

Günter Adam und Klaus Schreiber \*)

## Zur Photofragmentierung von 16-unsubstituierten 22.26-Chlorepipimino-cholestanen zu 20-Chlor-pregnanen<sup>1)</sup>

Aus dem Institut für Kulturpflanzenforschung Gatersleben der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 26. August 1968)

Bei Chlorierung von (20*R*)-3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnanol-(20) entstehen nach *Li* und *Sato*<sup>7)</sup> nicht stereoisomere 20-Chlor-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -pregnane (**4** und **6**)<sup>2)</sup>, sondern 17 $\alpha$ -stereomere 17 $\alpha$ -Chlor-3 $\beta$ -acetoxy-17 $\alpha$ -methyl-D-homo-5 $\alpha$ -androstane. Hingegen besitzt das bei Photofragmentierung von (22*S*:25*S*)- und (22*R*:25*R*)-22.26-Chlorepipimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (**2**) gebildete Produkt C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>ClO das unveränderte Pregnan-Grundgerüst, wie durch Enthologenerierung mit Raney-Nickel zu 5 $\alpha$ -Pregnanol-(3 $\beta$ ) (**9**) und dessen Synthese aus 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnanon-(16) (**7**) bewiesen wurde.

Stereoisomere *N*-Chlor-22.26-epimino-cholestane fragmentieren bei UV-Bestrahlung in Trifluoressigsäure zu 20-chlorierten Pregnanen<sup>2)</sup> und optisch aktiven 5-Methyl- $\Delta^1$ -piperideinen<sup>3)</sup>. In der 16 $\beta$ -hydroxylierten Reihe entstehen hierbei, unabhängig von der Konfiguration der Ausgangsverbindungen an C-22 und -25, chromatographisch trennbare (20*R*)- und (20*S*)-20-Chlor-5 $\alpha$ -pregnandiole-(3 $\beta$ .16 $\beta$ ), deren Konstitution und Stereochemie durch partialsynthetische Verknüpfung mit bekannten Pregnanderivaten, IR- und NMR-Untersuchungen<sup>2c,4)</sup> sowie durch Röntgenstrukturanalyse des Bis- [*p*-brom-benzoyl]-Derivats der (20*S*)-Verbindung<sup>5)</sup> eindeutig gesichert werden konnte. Entsprechend lieferte die Photolyse des 16-unsubstituierten (22*S*:25*S*)-22.26-Chlorepipimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ )<sup>6)</sup> ein Photoprodukt C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>ClO und nach dessen Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin das 3-*O*-Acetat C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>ClO<sub>2</sub><sup>2)</sup>. Wie wir fanden, wird diese Substanz auch bei UV-Bestrahlung des (22*R*:25*R*)-stereoisomeren Chlorepipimino-cholestanols **2** gebildet, das durch *N*-Chlorierung des entsprechenden Steroidamins **1** mit *N*-Chlor-succinimid zugänglich ist. In Analogie zu den Befunden

\*) Neue Anschrift: Institut für Biochemie der Pflanzen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin in Halle (Saale).

1) Photochemische Reaktionen, XIII. Mitteil. — XII. Mitteil.: *G. Adam*, Z. Chem. **8**, 441 (1968).

2) 2a) *G. Adam* und *K. Schreiber*, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 923; 2b) Tetrahedron [London] **22**, 3581 (1966); 2c) *G. Adam*, Habilitationsschrift, Univ. Halle 1967.

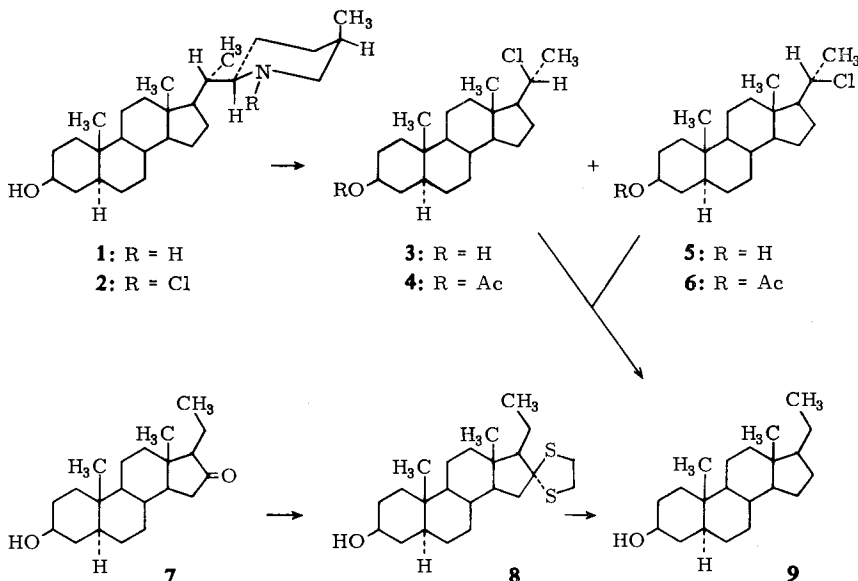
3) *G. Adam*, Chem. Ber. **101**, 1 (1968).

4) *G. Adam* und *K. Schreiber*, Liebigs Ann. Chem. **709**, 191 (1967).

5) *H. Worch*, *G. Adam* und *K. Schreiber*, Manuskript in Vorbereitung.

6) Dagegen erfolgt bei der Photolyse der stereoisomeren (22*R*:25*S*)- und (22*S*:25*R*)-22.26-Chlorepipimino-5 $\alpha$ -cholestanole-(3 $\beta$ ) intramolekularer Wasserstoff-Entzug an C-16; vgl. *G. Adam* und *K. Schreiber*, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 943; Tetrahedron [London] **20**, 1719 (1964).

in der 16 $\beta$ -hydroxylierten Reihe und auf Grund mechanistischer Überlegungen<sup>2)</sup> dürfte es sich bei den gut kristallisierenden, jedoch nicht scharf schmelzenden Produkten um ein Stereoisomereengemisch der schwer trennbaren (20*R*)- und (20*S*)-20-Chlor-5 $\alpha$ -pregnanole-(3 $\beta$ ) (**3** + **5**) bzw. um ihre Acetylderivate **4** + **6** handeln.



Beim Versuch, diese Strukturen durch eine unabhängige Synthese aus (20*R*)-3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnanol-(20) zu beweisen, lieferte dessen Umsetzung mit Thionylchlorid eine Verbindung C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>ClO<sub>2</sub> vom Schmp. 142–144° und  $[\alpha]_D^{25}$ : +1.7°, die Reaktion mit Sulfurylchlorid/Pyridin oder Phosphor(V)-chlorid dagegen eine Substanz gleicher Bruttozusammensetzung vom Schmp. 160–165° und  $[\alpha]_D^{25}$ : –5.5° als Hauptprodukt. Diese Bildungsweise und das übereinstimmende Verhalten beider Verbindungen im Vergleich zu dem des acetylierten Photoprodukts **4** + **6** vom Schmp. 120–126° und  $[\alpha]_D^{25}$ : –1.2° im Gaschromatogramm, Dünnschichtchromatogramm, Anionen-Massenspektrum sowie der Wert ihrer spezifischen Drehungen hatten uns zu der Annahme geführt, daß den aus (20*R*)-3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnanol-(20) gewonnenen Chlorierungsprodukten die Struktur (20*R*)- bzw. (20*S*)-20-Chlor-5 $\alpha$ -pregnanol-(3 $\beta$ ) zukommt und das Photoprodukt ein Gemisch aus beiden darstellt<sup>2)</sup>. Nach neuen Untersuchungen von *Li* und *Sato*<sup>7)</sup> ist jedoch die Substitution der 20-Hydroxy-Gruppe in (20*R*)-3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnanol-(20) unter den von uns angewandten Reaktionsbedingungen mit einer gleichzeitigen D-Homo-Umlagerung verbunden<sup>8)</sup> und ergibt je nach angewandtem Chlorierungsreagens weitgehend

<sup>7)</sup> *R. T. Li* und *Y. Sato*, *J. org. Chemistry* **33**, 3635 (1968); wir danken Herrn Dr. *Y. Sato*, Bethesda, für die Zusendung des Manuskripts vor der Veröffentlichung und für die Durchführung des Probenvergleichs.

<sup>8)</sup> Zur analogen Umlagerung von (20*R*)-Tosyloxy-pregnanen vgl. *H. Lee* und *M. E. Wolff*, *J. org. Chemistry* **32**, 192 (1967); *M. Leboeuf*, *A. Cave* und *R. Goutarel*, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 2100.

stereospezifisch 17 $\alpha$ -stereoisomere 17 $\alpha$ -Chlor-3 $\beta$ -acetoxy-17 $\alpha$ -methyl-D-homo-5 $\alpha$ -androstane. Wie ein direkter Vergleich mit den von diesen Autoren dargestellten Verbindungen ergab, erwies sich unser Chlorierungsprodukt vom Schmp. 160–165° mit 17 $\alpha$ -Chlor-3 $\beta$ -acetoxy-17 $\alpha$ -methyl-D-homo-5 $\alpha$ -androstan, das Isomere vom Schmp. 142–144° mit dem 17 $\alpha$ -Chlor-Stereoisomeren als identisch.

Das Vorliegen des unveränderten Pregnangerüsts in den Photoprodukten **3–6** wurde von uns wie folgt bewiesen: Reduktive Eliminierung des Chlors mit Raney-Nickel in absol. Äthanol liefert aus **3 + 5** das bekannte 5 $\alpha$ -Pregnanol-(3 $\beta$ ) (**9**) vom Schmp. 137–138° und  $[\alpha]_D^{25}$ : +21.1°, das in allen Eigenschaften mit einem auf unabhängigen Wege aus 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnanon-(16) (**7**) über das Thioketal **8** und dessen Desulfurierung dargestellten Präparat identisch war. Dagegen entsteht aus beiden 17 $\alpha$ -chlorierten D-Homo-steroiden bei Dehalogenierung mit Lithiumalanat 17 $\alpha$ -Methyl-D-homo-5 $\alpha$ -androstanol-(3 $\beta$ ) vom Schmp. 140–142° und  $[\alpha]_D^{25}$ : +9.5°<sup>7)</sup>. Wie für die entsprechenden 20- bzw. 17 $\alpha$ -chlorierten Derivate gefunden<sup>2)</sup>, sind auch die analytischen Eigenschaften von 5 $\alpha$ -Pregnanol-(3 $\beta$ ) (**9**) und 17 $\alpha$ -Methyl-D-homo-5 $\alpha$ -androstanol-(3 $\beta$ ) außerordentlich ähnlich. Bei Dünnschichtchromatographie an Kieselgel G (Merck) (5 verschiedene Entwicklungssysteme) traten keine  $R_F$ -Unterschiede, bei Gaschromatographie an 3 verschiedenen Systemen nur äußerst geringe Differenzen in den Retentionszeiten auf (vgl. Tab.). Beide Verbindungen zeigen jedoch im Misch-Schmp. eine deutliche Depression.

Retentionszeiten von 5 $\alpha$ -Pregnanol-(3 $\beta$ ) und 17 $\alpha$ -Methyl-D-homo-5 $\alpha$ -androstanol-(3 $\beta$ ), bez. auf 5 $\alpha$ -Cholestan = 1

Phase	5 $\alpha$ -Pregnanol-(3 $\beta$ )	17 $\alpha$ -Methyl-D-homo-5 $\alpha$ -androstanol-(3 $\beta$ )
1.5% XE-60	1.03	1.00
1.5% QF-1	0.67	0.69
1.5% SE-30	0.32	0.31

Herrn Dr. N. Ikekawa, Institute of Physical and Chemical Research, Yamato-machi, danken wir für die Aufnahme der Gaschromatogramme.

## Beschreibung der Versuche

Die korrigierten Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boëtius bestimmt. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform gemessen. Die IR-Spektren wurden mit dem Zeiss-Zweistrahlspektralphotometer UR 10 in Nujol, das UV-Spektrum mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 137 UV in Methanol und die Gaschromatogramme mit einem Shimadzu Seisakusho GC-1C-Gerät aufgenommen. Zur Analyse wurde bei 80° i. Hochvak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/Paraffin bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel G (Merck) bei aufsteigender Entwicklung mit Chloroform/Methanol (98 : 2 v/v); Sichtbarmachung mit Jodreagens, falls nicht anders vermerkt.

(22R:25R)-22,26-Chlorepimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (**2**): Zu 170 mg (22R:25R)-22,26-Epimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (**1**)<sup>9)</sup> in 25 ccm Methylenchlorid wurde bei – 5 bis – 10° unter Rüh-

<sup>9)</sup> K. Schreiber und G. Adam, Tetrahedron [London] **20**, 1707 (1964).

ren eine Lösung von 51.6 mg *N*-Chlor-succinimid in 5 ccm Methylenchlorid innerhalb von 30 Min. zugetropft. Nach weiteren 30 Min. Rühren bei Raumtemp. wurde 3 mal mit Wasser ausgeschüttelt und das Lösungsmittel nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i. Vak. abdestilliert ( $T < 20^\circ$ ): 184 mg (Ausb. nahezu quantitativ) kristallines, im DC einheitliches ( $R_F$  0.51, rotbraun, Ausgangsamin **1**  $R_F$  0.07, braungelb) *N*-Chlor-Derivat **2** vom Schmp.  $276-280^\circ$  (Zers.) und  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+58.2^\circ$  ( $c = 0.590$ ).

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  288 nm ( $\log \epsilon$  2.63).

(20*R*)- und (20*S*)-20-Chlor-5 $\alpha$ -pregnanol-(3 $\beta$ ) (**3 + 5**): 160 mg **2** wurden in 5 ccm Trifluoressigsäure mit einem 500 W-Quecksilberhochdruckbrenner Th U 500 bei  $20-30^\circ$  unter Durchleiten von Argon bestrahlt (Kolbenabstand 20 cm). Nach 8 Min. war mit KJ/Stärke kein positives Chlor mehr nachweisbar. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde der ölige Rückstand in 20 ccm Methylenchlorid aufgenommen und 30 Min. bei Raumtemp. mit überschüss. wasserfreiem  $\text{NaHCO}_3$  gerührt. Der nach Filtration und Abdestillieren i. Vak. erhaltene Rückstand wurde in 5 ccm Benzol/Petroläther (1:1) gelöst an 8 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Merck, Akt.-St. III) chromatographiert (Fraktionen zu 5 ccm). Die Frakt. 1–21 wurden mit Benzol/Petroläther (1:1), die Frakt. 22–32 mit Benzol eluiert. Die Rückstände der Frakt. 4–9 lieferten 59 mg (47%) kristallines, im DC einheitliches ( $R_F$  0.48, Vanillin/ $\text{H}_3\text{PO}_4$  violett) Stereoisomerengemisch **3 + 5** vom Schmp.  $146-152^\circ$  und  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+6.1^\circ$ , das sich laut IR-Spektrum mit dem früher aus (22*S*:25*S*)-22.26-Chlorepipimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) gewonnenen Produkt vom Schmp.  $147-153^\circ$  und  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+7.2^\circ$  identisch erwies. Aus den Frakt. 11–26 wurden 48 mg Ausgangsamin **1** erhalten; aus Hexan Platten vom Schmp.  $178-182^\circ$  und  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+28.8^\circ$  (vgl. l. c. <sup>9)</sup>).

3-*O*-Acetyl-Derivat **4 + 6**: Acetylierung von 20 mg wie vorstehend gewonnenem **3 + 5** mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemp. und übliche Aufarbeitung ergab 20 mg (89%) Blättchen vom Schmp.  $115-124^\circ$  und  $R_F$  0.80 (Vanillin/ $\text{H}_3\text{PO}_4$  schmutziggelb), nach Kristallisation aus Aceton/Wasser Schmp.  $119-125^\circ$ . Das IR-Spektrum stimmt mit dem des früher<sup>2)</sup> aus (22*S*:25*S*)-22.26-Chlorepipimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) dargestellten Präparats überein.

3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnanon-(16)-äthylenmercaptol (**8**): In eine Lösung von 50 mg 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnanon-(16) (**7**)<sup>4)</sup> in 1 ccm Äthandithiol wurde 2 Stdn. trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Eindampfen i. Vak. und Umkristallisation des Rückstandes vom  $R_F$  0.51 (hellgelb; Ausgangsverbindung **7**  $R_F$  0.44, tiefblau) aus Aceton/Hexan ergab 49 mg (79%) **8** als Nadelrosetten vom Schmp.  $204-207^\circ$  (nach Sublimation ab  $180^\circ$ ),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-34.2^\circ$  ( $c = 0.458$ ).

IR: 3280/cm (breit, OH).

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{OS}_2$  (394.7) Ber. C 69.98 H 9.71 Gef. C 69.71 H 9.88

#### 5 $\alpha$ -Pregnanol-(3 $\beta$ ) (**9**)

a) Aus 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnanon-(16)-äthylenmercaptol (**8**): 40 mg **8** wurden in 15 ccm absol. Äthanol mit frisch aus 2 g Legierung dargestelltem Raney-Nickel 2 Stdn. und nach Zugabe der gleichen Menge Raney-Nickel weitere 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Absaugen, Eindampfen i. Vak. und Filtration des in 5 ccm Benzol gelösten Rückstandes über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  lieferte 20 mg (65%) im DC einheitliches ( $R_F$  0.48, gelb) **9**. Aus Methanol/Wasser Blättchen vom Schmp.  $136-138^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+21.9^\circ$  ( $c = 0.428$ ). Lit.<sup>10)</sup>:  $136-138^\circ$ ,  $[\alpha]_D$ :  $+18.5^\circ$ .

b) Aus (20*R*)- und (20*S*)-20-Chlor-5 $\alpha$ -pregnanol-(3 $\beta$ ) (**3 + 5**): 20 mg Stereoisomerengemisch **3 + 5** wurden in 3 ccm absol. Äthanol mit frisch aus 100 mg Legierung dargestelltem

<sup>10)</sup> Vgl. J. Jaques, H. Kagan und G. Ourisson, Pouvoir Rotatoire Naturel, Ia. Stéroïdes, Pergamon Press, Oxford-Paris-London-Edinburgh-New York-Frankfurt 1965.

*Raney-Nickel* 2.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Absaugen, Eindampfen zur Trockne und Filtration des in 3 ccm Benzol gelösten Rückstands durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule ergab 13 mg (78 %) kristallines **9** ( $R_F$  0.48, gelb) vom Schmp.  $136-138^\circ$  und  $[\alpha]_D^{24}$ :  $+21.1^\circ$  ( $c = 0.432$ ), laut Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem nach a) erhaltenen **9**.

*17 $\alpha$ -Methyl-D-homo-5 $\alpha$ -androstanol-(3 $\beta$ )*: Nach Li und Sato<sup>7)</sup> durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion von *17 $\alpha\alpha$ -* oder *17 $\alpha\beta$ -Chlor-3 $\beta$ -acetoxy-17 $\alpha$ -methyl-D-homo-5 $\alpha$ -androstan*<sup>2)</sup> in Tetrahydrofuran und  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Chromatographie. Aus Methanol/Wasser Blättchen vom Schmp.  $140-142^\circ$ .  $[\alpha]_D^{21}$ :  $+9.5^\circ$  ( $c = 0.526$ ). Lit.<sup>7)</sup>: Schmp.  $140-141^\circ$ .  $R_F$  0.48 (gelb).

[401/68]