

Über die Darstellung von 3 β ,16 α - und 3 β ,16 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on

Von

Klaus Schreiber und Günter Adam

Aus der Deutschen Akademie der Landwirtschaftswissenschaften zu Berlin,
Forschungsstelle Mühlhausen/Thüringen

(Eingegangen am 22. August 1961)

Die Synthese von 3 β ,16 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (VI) aus 3 β -Acetoxy-5 α -pregn-16-en-20-on und eine verbesserte Darstellung von 3 β ,16 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (III) aus 3 β -Acetoxy-pregna-5,16-dien-20-on werden beschrieben.

Durch eine kürzlich erschienene Veröffentlichung von *V. Schwarz*¹ werden wir veranlaßt, unsere bei der Darstellung von 3 β ,16 α - sowie 3 β ,16 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on gewonnenen Ergebnisse mitzuteilen. Für beide epimeren Pregnan-Derivate benötigten wir im Zusammenhang mit unseren Arbeiten zur Synthese von Solanum-Alkaloiden² möglichst ergiebige Darstellungsverfahren. Außerdem besitzen solche Synthesen in der 16 α -Reihe besonderes Interesse, da nach neueren Arbeiten von *A. Wettstein* und Mitarb.³ dem 3 β ,16 α -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on als „Sodium excreting factor“ biologische Bedeutung zukommt.

Für die Synthese des erstmalig von *H. Hirschmann* und Mitarb.⁴ beschriebenen 3 β ,16 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-ons (III) ist das Verfahren von *P. L. Julian* und Mitarb.⁵ gut geeignet. Es umfaßt die Epoxydie-

¹ Collect. Czechoslov. Chem. Commun. **26**, 1207 (1961).

² *K. Schreiber* und *G. Adam*, Tetrahedron Letters [London] **1960**/Nr. 27/8; Experientia [Basel] **17**, 13 (1961); **17**, (1961), im Druck.

³ *R. Neher*, *P. Desaulles*, *E. Vischer*, *P. Wieland* und *A. Wettstein*, Helv. Chim. Acta **41**, 1667 (1958).

⁴ *H. Hirschmann*, *F. B. Hirschmann* und *J. W. Corcoran*, J. org. Chem. **20**, 572 (1955).

⁵ *P. L. Julian*, *E. W. Meyer*, *W. J. Karpel* und *I. R. Waller*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 5145 (1950); *W. Cole* und *P. L. Julian*, J. org. Chem. **19**, 131 (1954).

rung von Δ^{16} -20-Keto-Verbindungen mit alkalischem H_2O_2 und anschließende reduktive Spaltung des entstandenen $16\alpha,17\alpha$ -Epoxydes mit Chrom(II)-Salzen zum entsprechenden 16α -Hydroxy-20-keto-Derivat. Auf diese Weise ist III bereits von V. Schwarz, V. Černý und F. Šorm⁶ dargestellt worden. Als Ausgangsmaterial diente das durch Abbau von Diosgenin bzw. Solasodin über 3β -Acetoxy-pregna-5,16-dien-20-on leicht zugängliche 3β -Acetoxy- $16\alpha,17\alpha$ -oxido-pregn-5-en-20-on (I), das durch partielle Hydrierung der Δ^5 -Doppelbindung mit 5proz. Pd/CaCO₃, nachfolgende reduktive Öffnung des Epoxyringes mit Chrom(II)-acetat und Acetylierung III ergab. Da hierbei nach unseren Erfahrungen die partielle Hydrierung von I Schwierigkeiten bereitet⁷, änderten wir diese Reaktionsfolge, indem wir zunächst das bereits auf anderem Wege⁸ dargestellte $3\beta,16\alpha$ -Diacetoxy-pregn-5-en-20-on (II) synthetisierten und erst dann die Hydrierung zu III durchführten.

So wurde das nach reduktiver Spaltung von I anfallende Rohprodukt ohne Isolierung der freien 16α -Hydroxy-Verbindung direkt acetyliert. Durch Kristallisation aus Aceton/Hexan ließ sich das entstandene II von dem als Nebenprodukt vorliegenden 3β -Acetoxy-pregna-5,16-dien-20-on leicht abtrennen (Ausbeute an II 62% d. Th.). Aus den Mutterlaugen konnte durch Chromatographie an Al₂O₃ ein weiteres Nebenprodukt in geringen Mengen isoliert werden, das bisher nicht identifiziert wurde. Anschließende katalytische Hydrierung von II mit 10proz. Pd/CaCO₃ in Äthanol oder mit 10proz. Pd/Kohle in Eisessig lieferte in 90- bzw. 80proz. Ausbeute das gewünschte $3\beta,16\alpha$ -Diacetoxy- 5α -pregnan-20-on (III).

$3\beta,16\beta$ -Diacetoxy- 5α -pregnan-20-on (VI) synthetisierten wir aus 3β -Acetoxy- 5α -pregn-16-en-20-on⁹ über das durch Anlagerung von HOBr an die Δ^{16} -Doppelbindung erhaltene und bereits bekannte¹⁰ $16\beta,17\alpha$ -Bromhydrin IV. Katalytische Hydrierung von IV mit 5proz. Pd/Kohle in Methanol in Gegenwart von überschüssigem Ammoniumacetat als HBr-Akzeptor^{11, 12} führte nach Acetylierung in nur 10- bis 30proz.

⁶ Collect. Czechoslov. Chem. Commun. **23**, 940 (1958).

⁷ Vgl. hierzu auch ¹.

⁸ S. Bernstein, M. Heller und S. M. Stolar, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 5674 (1954).

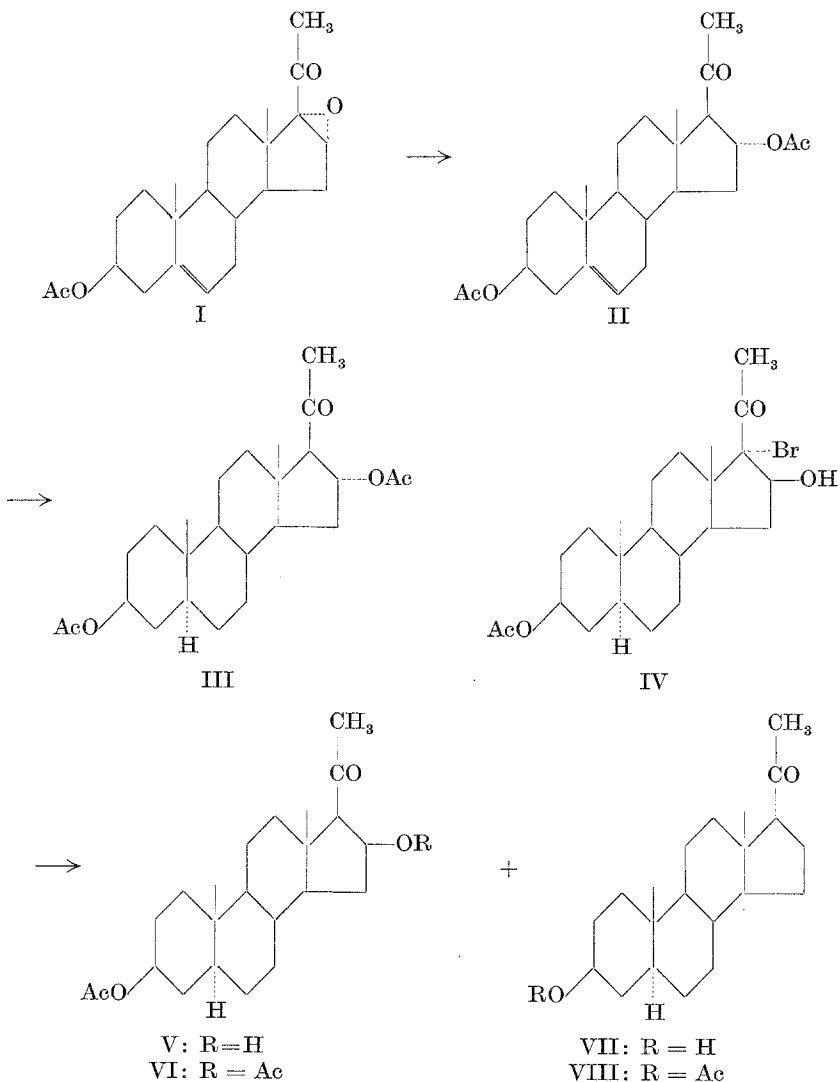
⁹ Dieses Pregnan-Derivat gewannen wir durch Abbau des Solanum-Alkaloids Soladulcidin (5α -Solasodan- 3β -ol) über die O,N-Diacetyl-Verbindung in etwa 60proz. Ausb. (K. Schreiber, H. Rönsch und G. Adam, unveröffentlicht).

¹⁰ S. G. Levine und M. E. Wall, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 2829 (1959).

¹¹ B. Löken, S. Kaufmann, G. Rosenkranz und F. Sondheimer, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 1738 (1956).

¹² R. Neher, Ch. Meystre und A. Wettstein, Helv. Chim. Acta **42**, 132 (1959).

Ausbeute zu VI; daneben entstand als unerwünschtes Hauptprodukt 3 β -Acetoxy-5 α -pregnan-20-on (VIII). Die bevorzugte Bildung von VIII läßt sich folgendermaßen erklären: Unter dem Einfluß des bei der



Hydrierung entstehenden HBr erfolgt — sogar in Gegenwart von Ammoniumacetat — eine weitgehende Dehydratisierung des zunächst aus IV gebildeten 3 β -Acetoxy-16 β -hydroxy-5 α -pregnan-20-ons (V)¹² unter Rückbildung der Δ^{16-20} -Keto-Gruppierung; die anschließende schnelle

Weiterhydrierung ergibt VIII. Bekanntlich finden solche säuren- bzw. basenkatalysierten *trans*-Eliminierungen bei 16 β -O-substituierten 20-Keto-Verbindungen außerordentlich leicht statt. So entstand bei Hydrierung von IV ohne Pufferzusatz gar keine 16 β -Hydroxy-Verbindung V, sondern lediglich VII neben geringen Mengen an durch Umesterung gebildetem 3 β -Hydroxy-5 α -pregnan-20-on (VII). Hydrierung in Pyridin brachte keine Verbesserung. Wurde jedoch IV in Gegenwart von überschüssigem, wasserfreiem Kaliumacetat als HBr-Akzeptor hydriert, so konnte nach Acetylierung des Reaktionsproduktes in 55proz. Ausbeute das gewünschte 3 β ,16 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (VI) vom Schmp. 193—195° und $[\alpha]_D + 17,8^\circ$ erhalten werden.

Für die Untersuchung der bei Hydrierung von IV jeweils entstandenen Reaktionsprodukte erwies sich die Dünnschicht-Chromatographie an Aluminiumoxyd als vorteilhaft.

Zur Sicherstellung der Konstitution von VI wurde das bereits bekannte 3 β ,16 β -Diacetoxy-pregn-5-en-20-on¹¹, dessen Struktur durch verschiedene Umwandlungen eindeutig geklärt ist, mit 10proz. Pd/CaCO₃ in Äthanol hydriert. Die hierbei erhaltene Verbindung erwies sich nach Schmp., Misch-Schmp., IR-Spektrum und Dünnschicht-Chromatogramm mit VI als identisch.

Herrn Dr. *F. Sondheimer*, Mexico City, sind wir für die freundliche Überlassung einer authentischen Probe 3 β ,16 β -Diacetoxy-pregn-5-en-20-on sehr verbunden. Für die Unterstützung dieser Arbeiten durch den VEB Jenapharm, Jena, möchten wir Herrn Prof. Dr. *A. Schubert* auch an dieser Stelle unseren besten Dank sagen. Gleichfalls danken wir Herrn Dr. *K. Heller*, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm für Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren sowie Fr. *U. Hof* für technische Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch nach *Boëtius* bestimmt und sind korrigiert. Alle Drehwerte in Chloroform, wenn nicht anders angegeben. Die Mikroelementaranalyse wurde von Herrn Dr. *A. Schoeller*, Kronach/Obfr., ausgeführt.

3 β ,16 α -Diacetoxy-pregn-5-en-20-on (II)

9,78 g 3 β -Acetoxy-16 α ,17 α -oxido-pregn-5-en-20-on (I)⁵ wurden in 300 ccm Essigsäure gelöst und nach Zugabe von 50 ccm Wasser und 34 g frisch dargestelltem Chrom(II)-acetat 14 Std. unter Stickstoff bei Raumtemp. geschüttelt. Man saugte vom überschüssigen Chromsalz ab, gab das 5fache Volumen Wasser zu und schüttelte mit Äther aus. Nach Waschen mit NaHCO₃-Lösung und Wasser wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der kristalline Rückstand (9,1 g) wurde mit je 80 ccm Acetanhydrid und Pyridin acetyliert (18 Std. bei Raumtemp.). Übliche Aufarbeitung und dreimalige Kristallisation aus Aceton/Hexan

ergab 6,76 g (62% d. Th.) länglicher Kristalle (II) vom Schmp. 173—175°; $[\alpha]_D^{24} = -32,8^\circ$ ($c = 0,444$) [Lit.⁸: Schmp. 173,5—175°; $[\alpha]_D^{24} = -36^\circ$].

Bei Chromatographie der Mutterlaugen-Rückstände an Al_2O_3 wurden mit Benzol/Äther 8:2 als Nebenprodukt noch 2 g 3 β -Acetoxy-pregna-5,16-dien-20-on vom Schmp. 170—173° erhalten. Elution mit Äther/Methanol 95:5 ergab 35 mg einer weiteren Verbindung; nach dreimaligem Umlösen aus Aceton Nadeln vom Schmp. 196,5—198,5° und $[\alpha]_D^{23} = -314^\circ$ ($c = 0,326$).

3 β ,16 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (III)

a) 100 mg II wurden in 15 ccm Äthanol gelöst und in Gegenwart von 100 mg 10proz. Pd/ $CaCO_3$ ¹³ bei Raumtemp. hydriert. Nach 4 Stdn. war die Hydrierung beendet. Filtrieren und Einengen i. Vak. gab 98 mg III vom Schmp. 167—170°. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan Nadeln vom Schmp. 174—175° und $[\alpha]_D^{22} = +22,8^\circ$ ($c = 0,411$); Ausb.: 90 mg (90% d. Th.).

b) 3,26 g II wurden in 155 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1,63 g 10proz. Pd/Kohle bei Raumtemp. hydriert. Nach dreimaligem Reaktivieren des Katalysators war die berechnete Menge Wasserstoff innerhalb 8 Stdn. aufgenommen. Nach Filtrieren und Einengen kristallisierten aus Aceton/Hexan 2,6 g (80% d. Th.) III in langen Nadeln vom Schmp. 168—172°.

Eine Probe wurde noch 2mal aus Aceton/Hexan umkristallisiert und zeigte dann Schmp. 174—175° und $[\alpha]_D^{21} = +23,0^\circ$ ($c = 0,427$); $[\alpha]_D^{20} = +37,7^\circ$ ($c = 0,350$, Chlf./Methanol 1:1) [Lit.: Schmp. 176—178°, $[\alpha]_D^{29} = +20^\circ$ ⁴; Schmp. 173—174°, $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ ⁶; Schmp. 175—177°, $[\alpha]_D^{26} = +20^\circ$ (Chlf./Methanol 1:1)¹²].

3 β ,16 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (VI)

a) 9,7 g 17 α -Brom-3 β -acetoxy-16 β -hydroxy-5 α -pregnan-20-on (IV)¹⁰ wurden in 300 ccm Methanol unter Zusatz von 10 g wasserfr. Kaliumacetat und 4,3 g 5proz. Pd/Kohle bei Raumtemp. hydriert. Innerhalb 30 Min. wurden 678 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 510 ccm), und die Hydrierung kam zum Stillstand. Man saugte vom Katalysator ab und versetzte mit Wasser. Das nach 5stdg. Stehen bei —10° erhaltene kristalline Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet: 7,5 g, Schmp. 137—150°. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, daß ein Gemisch aus 3 β -Acetoxy-16 β -hydroxy-5 α -pregnan-20-on (V) und geringeren Mengen 3 β -Acetoxy-5 α -pregnan-20-on (VIII) vorlag. Es wurde mit je 75 ccm Acetanhydrid und Pyridin acetyliert (14 Stdn. bei Raumtemp.) und nach üblicher Aufarbeitung aus Methanol fraktioniert umkristallisiert. Man erhielt zuerst das schwerer lösliche VI in langen, abgeflachten Nadeln vom Schmp. 190—192°; Ausb. 4,9 g (55% d. Th.).

Nach zwei weiteren Kristallisationen aus Methanol schmolz Verbindung VI bei 193—195°; $[\alpha]_D^{24} = +17,8^\circ$ ($c = 0,513$), $[\alpha]_D^{20} = +24,0^\circ$ ($c = 0,396$, Chlf./Methanol 1:1).

¹³ 110 g $CaCl_2 \cdot 6 H_2O$ in 300 ccm Wasser werden bei 80° unter Rühren mit 143 g $Na_2CO_3 \cdot 10 H_2O$ in 300 ccm Wasser versetzt. Der Ndschl. wird abgesaugt, mit heißem Wasser chloridfrei gewaschen und in 400 ccm Wasser suspendiert. Hierzu wird bei 80—90° tropfenweise unter starkem Rühren eine schwach salzsaure Lösung von 9 g $PdCl_2$ in 250 ccm Wasser sowie anschließend 50 ccm einer 5proz. Na_2CO_3 -Lösung gegeben. Das nach dem Erkalten abfiltrierte Produkt wird chloridfrei gewaschen und i. Vak. über konz. H_2SO_4 getrocknet.

Zur Analyse wurde bei 110° i. Hochvak. über P₂O₅/Paraffin getrocknet.

C₂₅H₃₈O₅ (418,6). Ber. C 71,74, H 9,15. Gef. C 72,01, H 9,18.

b) 8 mg aus Aceton/Hexan umkristallisiertes 3 β ,16 β -Diacetoxy-pregn-5-en-20-on¹¹ vom Schmp. 168° wurden in 5 ccm Äthanol gelöst und mit 20 mg 10proz. Pd/CaCO₃¹³ bei Raumtemp. hydriert. Nach 8 Stdn. wurden noch 10 mg Katalysator zugesetzt und noch 4 Stdn. weiterhydriert. Man saugte vom Katalysator ab und engte i. Vak. bis zur Trockne ein, wobei 8 mg eines kristallinen Rückstandes vom Schmp. 173—180° erhalten wurden. Viermaliges Umkristallisieren aus Methanol/Wasser ergab 6 mg abgeflachte Nadeln vom Schmp. 191°; Misch-Schmp. mit nach a) dargestelltem VI ohne Depression; die IR-Spektren und Dünnschicht-Chromatogramme sind identisch.

Die nach Methode a) erhaltenen Mutterlaugen-Rückstände (2,4 g) wurden in Benzol/Petroläther 2:1 gelöst und an 60 g Al₂O₃ chromatographiert. Elution mit diesem Gemisch sowie mit Benzol und Benzol/Äther 1:1 ergab nach Umkristallisieren aus Methanol 1,8 g 3 β -Acetoxy-5 α -pregnan-20-on (VIII) in glänzenden Blättchen vom Schmp. 140—143° und $[\alpha]_D^{22} + 73,0^\circ$ ($c = 0,320$); nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und Dünnschicht-Chromatogramm identisch mit authent., durch katalytische Hydrierung von 3 β -Acetoxy-5 α -pregn-16-en-20-on gewonnenem Material [Lit.: Schmp. 140 bis 141°, $[\alpha]_D^{22} + 72^\circ$ ¹⁴; Schmp. 142—143°, $[\alpha]_D^{25} + 78^\circ$ ¹⁰].

Dünnschicht-Chromatographie

Die Entwicklung erfolgte aufsteigend an Al₂O₃ mit Benzol/Methylenchlorid 2:1 (Steighöhe 10 cm); Sichtbarmachung mit J₂/KJ-Lösung.

Substanz	R _F -Wert	Färbung mit Jod
3 β -Acetoxy-16 β -hydroxy-5 α -pregnan-20-on (V)	0,30	rotbraun
3 β -Acetoxy-5 α -pregn-16-en-20-on	0,65	braungelb
3 β -Acetoxy-5 α -pregnan-20-on (VIII)	0,71	braungelb
3 β -Hydroxy-5 α -pregnan-20-on (VII)	0,27	blau
Cholesterin	0,45	gelb

Für die Dünnschicht-Chromatographie von 3 β ,16 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (VI) ist Al₂O₃ nicht geeignet, da hierbei zum Teil schon Abspaltung der 16 β -Acetoxy-Gruppe eintritt. Jedoch ist Dünnschicht-Chromatographie an Silicagel (Riedel-de Haën) möglich: Aufsteigende Entwicklung mit Cyclohexan/Methylenchlorid 1:2 (Steighöhe 10 cm), R_F 0,25 (braungelb).

¹⁴ J. Y. F. Paterson und W. Klyne, Biochem. J. **42**, II (1948).