

147. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen IV¹⁾.**Über die Konfiguration am Kohlenstoffatom 20
des Steroid-Gerüsts**von **V. Prelog** und **G. Tsatsas**.

(30. VI. 53.)

Vor kurzem haben wir die Faktoren diskutiert, die den sterischen Verlauf der asymmetrischen Reaktionen zwischen α -Ketoestern optisch aktiver Alkohole mit *Grignard*'schen Verbindungen bestimmen. Da die Konfigurationen des aktivierenden Alkohols und des im Überschuss entstehenden optischen Antipoden der α -Oxysäure in einem bestimmten, durch sterische Faktoren kontrollierten Verhältnis zu sein scheinen, kann man, wenn gewisse strukturelle Bedingungen erfüllt sind, solche asymmetrische Synthesen zu Konfigurationsbestimmungen verwenden. Das neue Konfigurationsbestimmungsverfahren wurde unter anderem auch auf 7- und 17-Oxysterioide angewandt, was zur Schlussfolgerung führte, dass die durch die üblichen Formeln wiedergegebenen Konfigurationen des polycyclischen Teiles der Steroide, bezogen auf den Glycerinaldehyd als Standard, und somit auch deren absolute Konfigurationen, richtig sind²⁾.

Wir haben nun das 20 β -Oxy-5 α -pregnan (Ib)³⁾ in seinen Phenylglyoxylsäure-ester II übergeführt und diesen letzteren mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde einer energischen alkalischen Verseifung unterworfen, wobei 91,5% d. Th. an linksdrehender Atrolactinsäure vom $[\alpha]_D = -19,5^{\circ}$ (optische Ausbeute p = 52%) erhalten werden konnten.

Die heute allgemein als richtig angenommenen Konfigurationszuteilungen am Kohlenstoffatom 20 relativ zum cyclischen Teil des Steroid-Gerüsts wurden von *L. F. Fieser & M. Fieser*⁴⁾ vorgeschlagen und eingehend begründet. Die späteren Argumente zu ihren Gunsten wurden von *W. Klyne*⁵⁾ zusammengestellt und besprochen. Demnach besitzen die 20 β -Oxy-sterioide die Konfiguration Ib und die 20 α -Epimeren die Konfiguration Ia.

Nach dem von uns angenommenen sterischen Verlauf soll aus dem Phenylglyoxylsäure-ester eines Alkohols mit der Konfiguration Ib

¹⁾ III. Mitt. Helv. **36**, 325 (1953).

²⁾ *V. Prelog*, Helv. **36**, 308 (1953); *V. Prelog & H. L. Meier*, Helv. **36**, 320 (1953); *W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog*, Helv. **36**, 325 (1953).

³⁾ Über die Nomenklatur der Steroide, vgl. Helv. **34**, 1680 (1951).

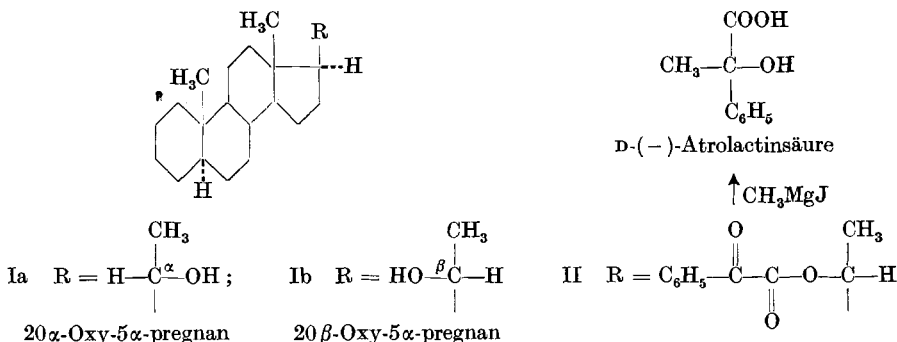
⁴⁾ Exper. **4**, 285 (1948).

⁵⁾ Chem. & Ind. **1951**, 426.

die D-(-)-Atrolactinsäure (III) im Überschuss entstehen¹⁾. Wenn die durch die üblichen Steroid-Formeln wiedergegebene absolute Konfiguration richtig ist²⁾, so bestätigt das Ergebnis der asymmetrischen Synthese die Konfigurationszuteilung am Kohlenstoffatom 20 nach *Fieser & Fieser*. Wenn man sowohl die absolute Konfiguration des cyclischen Teiles des Steroid-Gerüsts als auch die *Fieser*'sche Konfigurationszuteilung am Kohlenstoffatom 20 als genügend begründet betrachtet, so handelt es sich um ein weiteres Beispiel zugunsten des von uns angenommenen sterischen Verlaufes der Reaktion zwischen den α -Ketoestern optisch aktiver Alkohole mit Organomagnesium-Verbindungen. Das Beispiel ist deshalb bemerkenswert, weil es sich um eine mit hoher Ausbeute verlaufende asymmetrische Synthese handelt, mit Hilfe eines Alkohols, dessen Hydroxyl in einer aliphatischen Kette liegt.

Bisher wurden hohe optische Ausbeuten nur mit Alkoholen erhalten, deren Hydroxyl in einem Ring lag³⁾. Von aliphatischen Alkoholen hat man nur die Ester des Octanols-(2) untersucht, die sehr schwach optisch aktive α -Oxysäuren lieferten. Diese Tatsachen stehen im Einklang mit der Annahme, dass der sterische Verlauf der asymmetrischen Synthesen von diesem Typus durch sterische Hinderung bestimmt wird.

Der eine von uns (*G.T.*) dankt dem *Centre National de la Recherche Scientifique* in Paris für ein Austauschstipendium, das die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.



Experimenteller Teil⁴⁾.

20 β -Oxy-5 α -pregnan (I b). Aus 3 β -Oxy-pregnen-(5)-on-(20)-acetat wurde durch katalytische Hydrierung und Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd 3 β -Oxy-5 α -pregnanon-(20)-acetat hergestellt⁵⁾ (Ausbeute 82% d. Th.; Smp. 146—147°), dessen Hydrolyse

¹⁾ Vgl. das Schema, *Helv.* **36**, 326 (1953).

²⁾ Vgl. dazu *Helv.* **36**, 330 (1953), sowie *J. A. Mills*, *Soc.* **1952**, 4983.

³⁾ Vgl. *Helv.* **36**, 310, 321, 329 (1953).

⁴⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

⁵⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser & R. Angliker*, *Helv.* **29**, 468 (1946); *A. Ruff & T. Reichstein*, *Helv.* **34**, 70 (1951).

mit methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung 3 β -Oxy-5 α -pregnanon-(2) lieferte (Ausbeute 97,5% d. Th.; Smp. 197—199°). Daraus erhielt man durch Oxydation mit Chrom-(VI)-oxyd das 5 α -Pregnanon-(3,20) (Ausbeute 91% d. Th.; Smp. 198—201°)¹⁾, welches durch Reduktion mit Zink und Salzsäure in alkoholischer Lösung das rohe 5 α -Pregnanon-(20)²⁾ ergab. Dieses letztere wurde in Eisessig mit einem Platinoxid-Katalysator zu 20 β -Oxy-5 α -pregnan hydriert (Ausbeute 60% d. Th.; Smp. 149°; $[\alpha]_D = +34^\circ$ ($c = 1,005$, in Chloroform)). Das Acetat des 20 β -Oxy-5 α -pregnans schmolz bei 159,5° und besass ein $[\alpha]_D = +36^\circ$ ($c = 1,015$, in Chloroform).

20 β -Oxy-5 α -pregnan-phenylglyoxylat (II). 0,640 g 20 β -Oxy-5 α -pregnan wurden in 15 cm³ abs. Benzol und 10 cm³ wasserfreiem Pyridin mit 0,44 g Phenylglyoxylsäurechlorid über Nacht stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab nach mehrmaligem Umlösen aus Petroläther und Methanol 0,69 g feine farblose Nadeln, die bei 131—132° schmolzen; $[\alpha] = +37,8^\circ$ ($c = 0,955$, in Chloroform).

3,742 mg Subst. gaben 10,919 mg CO₂ und 3,100 mg H₂O
 C₂₅H₄₀O₃ Ber. C 79,77 H 9,23% Gef. C 79,63 H 9,27%

Atrolactinsäure (III). 1,5 g 20 β -Oxy-5 α -pregnan-phenylglyoxylat wurden in 40 cm³ abs. Äther bei 0° zu einer Lösung von Methylmagnesiumjodid aus 0,336 g Magnesium und 2,0 g Methyljodid in Äther zugetropft. Nach 3stündigem Stehen erwärmte man noch 1 Std. unter Rückfluss, zersetzte darauf mit Wasser und verd. Essigsäure und nahm das Reaktionsprodukt in Äther auf. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der kristalline Rückstand 5 Std. unter Rückfluss in Stickstoff-Atmosphäre mit einer Lösung von 0,9 g Kaliumhydroxyd in 2 cm³ Wasser und 20 cm³ Methanol verseift. Nachdem das Methanol im Vakuum abdestilliert und der mit Wasser verdünnte Rückstand zur Entfernung neutraler Anteile gründlich mit Äther ausgeschüttelt worden war, setzte man durch Ansäuern mit Salzsäure die Atrolactinsäure in Freiheit. Extraktion mit Äther ergab 0,523 g (91,5% d. Th.) kristalline Säure von $[\alpha]_D = -19,8^\circ$ ($c = 3,885$ in Alkohol).

Die Mikroanalyse wurde von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Zusammenfassung.

Durch Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf 20 β -Oxy-5 α -pregnan-phenylglyoxylat und alkalische Verseifung des Reaktionsproduktes wurde in guter Ausbeute eine stark linksdrehende Atrolactinsäure erhalten. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der heute angenommenen absoluten Konfiguration der Steroide, der Fieser'schen Konfigurationszuteilung am Kohlenstoffatom 20 und mit den von uns entwickelten Anschauungen über den sterischen Verlauf von analogen asymmetrischen Synthesen.

Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ J. R. Billeter & K. Miescher, Helv. **32**, 564 (1949).

²⁾ H. Hirschmann, F. B. Hirschmann & M. Daus, J. Biol. Chem. **178**, 751 (1949).