

REGIOSELEKTIVE DOPPELBINDUNGSISOMERISIERUNG  
UND STEREOSPEZIFISCHE HYDRIERUNG VON A-NOR-STEROID-DIENEN

Ernst-Joachim Brunke, Reinhard Böhm und Herbert Wolf\*

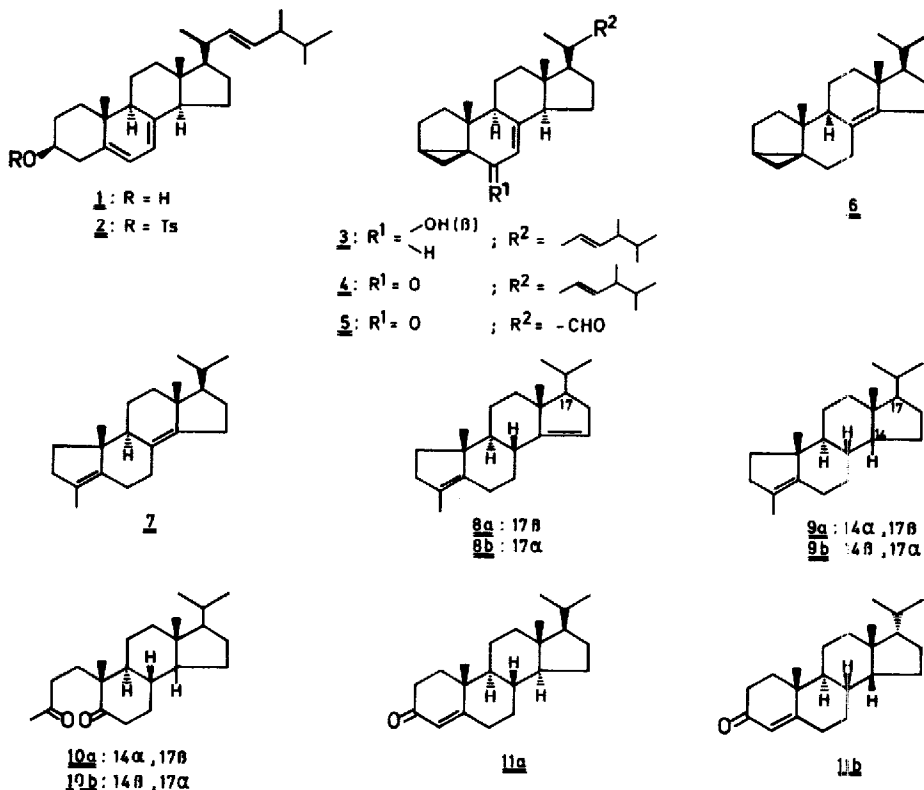
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, 33 Braunschweig

(Received in Germany 5 July 1976; received in UK for publication 26 July 1976)

In zwei kürzlich publizierten Arbeiten teilen Caspi<sup>1)</sup> und Anastasia<sup>2)</sup> mit, daß bei Cholest-8(14)-en-3 $\beta$ -ol-acetat die HCl-katalysierte Doppelbindungsisomerisierung (CHCl<sub>3</sub>, -78 °C<sup>1)</sup>, bzw. Diäthyläther, -60 °C<sup>2)</sup>) unter Inversion an C-17 verläuft. Die Bildung des 17 $\alpha$ -Cholest-14-en-3 $\beta$ -ol-acetats wird durch Umlagerung eines intermediär gebildeten 14 $\beta$ -Chlorids über ein spirocyclisches Zwischenprodukt rationalisiert<sup>2)</sup>. Eigene Untersuchungen, über die wir im Folgenden berichten, haben gezeigt, daß beim 3,20-Dimethyl-A-nor-pregna-3(5),8(14)-dien (7) die HBr-katalysierte Doppelbindungsisomerisierung regioselektiv ( $\Delta^{8(14)} \rightarrow \Delta^{14}$ ) und, in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen, unter Konfigurations-Retention oder -Inversion an C-17 durchgeführt werden kann. Die 17-epimeren Diene 8a, 8b ergaben bei regioselektiver ( $\Delta^{14}$ ) und stereospezifischer Hydrierung die Monoene 9a, 9b, aus denen die diastereomeren 14 $\alpha$ ,17 $\beta$ -, bzw. 14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -konfigurierten  $\Delta^4$ -Steroid-3-ketone 11a, 11b dargestellt wurden.

Aus Ergosterin (1) wurde durch Solvolyse des Tosylats 2 iso-Ergosterin (3)<sup>3)</sup> erhalten, dessen Oxidation mit CrO<sub>3</sub>-Pyridin das Keton 4<sup>4)</sup> (Schmp. 167-169 °C; 1  $\rightarrow$  4: 68%) ergab. Seitenkettenabbau durch selektive Ozonolyse führte zu dem unbeständigen Keto-aldehyd 5<sup>5)</sup>, der umgehend einer modifizierten Huang-Minlon-Reduktion unterzogen wurde. Hierbei erfolgte nach Doppelbindungsisomerisierung ( $\Delta^7 \rightarrow \Delta^{8(14)}$ ) Reduktion beider Carbonylgruppen unter Bildung des Kohlenwasserstoffs 6 (76 %) <sup>6)</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.14, dd, J<sub>gem</sub> = 5 Hz, J<sub>vic</sub> = 8 Hz, 4 $\alpha$ -H; 0.44, dd, J<sub>gem</sub> = 5 Hz, J<sub>vic</sub> = 4 Hz, 4 $\beta$ -H; 0.86, s, 19-CH<sub>3</sub>; 0.86 und 0.92, 2 d, J = 6.5 Hz, 21- und 22-CH<sub>3</sub>; 1.02 ppm, s, 18-CH<sub>3</sub>. Filtration einer Lösung von 5 g 6 in 200 ml Petroläther über 100 g saures Aluminiumoxid (I) ergab ein Gemisch von A-nor-Steroid-dienen, aus dem durch präp. Argentations-Schichtchromatographie<sup>7)</sup> (Cyclohexan-Benzol, 5:1) das Dien 7 (40 %) als farbloses Öl isoliert wurde; NMR-Spektrum: Tab. 2. Die Lage der Doppelbindungen wurde durch ozonolytische Spaltung zum 4,5;8,14-Diseco-Steroid-3,5,8,14-tetraketon bewiesen (IR, Ölfilm: 1710, aliph. + Sechsring-Keton; 1740 cm<sup>-1</sup>, Fünfring-Keton. NMR:  $\delta$  = 2.17 ppm, 4-CH<sub>3</sub>). Die Reaktionssequenz 1  $\rightarrow$  7 schließt Inversion an C-17 aus.

Zur selektiven Doppelbindungsisomerisierung ( $\Delta^{8(14)} \rightarrow \Delta^{14}$ ) wurde das Dien



**7** mit HBr/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter den in Tab. 1 angegebenen Reaktionsbedingungen behandelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde durch Zugabe gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Erwärmenlassen auf Raumtemperatur überschüssiges HBr neutralisiert. Zur vollständigen Dehydrohalogenierung wurde die organische Phase über basisches Aluminiumoxid filtriert<sup>6)</sup>. Aus den erhaltenen Diengemischen wurde jeweils durch präp. Argentations-Schichtchromatographie als Hauptprodukt das 17 $\beta$ -3(5),14-Dien **8a** oder das 17 $\alpha$ -3(5),14-Dien **8b** erhalten, neben wechsell-

**Tab. 1:** Reaktionsbedingungen der  $\Delta^{8(14)} \rightarrow \Delta^{14}$  - Doppelbindungsisomerisierung des Diens **7**

	A. Edukt <b>7</b> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B. Reagenz HBr in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Reaktions- führung	Temperatur		Reaktionszeit		Haupt- produkt
				a) Zutropfen b) Rühren	a) - 70 °C b) - 70 °C	a) Zutropfen b) Rühren		
1.	0.5 g/10 ml	50 ml, 1.5 n	B zu A	a) - 70 °C b) - 70 °C	a) - 70 °C b) + 20 °C	a) 1 min b) 1 h	<b>8a</b> (48 %)	
2.	0.5 g/10 ml	50 ml, 1.5 n	B zu A	a) - 70 °C b) + 20 °C	a) - 70 °C b) - 70 °C	a) 1 min b) 1 h	<b>8b</b> (56 %)	
3.	0.5 g/10 ml	25 ml, 0.5 n	B zu A	a) - 70 °C b) - 70 °C	a) - 70 °C b) - 70 °C	a) 10 min b) 30 min	<b>8a</b> (40 %)	
4.	0.5 g/10 ml	50 ml, ca. 10 n	A zu B	a) - 70 °C b) - 70 °C	a) - 70 °C b) - 70 °C	a) 1 min b) 1 h	<b>8b</b> (64 %)	

den Mengen an Edukt 7 und isomeren 5,8(14)-Dienen. Die Konstitution der Diene 8a und 8b wird durch die NMR-Spektren (Tab.2) und das für Steroid-14-ene typische massenspektrometrische Fragmentierungsverhalten<sup>8a,b)</sup> bewiesen. Während die sonst bei Steroiden übliche Spaltung des Ringes D ausbleibt, tritt bevorzugt Verlust der Seitenkette ein ( $M^+ - 43 = 255$  m/e,  $-C_3H_7$ : 68 % bei 8a, 52 % bei 8b, 6 % bei 7). Die Konfiguration der Diene 8a und 8b an C-8 und C-17 wurde im Verlauf der Folgereaktionen geklärt.

Wie Tab.1 zeigt, ist bei der Isomerisierung von 7 zu 8a bzw. 8b ein Temperatur- wie Konzentrationseffekt auf die Stereochemie von C-17 (nicht aber von C-8) festzustellen. In Übereinstimmung mit Angaben von Anastasia<sup>2)</sup> findet bei geringer Halogenwasserstoff-Konzentration und tiefer Temperatur keine Inversion an C-17 statt. Diese kann nach unseren Beobachtungen entweder durch Temperatursteigerung (Raumtemp.) oder durch höhere HBr-Konzentration (bei inverser Reaktionsführung) bewirkt werden und führt unter den in Tab.1 angegebenen Bedingungen (2, 4) ausschließlich zu  $17\alpha$ -konfiguriertem Dien. Wird die Doppelbindungsisomerisierung bei mittleren Temperaturen oder HBr-Konzentrationen durchgeführt, so wird die Bildung von Gemischen der Diene 8a, 8b beobachtet, wobei mit steigender Temperatur der Anteil an 8b ( $17\alpha$ ) und bei tiefer Temperatur und Herabsetzung der HBr-Konzentration der Anteil an 8a ( $17\beta$ ) zunimmt (NMR-Analyse anhand des  $18-CH_3$ -Singulets).

Tab. 2:  $^1H$ -NMR-Daten ( $CDCl_3$ ,  $\delta_{TMS}$  [ppm]) des Diens 7 und der Stereoisomeren 8a, 8b - 11a, 11b

	<u>7</u>	<u>8a</u>	<u>8b</u>	<u>9a</u>	<u>9b</u>	<u>10a</u>	<u>10b</u>	<u>11a</u>	<u>11b</u>
4- $CH_3$ (s)	1.63	1.58	1.58	1.58	1.57	2.16	2.15	---	---
18- $CH_3$ (s)	1.02	0.94	1.15	0.68	1.08	0.72	1.08	0.71	1.10
19- $CH_3$ (s)	0.93	0.94	0.95	0.90	0.89	1.12	1.10	1.19	1.17
21- $CH_3$ (2d)	0.86	0.89	0.84	0.84	0.84	0.84	0.84	0.85	0.85
22- $CH_3$ (2d)	0.94	0.96	0.98	0.92	0.96	0.92	0.96	0.94	0.97
15-H (m)	---	5.14	5.07	---	---	---	---	---	---
4-H ("s")	---	---	---	---	---	---	---	5.71	5.70

Die katalytische Hydrierung (Pd/C, Äthanol-Äther, Normalbdgn.) des Diens 8a erfolgte weitgehend regioselektiv an  $\Delta^{14}$  und ergab das konfigurativ einheitliche  $14\alpha$ -Mono-en 9a, dessen ozonolytische Spaltung bei reduktiver Aufarbeitung das Seco-diketon 10a (IR, Öl:  $1710\text{ cm}^{-1}$ ; NMR: Tab.2) lieferte, das chromatographisch gereinigt wurde. Durch Aldolkondensation (1 %ige äthanol. NaOH) von 10a wurde 20-Methyl-pregn-4-en-3-on (11a) (IR, KBr:  $1625, 1670\text{ cm}^{-1}$ ) mit einer Gesamtausbeute (8a  $\rightarrow$  11a) von 45 % erhalten. 11a war nach Schmelzpunkt ( $141-143\text{ }^\circ\text{C}$ , Methanol), Massen- und NMR-Spektrum (Tab.2), sowie aufgrund der ORD- und CD-Spektren identisch mit dem aus Pregnenolon dargestellten Produkt gleicher Konstitution und bekannter absoluter Konfiguration ( $8\beta, 14\alpha, 17\beta$ )<sup>6)</sup>.

Das 17 $\alpha$ -Dien 8b ist ebenfalls 8 $\beta$ -konfiguriert. So unterscheiden sich die CD-Spektren der aus 8a wie 8b durch Ozonolyse erhaltenen 4,5;14,15-Diseco-Steroid-3,5,14-triketo-15-carbaldehyde nur geringfügig;  $[\theta]_{\max}$  (nm): -5450 (296), -5300 (302) für 8 $\beta$ ,17 $\beta$ -, -4900 (298), -5100 (304) für 8 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Konfiguration.

Die katalytische Hydrierung (Pd/C, Äthanol-Äther, Normalbdgn.) erfolgte wiederum weitgehend regioselektiv an  $\Delta^{14}$  und ergab das 14 $\beta$ -Mono-en 9b. Der ungewöhnliche  $\beta$ -Angriff des Wasserstoffs kann als Folge der 17 $\alpha$ -Konfiguration gedeutet werden. Für die 14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Konfiguration von 9b spricht die NMR-Tieffeldverschiebung des 18-CH<sub>3</sub>-Singulets um 0.40 ppm gegenüber 9a (Tab.2), die mit den Inkrementen für 17 $\alpha$ -Konfiguration ( $\Delta\delta = 0.1$  ppm)<sup>9)</sup> und C/D-cis-Verknüpfung ( $\Delta\delta = 0.3$  ppm)<sup>10)</sup> übereinstimmt. Ozonolyse von 9b und reduktive Aufarbeitung lieferten das Seco-diketon 10b (IR, Öl: 1710 cm<sup>-1</sup>), das nach chromatographischer Reinigung der Aldolkondensation (1 %ige äthanol. NaOH, 50 °C) unterzogen wurde. Die Konfiguration (8 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ) des mit einer Gesamtausbeute (8b  $\rightarrow$  11b) von 50% erhaltenen 20-Methyl-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregn-4-en-3-on (11b) (Schmp. 90.5 - 92.5 °C, aus Äther; IR, CCl<sub>4</sub>: 1620, 1680 cm<sup>-1</sup>; NMR: Tab.2) wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse (direkte Methoden, R = 0.061 für 1040 unabhängige Reflexe)<sup>11)</sup> bestätigt.

Für alle Verbindungen liegen zutreffende Elementaranalysen vor sowie Massenspektren, deren Fragmentierungsmuster die angegebenen Strukturen stützen.

Wir danken für finanzielle Förderung dieser Arbeit aus Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen und des Fonds der Chemischen Industrie.

#### Literatur, Anmerkungen

- 1) E. Caspi, W. L. Duax, J. F. Griffin, J. P. Moreau und Th. A. Wittstruck, J. Org. Chem. 40, 2005 (1975)
- 2) M. Anastasia, M. Bolognesi, A. Fiecchi, G. Rossi und A. Scala, J. Org. Chem. 40, 2007 (1975)
- 3) W. R. Nes und J. A. Steele, J. Org. Chem. 22, 1457 (1957)
- 4) G. H. R. Summers, J. Chem. Soc. 1958, 4489
- 5) D. H. R. Barton, P. G. Feakins, J. P. Poyser und P. G. Sammes, J. Chem. Soc. (C) 1970, 1584
- 6) E.-J. Brunke, Dissertation, TU Braunschweig 1974
- 7) D. R. Idler und L. M. Safe, Steroids 1972, 315
- 8a) C. Djerassi, Pure Appl. Chem. 21, 205 (1970)
- 8b) W. H. Fanl und C. Djerassi, Org. Mass Spectrom. 3, 1187 (1971)
- 9) Das Inkrement für die 17 $\alpha$ -Konfiguration wurde einer Meßreihe 17-epimerer 20-Methyl-pregn-4-en-3-on-Derivate entnommen<sup>6)</sup>.
- 10) R. F. Zürcher, Helv. Chim. Acta 46, 2054 (1963)
- 11) W. S. Sheldrick (Privatmitteilung), Institut der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, 3301 Stöckheim über Braunschweig