bei 3.97–4.18 ppm und in der (20*S*)-Reihe das Doppeldublett des AB-Systems mit einer Kopplungskonstanten von 9 Hz (Tab.).

Die spezifischen Drehungen der (20*S*)-Epimeren sind um 105–140° positiver als die der bisher bekannten (20*R*)-Epimeren (Tab.).



Wir danken Herrn Dr. G. Cleve für die Aufnahme der UV-Spektren und Herrn J. Huber für die im analytischen Kontrollabor der Schering AG ausgeführten Analysen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt; sie sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden in Methanol und die Drehungen in Dioxan in 1-proz. Lösung gemessen. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A-60-Gerät an 0.1–0.2 *m* Lösungen in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die Chromatographien wurden an der 50fachen Menge Silicagel mit 5% Wassergehalt ausgeführt.

(20*R*)-17.20;20.21-Bis-methylenedioxy- Δ^4 -pregnenon-(3) (**2a**) und (20*S*)-17.20;20.21-Bis-methylenedioxy- Δ^4 -pregnenon-(3) (**2b**): Eine Lösung von 100.0 g Δ^4 -Pregnenol-(17 α ,21)-dion-(3,20) (**1**) in 2000 ccm Chloroform wird mit einer Mischung von 1000 ccm 37-proz. wäbr. Formaldehydlösung und 1000 ccm konz. Salzsäure versetzt und 17 Std. bei 20° gerührt. Die Chloroformphase wird mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen i. Vak. eingedampft. Aus Methylenchlorid/Diisopropyläther erhält man 68.7 g **2a** vom Schmp. 240–245°; aus dem gleichen Gemisch nochmals umkristallisiert, Schmp. 245–246°. $[\alpha]_D^{20}$: –19°; UV: $\epsilon_{240} = 16500$. Aus der Mutterlauge von **2a** kristallisieren 20.3 g

2b vom Schmp. 205–211°; $[\alpha]_D^{20}$: +92°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Diisopropyläther schmilzt die Substanz bei 214–216°. $[\alpha]_D^{20}$: +102°; UV: ϵ_{240} = 16600.

$C_{23}H_{32}O_5$ (388.5) Ber. C 71.10 H 8.30 O 20.60

2a: Gef. C 71.30 H 8.29 O 20.85

2b: Gef. C 71.31 H 8.32 O 20.36

(20R)-3.3-Äthylendioxy-17.20;20.21-bis-methylendioxy- Δ^5 -pregnen (**3a**): 10.0 g **2a** werden mit 50 ccm Äthylenglykol, 50 ccm Methylenchlorid, 10 ccm Orthoameisensäure-triäthylester und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure auf 50° erhitzt. Nach 2 Stdn. destilliert man die Hauptmenge des Methylenchlorids aus dem Gemisch ab, saugt nach dem Abkühlen das auskristallisierte Reaktionsprodukt ab und wäscht mit kaltem Methanol. Das Rohprodukt wiegt 9.81 g und schmilzt bei 196–199°. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Hexan schmilzt eine Probe bei 202–205°. $[\alpha]_D^{20}$: –109°.

$C_{25}H_{36}O_6$ (432.6) Ber. C 69.42 H 8.39 O 22.19 Gef. C 69.33 H 8.43 O 22.24

(20S)-3.3-Äthylendioxy-17.20;20.21-bis-methylendioxy- Δ^5 -pregnen (**3b**): 2.0 g **2b** werden analog **2a** umgesetzt. Ausb. 1.04 g; Schmp. 226–230° (Aceton/Hexan); $[\alpha]_D^{20}$: +9.5°.

$C_{25}H_{36}O_6$ (432.6) Ber. C 69.42 H 8.39 O 22.19 Gef. C 69.58 H 8.42 O 22.32

(20R)-17.20;20.21-Bis-methylendioxy- Δ^4 -pregnendion-(3.11) (**5a**) und (20S)-17.20;20.21-Bis-methylendioxy- Δ^4 -pregnendion-(3.11) (**5b**): 100.0 g Δ^4 -Pregnendiol-(17 α .21)-trion-(3.11.20) (**4**) werden analog **1** umgesetzt. Ausb. 41.0 g **5a**; Schmp. 245–246°; $[\alpha]_D^{20}$: +53°; UV: ϵ_{238} = 15500. Aus der Mutterlauge erhält man weitere 22.5 g **5a**. Die nicht mehr kristallisierende Mutterlauge wird chromatographiert. Mit Hexan/Essigester (7 : 3) werden 18.5 g eluiert, aus Methylenchlorid/Diisopropyläther erhält man 14.7 g vom Schmp. 198–204°; $[\alpha]_D^{20}$: +140°. Das aus dieser Mutterlauge kristallisierende Produkt wird nochmals umkristallisiert. Ausb. 517 mg **5b**; Schmp. 212–217°; $[\alpha]_D^{20}$: +184°; UV: ϵ_{238} = 15400.

$C_{23}H_{30}O_6$ (402.5) Ber. C 68.64 H 7.51 O 23.85

5a: Gef. C 68.86 H 7.53 O 23.89

5b: Gef. C 68.32 H 7.38 O 24.42

(20R)-3.3-Äthylendioxy-17.20;20.21-bis-methylendioxy- Δ^5 -pregnenon-(11) (**6a**): 2.0 g **5a** werden analog **2a** umgesetzt. Ausb. 993 mg; Schmp. 199–201° (Aceton/Hexan); $[\alpha]_D^{20}$: –94°.

$C_{25}H_{34}O_7$ (446.5) Ber. C 67.24 H 7.68 O 25.08 Gef. C 66.85 H 7.89 O 25.35

(20S)-3.3-Äthylendioxy-17.20;20.21-bis-methylendioxy- Δ^5 -pregnenon-(11) (**6b**): 2.0 g **5b** werden analog **2a** umgesetzt. Ausb. 1.47 g Rohprodukt vom Schmp. 217–221°. Eine Analysenprobe schmilzt bei 226–228° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{20}$: +46°.

$C_{25}H_{34}O_7$ (446.5) Ber. C 67.24 H 7.68 O 25.08 Gef. C 67.80 H 7.58 O 24.07

(20R)-3.3-Äthylendioxy-17.20;20.21-bis-methylendioxy- Δ^5 -pregnenol-(11 β) (**7a**): 3.5 g **6a** werden in 25 ccm Tetrahydrofuran 6 Stdn. bei 20° mit 700 mg LiAlH₄ gerührt. Man zersetzt mit Wasser, extrahiert mit Essigester, trocknet und verdampft i. Vak.; Ausb. 3.29 g; Schmp. 161–163° (Aceton/Hexan); $[\alpha]_D^{20}$: –114°.

$C_{25}H_{36}O_7$ (448.5) Ber. C 66.94 H 8.09 O 24.97 Gef. C 66.76 H 8.14 O 24.56

(20S)-3.3-Äthylendioxy-17.20;20.21-bis-methylendioxy- Δ^5 -pregnenol-(11 β) (**7b**): 1.0 g **6b** wird analog **6a** reduziert. Das Rohprodukt wird chromatographiert. Mit Hexan/Essigester (7 : 3) erhält man 330 mg vom Schmp. 189–191° (Aceton/Hexan); $[\alpha]_D^{20}$: +8°.

$C_{25}H_{36}O_7$ (448.5) Ber. C 66.94 H 8.09 O 24.97 Gef. C 66.60 H 7.99 O 25.19

(20*R*)-17.20;20.21-Bis-methylenedioxy- Δ^4 -pregnenol-(11 β)-on-(3) (**8a**): 400 mg **7a** werden in 30 ccm Aceton unter Zusatz von 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure 30 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Aceton i. Vak. verdampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Ausb. 162 mg; Schmp. 236–238° (Methanol/Methylenchlorid); $[\alpha]_D^{20}$: +13°; UV: ϵ_{241} = 16200.

C₂₃H₃₂O₆ (404.5) Ber. C 68.28 H 7.97 O 23.73 Gef. C 68.16 H 7.94 O 23.81

(20*S*)-17.20;20.21-Bis-methylenedioxy- Δ^4 -pregnenol-(11 β)-on-(3) (**8b**): 570 mg **7b** werden in einem Gemisch von 25 ccm Methylenchlorid und 25 ccm Methanol gelöst und mit 75 mg *p*-Toluolsulfonsäure 24 Stdn. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei der Darstellung von **8a**. Ausb. 270 mg; Schmp. 228–230° (Diisopropyläther); $[\alpha]_D^{20}$: +120°; UV: ϵ_{241} = 15400.

C₂₃H₃₂O₆ (404.5) Ber. C 68.28 H 7.97 O 23.73 Gef. C 68.08 H 8.12 O 23.20

(20*R*)-9 α -Fluor-17.20;20.21-bis-methylenedioxy- Δ^4 -pregnenol-(11 β)-on-(3) (**10a**) und (20*S*)-9 α -Fluor-17.20;20.21-bis-methylenedioxy- Δ^4 -pregnenol-(11 β)-on-(3) (**10b**): Eine Suspension von 82.0 g 9 α -Fluor- Δ^4 -pregnatriol-(11 β .17 α .21)-dion-(3.20) (**9**) in 7000 ccm Chloroform wird mit einer Mischung von 820 ccm 37-proz. wäBr. Formaldehydlösung und 820 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. bei 20° gerührt. Die Chloroformphase wird mit NaHCO₃-Lösung und Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen i. Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wird chromatographiert. Mit Hexan/Essigester (65 : 35) eluiert man 33.8 g Substanz, die aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert werden. Ausb. 14.2 g **10a**; Schmp. 289–293°; $[\alpha]_D^{25}$: +8°; UV: ϵ_{238} = 17300. Aus der Mutterlauge erhält man 5 weitere Kristallisate von insgesamt 14.0 g, das letzte, 1.0 g, wird nochmals umkristallisiert und liefert 460 mg **10b**. Schmp. 264–267° (Methanol/Methylenchlorid); $[\alpha]_D^{25}$: +113°; UV: ϵ_{238} = 17300.

C₂₃H₃₁FO₆ (422.5) Ber. F 4.49

10a: Gef. F 4.46

10b: Gef. F 4.32

[130/66]