

INTRAMOLEKULARE HYDRID-WANDERUNG IN DER REIHE DER 13 β -ALKYL-3-METHOXY-8,14-SECO-1,3,5/10/,9-GONATETRAEN-14 β -, BZW. -17 β -OLE.

I. DER MECHANISMUS DER HYDRID-WANDERUNG.

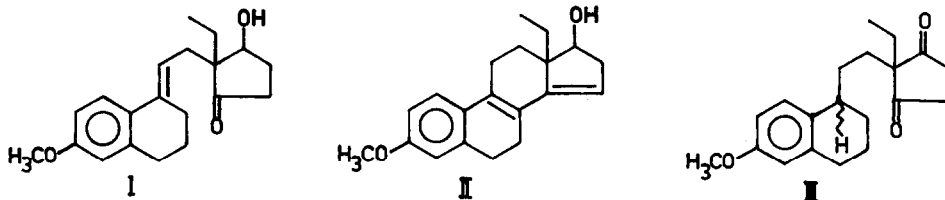
N. Makk, E. Tömörkény und Gy. Horváth

Institut für Arzneimittelforschung, 1325 Budapest, P.O.B. 82, Ungarn

(Received in Germany 4 June 1974; received in UK for publication 25 July 1974)

Nach Literaturangaben¹ konnte bei der Behandlung von 13 β -Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-1,3,5/10/,9-gonatetraen-17 β -ol-14-on /I/ mit Säure 13 β -Äthyl-3-methoxy-1,3,5/10/,8,14-gonapentaen-17 β -ol /II/ nur in einer Ausbeute von 15% gewonnen werden.

Bei der Überprüfung dieser Reaktion stellten wir fest, dass sich aus I in Benzol in der Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure - neben 30% II - 50% 13-Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-9 β -1,3,5/10/-gomatrien-14,17-dion /III/ bildet. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 277 /2300/, 285 /2200/ nm; IR ν_{\max}^{KBr} 1715 /C=O/ cm⁻¹, NMR /CD₃OD/ : δ 0.84t /C₁₃-CH₂CH₃/, 3.80 s /OCH₃/ ppm.



Die von RUFER und Mitarbeitern beschriebene¹ niedrige Ausbeute von II kann mit der Bildung von III erklärt werden, da III unter den Bedingungen des Ringschlusses nicht weiterreagiert.

Bei der Cyclisierung von I zu III wird die β -ständige Hydroxyl-Gruppe unter gleichzeitiger Sättigung der Δ^9 Doppelbindung zum Keton oxydiert. Nach unseren Untersuchungen erleiden alle 13 β -Alkyl-8,14-seco- Δ^9 -Derivate, welche eine β -ständige Hydroxyl-Gruppe tragen, bei der Einwirkung von Säure eine analoge Umwandlung.

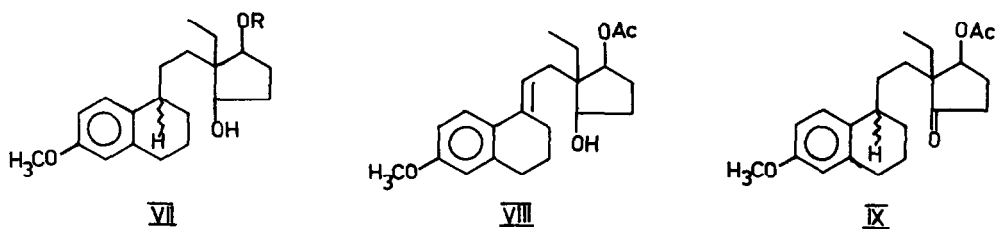
13 β -Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-1,3,5/10/,9-gonatetraen-14 β ,17 β -diol /IV/² liefert in 90-proz. Essigsäure bei 20C⁰ während einer Woche rac-13 β -Äthyl-

-3-methoxy-8,14-seco-9 ξ -1,3,5/10/-gonatrien-17 β -ol-14-on /V/ als Hauptprodukt. Schmp.: 79-82 C $^{\circ}$; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 277 /2000/, 285 /1900/ nm; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3430 /OH/, 1719 /C=O/ cm $^{-1}$; NMR /CD $_3$ OD/: δ 0.84 t /C $_{13}$ -CH $_2$ CH $_3$ /, 3.70 s /OCH $_3$ /, 4.11 t /C $_{17}$ -H/ ppm. Die Reaktion verläuft über das 13 β -Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-1,3,5/10/,8-gomatetraen-14 β ,17 β -diol /VI/³ als Zwischenprodukt, das als Nebenprodukt isoliert und unter denselben Reaktionsbedingungen wie I in V überführt werden konnte.

Die Hydrierung von I in der Gegenwart von Pd/C führte zu 13 β -Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-9 ξ -1,3,5/10/-gonatrien-17 β -ol-14-on /V/. Schmp.: 95-98 C $^{\circ}$; [α] $_D^{20}$ = +5.0 $^{\circ}$ /c=1, Dioxan/; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 205 /22000/, 220 /8500/, 277 /2000/, 285 /1900/ nm; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3490 /OH/, 1719 /C=O/, 1600, 1572, 1497, 1448 /C=C/ cm $^{-1}$; NMR /CD $_3$ OD/: δ 0.84 t /C $_{13}$ -CH $_2$ CH $_3$ /, 3.70 s /OCH $_3$ /, 4.11 t /C $_{17}$ -H, J = 4.5 Hz/, 6.53 s /C $_4$ -H/, 6.60 q /C $_2$ -H/, 7.0 d /C $_1$ -H, J = 8 Hz/ ppm.

V besteht aus einem \approx 1:1 Gemisch der beiden C $_9$ -Diastereomeren, da bei der Reduktion mittels Natriumborhydrid /bei der das chirale Zentrum des D-Ringes eliminiert wird/ ein optisch inaktives 13 β -Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-9 ξ -1,3,5/10/-gonatrien-14 β ,17 β -diol /VIIa/ gebildet wird. Schmp.: 133-136 C $^{\circ}$; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 277 /2000/, 285 /1850/ nm; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300, 3400 /OH/, 2830 /OCH $_3$ / cm $^{-1}$; NMR /CD $_3$ OD/: δ 0.93 t /C $_{13}$ -CH $_2$ CH $_3$ /, 3.74 s /OCH $_3$ / ppm.

13 β -Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-1,3,5/10/,9-gomatetraen-14 β ,17 β -diol-17-acetat /VIII/⁴ lagerte sich in Benzol in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure zu 13 β -Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-9 ξ -1,3,5/10/-gonatrien-17 β -acetoxy-14-on /IX/ um, welches mittels Borhydrid in 13 β -Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-9 ξ -1,3,5/10/-gonatrien-14 β ,17 β -diol-17-acetat /VIIb/ überführt werden konnte. Bei der Entfernung der Acetyl-Gruppe in Methanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat wurde auch in diesem Falle das optisch inaktive Diol VIIa erhalten, was auf ein \approx 1:1 Verhältnis der beiden C $_9$ -Enantiomeren schließen lässt.



- a R=H
b R=CH₃CO

Zur Klärung des Reaktionsmechanismus, wurde 13-Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-1,3,5/10/,9-gonatetraen-14,17-dion /X/ mittels LiAlD₄ zum 13β-Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-14α,17α-dideutero-1,3,5/10/,9-gonatetraen-14β,17β-diol /XI/ reduziert, welches in Benzol mittels p-Toluolsulfonsäure zum rac-13β-Äthyl-3-methoxy-8,14-seco-9ξ,17α-dideutero-1,3,5/10/-gonatrien-17β-ol-14-on /XII/ umgelagert wurde, dessen Struktur aufgrund seiner massenspektroskopischen Fragmentierung /Abb.1./ festgelegt werden konnte.

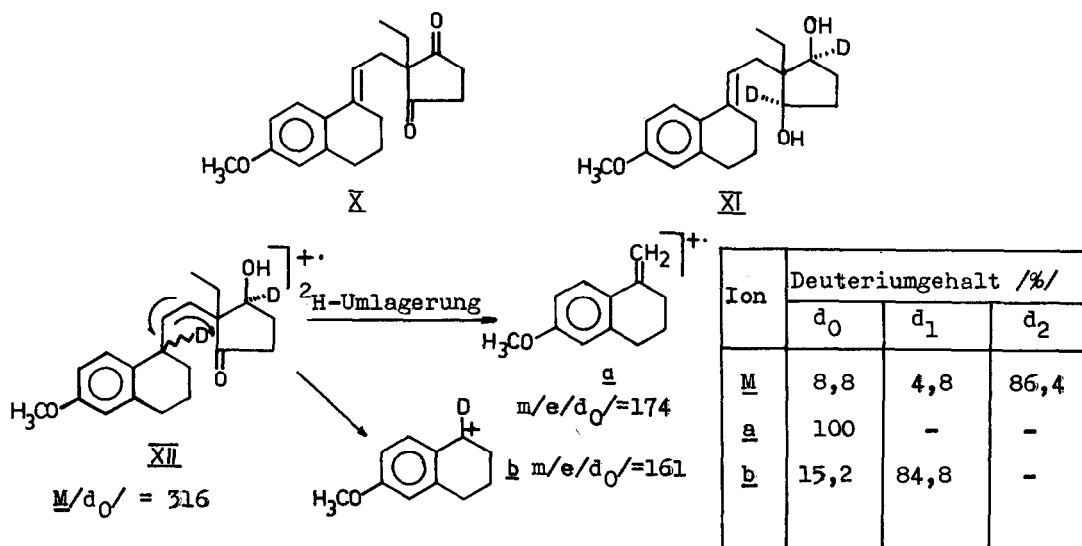
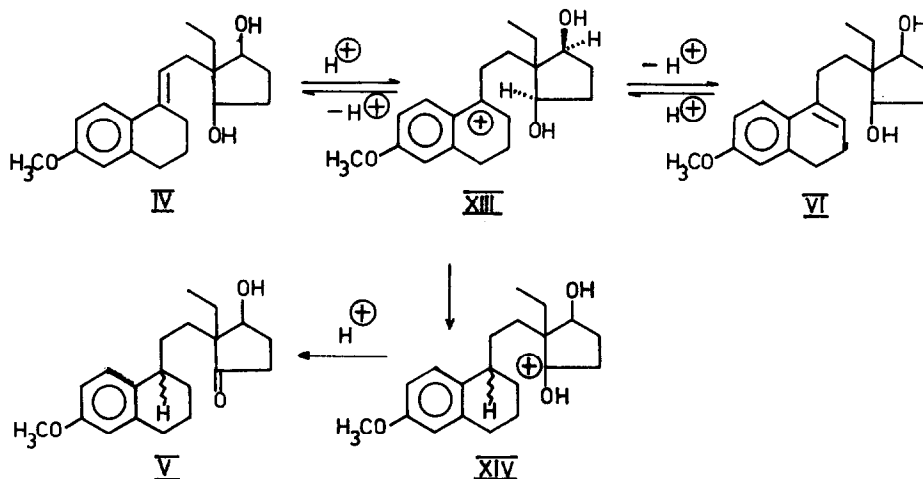


Abbildung 1.

Der Deuteriumgehalt der Ionen a und b /für deren Struktur siehe auch Referenz 5/ beweist eindeutig die C-9 Position des umgelagerten Deuteriums.

Gemäss unseren Untersuchungen spielt sich die protonkatalysierte Hydrid-Umlagerung von IV folgendermassen ab: Bei der Protonierung der Δ^9 Doppelbindung wird eine Zwischenstufe mit einem Carbomium-Ion an C₉ gebildet /XIII/, welches mit den beiden deprotonierten Isomeren IV und VI im Gleichgewicht steht. Die Stabilisierung der Zwischenstufe XIII kann aber auch durch einen intramolekularen Umlagerungsprozess erfolgen, in dem die Wanderung eines Hydrid-Ions von der räumlich nahen - das β -ständige Hydroxyl tragenden - Methin-Gruppe zum Carbonium-Ion stattfindet. Die in dieser Reaktion gebildete, eine protonierte Carbonyl-Gruppe enthaltende Zwischenstufe XIV wird durch Deprotonierung in V umgewandelt /Abb. 2./.



Danksagung. Die Verfasser sind M.Kovács-Nagy, Zs. Méhesfalvi-Vajna und A. Szabó für die analytischen und spektroskopischen Ergebnisse zu Dank verpflichtet.

Literatur

- 1/ C. Rufer, H. Kosmol, E. Schröder, K. Kieslich, H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. **702**, 141 /1967/
- 2/ Ung. Pat.: 164050; In Vorbereitung
- 3/ In Vorbereitung
- 4/ Ung. Pat.: 164434; C.A. **80**, 83399m
- 5/ V.L. Sedovskaya, N.S. Wulfson und V.I. Zaretskii, Izv.Akad.Nauk SSSR, Ser. Khim. **1967**, 2767