

ÜBER DIE REDUKTION VON 3 β ,12 α -DIACETOXY- $\Delta^{14,16}$ -5 α -PREGNADIEN-20-ON (1)
MIT TRIPHENYLZINNHYDRID

U. Pommerenk, H. Sengewein und P. Welzel

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

D-53 Bonn, Meckenheimer Allee 168

(Received in Germany 20 June 1972; received in UK for publication 10 July 1972)

Kürzlich ist gezeigt worden, daß die Δ^{16} -Doppelbindung von 20-Keto- $\Delta^{14,16}$ -pregnadien-Derivaten selektiv mit Triphenylzinnhydrid reduziert werden kann ^{1,2}). Die auf diese Weise gut zugänglichen 20-Keto- Δ^{14} -17 β -pregnen-Derivate sind wertvolle Zwischenstufen bei der Synthese von 14 β -Hydroxy-Steroiden ³).

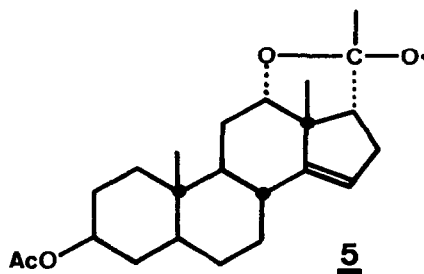
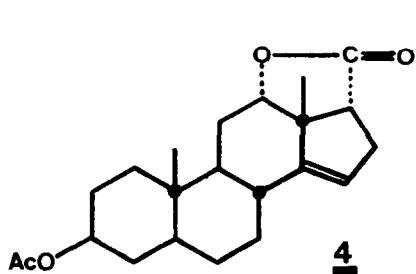
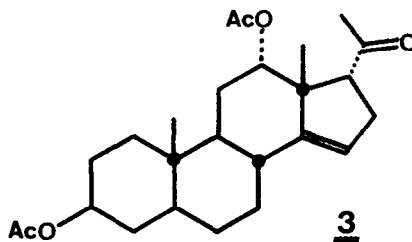
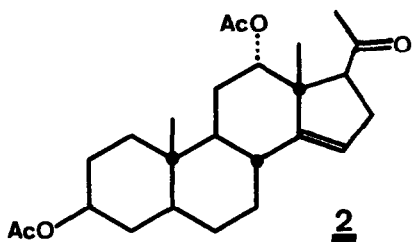
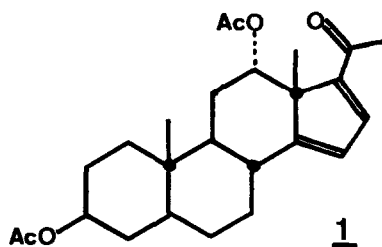
Bisher sind nach diesem Verfahren nur im Ring C unsubstituierte Verbindungen reduziert worden. Im Rahmen von Versuchen zur Synthese des C₂₁-Steroids Digipurogenin I ⁴) wandten wir die Methode auf die Reduktion des Dienons 1 ⁵) an. Dabei zeigte sich, daß der Reaktionsverlauf durch die 12 α -OAc-Gruppe entscheidend beeinflußt wird. Die Umsetzung von 1 mit 3 Molen Triphenylzinnhydrid in siedendem Xylol in Gegenwart von Azobisisobutyronitril als Kettenstarter (2 Mol% bezogen auf Triphenylzinnhydrid) lieferte nicht das erwartete Reduktionsprodukt 2 ⁶), sondern die Verbindungen 3 und 4 in Ausbeuten von 70% bzw. 12%.

Das Molekulargewicht von 3 wurde massenspektrometrisch zu 416 bestimmt. Das NMR-Spektrum wies alle die Struktur 3 belegenden Signale auf: 9.15 s, CH₃-19; 8.60 s, CH₃-18; 8.10 s und 8.02 s, 3 β - und 12 α -OAc; 7.87 s, CH₃-21; 5.30 m, W_{1/2} = ca. 25 Hz, 3 α -H; 4.97 m, W_{1/2} = 6 Hz, 12 β -H; 4.74 m, W_{1/2} = 4 Hz, 15-H.

Daß 3 nicht die erwartete 17 β -, sondern 17 α -Konfiguration besitzt, konnte aus dem negativen CD (λ_{\max} 287 nm, $\Delta\epsilon = -0.57$) geschlossen werden ⁷); denn es ist gezeigt worden, daß auch bei 20-Keto- Δ^{14} -pregnen-Derivaten die Verbindungen mit 17 β -Konfiguration einen positiven, die mit 17 α -Konfiguration einen negativen CD haben ⁸). - Am Modell zeigte sich, daß CH₃-18 bei α -ständiger Seitenkette nicht im Abschirmungsbereich der Ketogruppe an C-20 liegt ⁹); damit findet die im NMR-Spektrum von 3 beobachtete Resonanz des CH₃-18 bei relativ niedrigem Feld ihre Erklärung ¹⁰).

Das zweite Reaktionsprodukt besaß die durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmte Summenformel C₂₂H₃₀O₄. Sein IR-Spektrum zeigte neben einer Esterbande bei 1730/cm die Absorptionsbande eines 5-Ring-Lactons bei 1780/cm an.

Im NMR-Spektrum (9.13 s, CH_3 -19; 8.82 s, CH_3 -18; 8.03 s, 3 β -OAc; 7.38 Signalkomplex, CH_2 -16 und 17 β -H; 5.58 m, $W_{1/2}$ = ca. 6 Hz, 12 β -H; 5.40 m, $W_{1/2}$ = ca. 25 Hz, 3 α -H; 4.73 m, $W_{1/2}$ = 4.5 Hz, 15-H) fielen die Signale für CH_2 -16 und 17 β -H bei Messung in CDCl_3 zusammen. Durch Zusatz von 8.5×10^{-2} Mol $\text{Lu}(\text{DPM})_3$ -Komplex pro Mol Substanz wurden sie getrennt. Das 17 β -H erschien dann als 4-Linien-Signal um 7.21 (Aufspaltungen 4.9 und 2.0 Hz), während das unaufgelöste Multipllett der 16-Protonen bei 7.32 lag. Diese Zuordnung ergab sich aus Doppelresonanz-Experimenten, die eine Kopplung zwischen H-15 und den 16-Protonen zeigten.



Beim massenspektrometrischen Zerfall von **4** ging aus dem Bruchstück M-AcOH (m/e 298, C₂₀H₂₆O₂)¹¹⁾ durch Retrodienspaltung das Ion m/e (C₁₆H₂₀O₂)¹¹⁾ hervor. Dieses Fragmentierungsverhalten beweist, daß die Acetoxygruppe bei **4** an C-3 sitzt¹²⁾. Der Lactonring wurde aus dem Molekülion und aus M-AcOH als HCO₂ zu m/e 313 (C₂₁H₂₉O₂)¹¹⁾ bzw. m/e 253 (C₁₉H₂₅)¹¹⁾ abgespalten.

Am Modell von **4** läßt sich erkennen, daß im Lactonring der Torsionswinkel um die Bindung C(=O)-C_α positiv ist: Für **4** ist daher ein negativer Cotton-Effekt zu erwarten⁷⁾; gefunden wurde λ_{max} = 214 nm, Δε = - 2.49.

Der Mechanismus der Bildung von **4** wurde bisher nicht untersucht. Es ist aber denkbar, daß **4** über die Zwischenstufe **5** entsteht. Von Radikalen dieses Typs ist bekannt, daß sie zu Alkylradikalen und Carbonsäurederivaten fragmentieren¹³⁾.

Wir danken Herrn Prof. Dr. R. Tschesche für die Förderung dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. G. Snatzke, Herrn Dr. H.-W. Fehlhaber, Herrn Dr. Petr Trška und Frl. L. Winterfeld für wertvolle Unterstützung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe und die zur Verfügung gestellten Spektrometer.

Literatur und Anmerkungen

- 1) E.Yoshii und M.Yamasaki, Chem.Pharm.Bull.(Tokyo) 16, 1158 (1968)
Wir danken Herrn Prof. Yoshii für Mitteilung experimenteller Einzelheiten.
- 2) T.Nambara, K.Shimada und S.Goya, Chem.Pharm.Bull.(Tokyo) 18, 453 (1970)
- 3) Vgl. die zusammenfassende Diskussion des Problems der Synthese von 14β-Hydroxy-Steroiden bei G.Bach, J.Capitaine und C.R.Engel, Canad.J.Chem. 46, 733 (1968) und die dort zitierte Lit.
- 4) Zusammenfassung: R.Tschesche in L.Zechmeister (Herausg.), Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. 24, S. 99, Springer-Verlag, Wien 1966
- 5) R.Tschesche und E.Schwinum, Chem.Ber. 100, 464 (1967)
- 6) Aus **3B**, 12β-Diacetoxy-Δ^{14,16}-5α-pregnadien-20-on erhielten wir unter den gleichen Reaktionsbedingungen **3B**, 12β-Diacetoxy-Δ¹⁴-5α,17β-pregnen-20-on in 50% Ausbeute (bezogen auf umgesetztes Ausgangsprodukt).
- 7) Zusammenfassung: G.Snatzke in F.Korte (Herausg.), Methodicum Chemicum, Bd. 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, im Druck
- 8) D.Lenoir, Dissertation Bonn 1967
- 9) J.W.ApSimon, P.V.Demarco, D.W.Mathieson, W.G.Craig, A.Karim, L.Saunders und W.B.Whalley, Tetrahedron 26, 119 (1970)

- 10) M.B.Rubin und E.C.Blossey, *J.org.Chemistry* 29, 1932 (1964); dort weitere Lit.
- 11) Durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmt
- 12) H. Audier, M. Fétizon und W.Vetter, *Bull.Soc.chim.France* 1963, 1971
- 13) Vgl. G.Sosnovsky und D.J.Rawlinson in D.Swern (Herausg.), *Organic Peroxides*, Vol. 2, S. 153, Wiley-Interscience, New York 1971; und zwar S. 179