

17 α -KONFIGURIERTE 20-METHYLPREGNAN-DERIVATE

ERNST-JOACHIM BRUNKE

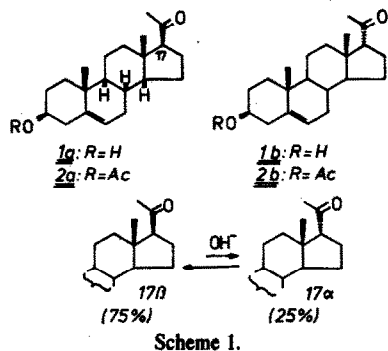
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Schleinitzstrasse,
D-3300 Braunschweig†, Deutschland

(Received in Germany 13 July 1978)

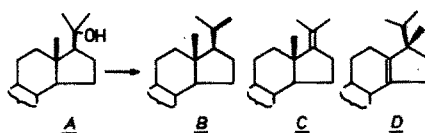
Zusammenfassung—Das aus Pregnenolon (1a) durch C-17-Epimerisierung erhaltene Gemisch 1a + 1b (17 α) wurde durch Wittig-Reaktion in die 17-Isopropenyl-Steroide 3a + 3b überführt. Durch fraktionierte Kristallisation der Acetate 4a + 4b und AgNO₃-Chromatographie wurde 4b (17 α) isoliert und zu 8b hydriert (Pt-Katalysator). Bei Hydrierung von 3a (17 β) mit Pd/C wurde unter $\Delta^{20(22)} \rightarrow \Delta^{17}$ -Doppelbindungsisomerisierung 5 erhalten. Aus 8b wurden die 17 α -konfigurierten 20-Methylpregnane 7b, 9b-13b dargestellt. Durch Vergleich mit den 17 β -Epimeren 1a-4a, 7a-13a wurden spektroskopische Kriterien für die relative Konfiguration an C-17 von 17-alkylsubstituierten Steroiden ermittelt.

Abstract—A mixture of 1a + 1b (17 α), obtained by C-17-epimerization of pregnenolone (1a) was converted into 3a + 3b by Wittig-reaction. 3a + 3b were acetylated to a mixture of 4a + 4b, from which 4b was isolated by crystallization of 3a and following AgNO₃-chromatography of the mother-liquors. $\Delta^{20(22)} \rightarrow \Delta^{17}$ -doublebond-isomerization occurs by hydrogenation (Pd/C) of 3a (17 β) to give 5. Hydrogenation (Pt-catalyst) of 4b (17 α) leads to 8b, which was converted into the 20-methylpregnane-derivatives 7b, 9b-13b. By comparison with the 17 β -epimers 1a-4a, 7a-13a a spectroscopic determination of the relative configuration on C-17 of 17-alkylsubstituted steroids was possible.

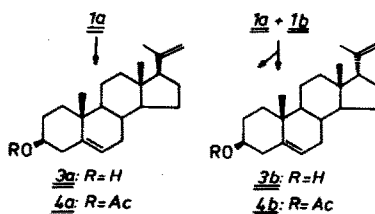
Bei totalsynthetischen Steroiden, die an C-17 monoalkyliert sind, kann die C-17-Konfigurationsbestimmung durch direkte Korrelation mit einem Naturstoff nur bei C-13/C-17-*cis*-Konfiguration erfolgen, da die bisher bekannten 17-Alkylsteroiden natürlichen Ursprungs stets 17 β -konfiguriert sind. Um einen ebenso schlüssigen Beweis für 17 α -konfigurierte Produkte zu ermöglichen, wurden die hier beschriebenen 20-Methyl-17 α -pregnan-Derivate dargestellt. Durch Vergleich mit den entsprechenden 17 β -Epimeren wurden Konfigurationskriterien ermittelt, die allgemein auf 17-alkylsubstituierte Steroide angewandt werden können.



20-Keto-Steroide wie Pregnenolon (1a) erfahren basenoder säurekatalysierte C-17-Equilibrierung, wobei das 17 α -Isomere (z.B. 1b) zu 20-25% gebildet wird, jedoch nur schwierig zu isolieren ist.¹ Für den Aufbau der 17 α -Isopropenyl-Seitenkette wurde daher von dem aus 1a durch Einwirkung siedender äthanolischer Natronlauge erhaltenen Gemisch der C-17-epimeren Ketone 1a/1b ausgegangen. Die Isolierung eines 17 α -Pregnan-Derivats liess sich auf später Stufe durchführen.



Die Darstellung der 20-Methyl-pregnan-Derivate erfolgte durch Wittig-Olefinierung der epimeren Pregnenolone 1a/1b und selektive $\Delta^{20(22)}$ -Hydrierung. Ein alternativer Syntheseweg, die Dehydratisierung der durch Grignard-Reaktion gebildeten 20-Methyl-20-carbinole A^{2,3} liefert dagegen Produktgemische.^{4,5} In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen entstehen hier wechselnde Mengen an Isopropenyl-(B)⁵ und Isopropyliden-Derivaten (C)^{2,3} bzw. Umlagerungsprodukte D vom Kägi-Miescher-Typ.^{6,7}

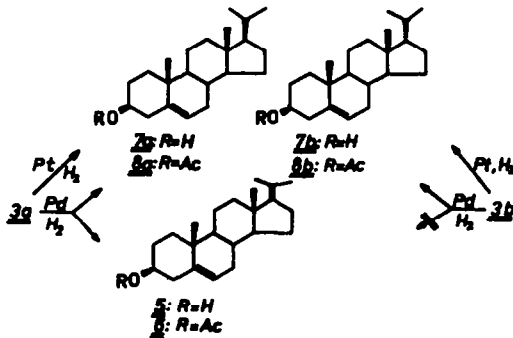


Pregnenolon (1a) ergab bei Equilibrierung mit äthanolischer Natronlauge die Epimeren 1a/1b im Verhältnis 3:1, wie aus Drehwert-Messungen⁸ des aus 1a/1b erhaltenen Gemisches der Acetate 2a/2b und dem ¹H-NMR-Spektrum (Integration der C18-Methylsignale bei $\delta = 0.64$ ppm für 2a und $\delta = 0.93$ ppm für 2b) ermittelt wurde. Die Wittig-Olefinierung wurde mit dem Epimeren-Gemisch 1a/1b sowie mit einheitlichem Pregnenolon (1a) ausgeführt; die Rohprodukte wurden zur

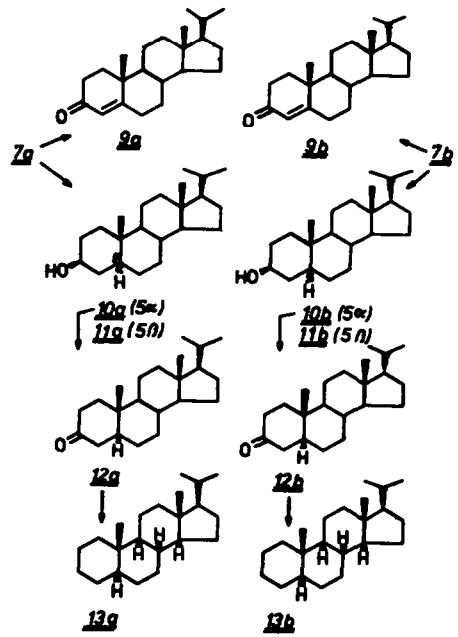
†Neue Anschrift: Fa. Dragoco, Forschungsabteilung, D-3450 Holzminden.

Produktgewinnung acetyliert. Aus 1a (17 β) wurde ausschliesslich 4aⁿ und aus 1a/1b (3:1) das Gemisch der 17-epimeren 20-Methylen-Derivate 4a/4b im gleichen Verhältnis erhalten. Eine C-17-Equilibrierung während der Olefinierungsreaktion ist daher auszuschliessen.

Bei der fraktionierten Kristallisation von 4a/4b wurde das 17 α -Isomere in der Mutterlauge angereichert und durch Argentations-Schichtchromatographie isoliert. Hierbei trat keine Doppelbindungsisomerisierung nach $\Delta^{17(20)}$ ein, wie der NMR-spektroskopische Vergleich mit der Referenzverbindung 5 zeigt. Esterverseifung von 4a und 4b ergab die Dienole 3aⁿ und 3b.



Scheme 4.



Scheme 5.

Die selektive katalytische Hydrierung der 17-Isopropenylgruppe in Steroiden wie 4a wird in der Literatur als problematisch beschrieben.^{4,9,10} Sie gelang bei den Epimeren 4a und 4b mit Adams-Katalysator in neutralem Medium (Ethanol/Ether) unter Normalbedingungen und lieferte jeweils die konfiguratv einheitlichen 17-Isopropenyl-Steroide 7aⁿ (17 β) und 7b (17 α), deren Esterverseifung die Alkohole 8aⁿ und 8b ergab. Anders verliefen Hydrierungsversuche bei Verwendung von Palladium/Aktivohle unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen. Während 4b auch hierbei quantitativ zu 7b hydriert werden konnte, unterliegt das 17 β -Isopropenyl-Steroid 3a hauptsächlich der Doppelbindungsisomerisierung nach 17(20). Aus 3a werden auf diese Weise die Steroide 5 und 7a im Verhältnis 3:1 erhalten und als Acetate 6 und 8a durch präparative Argentations-Chromatographie getrennt. Derartige Doppelbindungsisomerisierungen unter dem Einfluss von Palladium-Katalysatoren erfolgen durch Ablösung eines der Katalysatoroberfläche sterisch leicht zugänglichen allylständigen Wasserstoffs,¹¹ einer Voraussetzung die zwar bei 4a (17 α -H), nicht aber bei 4b gegeben ist. Hier ist das 17 β -H durch die C-13-Methylgruppe abgeschirmt. Die unterschiedlich verlaufenden Hydrierungsversuche mit den Stereoisomeren 4a und 4b geben ein chemisches Kriterium für die Konfiguration an C-17.

Oppenauer-Oxidation von 7a und 7b ergab die Δ^4 -Steroid-3-ketone 9aⁿ und 9b. Die katalytische Hydrierung der Δ^5 -Steroidalkohole 7a und 7b erfolgte mit Adams-Katalysator in Essig-Äthylacetat und lieferte Gemische der C-5-Epimeren 10aⁿ/11a bzw. 10b/11b, jeweils mit einem Anteil von 5–10% der 5 β -Epimeren, die

schichtchromatographisch abgetrennt wurden. Die Konfigurationszuordnung an C-5 ergibt sich aus der paramagnetischen Verschiebung des 19-Methyl-Signals um $\Delta\delta = 0.15$ – 0.17 ppm bei den 5 β -steroiden gegenüber den entsprechenden 5 α -Isomeren.¹² Durch Jones-Oxidation von 10a und 10b wurden die gesättigten Ketone 12aⁿ und 12b erhalten und aus diesen durch Huang-Mimlon-Reduktion die gesättigten 17-epimeren Kohlenwasserstoffe 13aⁿ und 13b.

Im Vergleich zu den bekannten 17 β -konfigurierten Produkten 1a–4a, 7a–13a sind für die 17 α -konfigurierten Epimeren 1b–4b, 7b–13b signifikante Unterschiede in den Schmelzpunkten (exp. Teil), im chromatographischen Verhalten (exp. Teil), in den Spektren, und im chemischen Verhalten festzustellen.

DISKUSSION DER SPEKTREN

¹H-NMR-Spektren. Bei den 17 α -konfigurierten Pregnan-Derivaten 1b–4b mit 17-Acetyl- bzw. 17-Isopropenyl-Gruppe bewirkt der Anisotropieeffekt der C=X-Gruppe (X=O, CH₂) gegenüber den entsprechenden 17 β -Isomeren 1a–4a eine Tieffeldverschiebung des 18-Methylsignals um $\Delta\delta = 0.27$ bis 0.29 ppm (Tabelle 1). Ein weiteres Konfigurationskriterium ergibt sich bei den 20-Methylen-Verbindungen 3a,b und 4a,b aus der Differenz der chemischen Verschiebungen für die olefinischen Protonen an C-22, die bei 17 β -Konfiguration 0.14 ppm, bei 17 α -Konfiguration aber 0.30 ppm beträgt.

In den 20-Methylpregnan-Derivaten 7a,b–13a,b sind 21- und 22-Methylgruppen des 17-Isopropenylsubstituenten magnetisch nichtäquivalent¹³ und ergeben daher jeweils zwei Dubletts, deren $\Delta\delta$ -Werte charakteristisch für die Konfiguration an C-17 sind (Tabelle 2). Bei allen 17 β -konfigurierten Produkten mit einer Δ^4 -, Δ^5 - oder 5 α -H-Partialstruktur beträgt $\Delta\delta = 0.09$ ppm (auch bei einer Meastemperatur von 45°C), bei den entsprechenden 17 α -Isomeren dagegen nur 0.02 – 0.03 ppm. Bemerkenswerterweise hat aber auch die Konfiguration an C-5 einen Einfluss auf diese chemische Verschiebungsdifferenz: bei den 5 β -Steroiden 11a und 11b vermindert sich der $\Delta\delta$ -

ⁿDie 17 β -konfigurierten Steroide 3a–4a, 7a–13a sind nach Schmelzpunkten und Drehwerten identisch mit bekannten, z.T. auf anderem Weg dargestellten Verbindungen (Literaturangaben im experimentellen Teil).

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (δ [ppm], CDCl_3 , TMS als innerer Standard) und Substituenten-Inkrementen [ppm] der 17-epimeren Acetyl- und Isopropenyl-Derivate 1a,b-4a,b und der Isopropyliden-Derivate 5, 6

	CH_3 -21	CH_3 -22	CH_2 -22	CH_3 -18	CH_3 -19	Inkrementen CH_3 -18 CH_3 -19	C-17-Substituenten
1a	2.13	-	-	0.65	1.02	- 0.08	β -Acetyl
1b	2.13	-	-	0.93	1.02	+ 0.20	α -Acetyl
2a	2.13	-	-	0.64	1.03	- 0.09	β -Acetyl
2b	2.13	-	-	0.93	1.02	+ 0.20	α -Acetyl
3a	1.76	-	4.70 4.84	0.59	1.02	- 0.14	β -Isopropenyl
3b	1.73	-	4.54 4.84	0.86	1.02	+ 0.13	α -Isopropenyl
4a	1.77	-	4.70 4.84	0.59	1.03	- 0.14	β -Isopropenyl
4b	1.73	-	4.54 4.84	0.86	1.03	+ 0.13	α -Isopropenyl
5	1.73	1.58 *	-	0.86	1.02	+ 0.13	Isopropyliden
6	1.73	1.58	-	0.86	1.03	+ 0.13	Isopropyliden

*) Zuordnung nach Lit. 14)

Tabelle 2. ¹H-NMR-Daten (δ(ppm), CDCl₃, TMS als innerer Standard) und Substituenten-Intensitäten (ppm) der 17-epimeren Isopropyl-Derivate 7a,b-13a,b

	CH ₃ -21, -22 (2d, J = 6.5 Hz)		Δδ (CH ₃ -21, -22)		Inkrement CH ₃ -18 CH ₃ -19		C-17-Substituenten
	CH ₃ -21, -22	CH ₃ -21, -22	CH ₃ -18	CH ₃ -19	CH ₃ -18	CH ₃ -19	
7a	0.84	0.93	0.09	1.01	0.67	-0.06	β-Isopropyl
7b	0.82	0.85	0.03	1.02	0.77	+0.04	α-Isopropyl
8a	0.84	0.93	0.09	1.02	0.67	-0.06	β-Isopropyl
8b	0.82	0.85	0.03	1.03	0.77	+0.05	α-Isopropyl
9a	0.85	0.94	0.09	1.19	0.72	-0.05	β-Isopropyl
9b	0.83	0.85	0.02	1.19	0.82	+0.04	α-Isopropyl
10a	0.84	0.93	0.09	0.81	0.65	-0.05	β-Isopropyl
10b	0.82	0.84	0.02	0.80	0.74	+0.04	α-Isopropyl
11a	0.84	0.91	0.07	0.96	0.64	-0.06	β-Isopropyl
11b	0.84	0.84	0	0.97	0.74	+0.04	α-Isopropyl
12a	0.84	0.93	0.09	1.01	0.68	-0.05	β-Isopropyl
12b	0.82	0.84	0.02	1.00	0.77	+0.04	α-Isopropyl
13a	0.83	0.92	0.09	0.78	0.64	-0.05	β-Isopropyl
13b	0.83	0.85	0.02	0.78	0.74	+0.05	α-Isopropyl

Wert gegenüber den 5 α -Produkten 10a und 10b jeweils 0.02 ppm; in 11b (5 β , 17 α) sind 21- und 22-Methylgruppen magnetisch äquivalent. Ein weiteres Konfigurationskriterium liefert erwartungsgemäss die anguläre 18-Methylgruppe, deren Resonanzsignal bei allen 17 α -Epimeren gegenüber den 17 β -Isopropyl-Derivaten um $\Delta\delta = 0.09$ –0.10 ppm Tieffeld-verschoben ist.

Die nach dem Verfahren von Zürcher¹² Jeweils als Differenz zwischen Messwert und berechnetem Bezugswert (Androstan-Derivat gleicher Substitution) ermittelten Inkremente (Tabelle 1 und 2) kennzeichnen die

Einführung von Acetyl-, Isopropenyl- oder Isopropylresten an C-17 eines Steroids, und zwar durch eine diamagnetische Verschiebung bei 17 β -Konfiguration bzw. eine paramagnetische bei 17 α -Konfiguration. Gegenüber der Acetyl- oder Isopropenylgruppe, die neben konformativen vor allem Anisotropie-Effekte auf die 18-CH₃-Protonen ausüben, liegen bei der Isopropylgruppe hauptsächlich "van der Waals'sche" Wechselwirkungen vor. Dementsprechend ist der Absolutwert der Inkremente für Acetyl- und Isopropenylgruppen deutlich grösser als bei der Isopropylgruppe.

Tabelle 3. ORD-Werte (Dioxan), λ ($[\phi] \times 10^{-3}$), und $\Delta[\phi]$ -Werte der 17-Epimeren 3a,b, 4a,b, 7a,b, 8a,b, 10a,b, 11a,b und 13a,b

	600	550	500	450	400	350	300	250	235	220 nm
<u>3a</u>	-0.19	-0.22	-0.28	-0.35	-0.47	-0.67	-1.02	-1.70	-1.81, M	-1.40
<u>3b</u>	-0.27	-0.32	-0.40	-0.53	-0.72	-1.04	-1.75	-3.71		
$\Delta[\phi]$	0.08	0.10	0.12	0.18	0.25	0.37	0.73	2.01		
<u>4a</u>	-0.22	-0.27	-0.34	-0.42	-0.55	-0.78	-1.23	-2.11	-2.58, M	-1.45
<u>4b</u>	-0.29	-0.35	-0.44	-0.60	-0.79	-1.18	-2.03	-4.44		
$\Delta[\phi]$	0.07	0.08	0.10	0.18	0.24	0.40	0.80	2.33		
<u>7a</u>	-0.19	-0.20	-0.28	-0.36	-0.48	-0.69	-1.15	-2.32		
<u>7b</u>	-0.29	-0.35	-0.45	-0.57	-0.76	-1.09	-1.72	-3.35		
$\Delta[\phi]$	0.10	0.15	0.17	0.21	0.28	0.40	0.57	1.03		
<u>8a</u>	-0.24	-0.27	-0.34	-0.45	-0.60	-0.88	-1.40	-2.89		
<u>8b</u>	-0.33	-0.39	-0.48	-0.62	-0.83	-1.18	-1.90	-3.85		
$\Delta[\phi]$	0.09	0.12	0.14	0.17	0.23	0.30	0.50	0.96		
<u>10a</u>	+0.01	+0.01	+0.02	+0.02	+0.03	+0.04	+0.06	+0.12		
<u>10b</u>	-0.05	-0.07	-0.10	-0.13	-0.18	-0.26	-0.40	-0.73		
$\Delta[\phi]$	0.06	0.08	0.12	0.15	0.21	0.30	0.46	0.85		
<u>11a</u>	+0.05	+0.06	+0.07	+0.08	+0.10	+0.12	+0.19	+0.29		
<u>11b</u>	-0.03	-0.04	-0.07	-0.08	-0.09	-0.15	-0.22	-0.53		
$\Delta[\phi]$	0.08	0.10	0.14	0.16	0.19	0.27	0.41	0.82		
<u>13a</u>	+0.05	+0.06	+0.07	+0.09	+0.12	+0.15	+0.24	+0.46		
<u>13b</u>	-0.06	-0.08	-0.09	-0.12	-0.15	-0.18	-0.28	-0.49		
$\Delta[\phi]$	0.11	0.14	0.16	0.21	0.27	0.33	0.52	0.95		

Die Eignung der 17-Isopropylgruppe zu spektroskopischen Modelluntersuchungen wird durch das für 17 β -Konfiguration ermittelte Inkrement (-0.05 ppm) belegt, das mit dem Wert für die Cholestan-Seitenkette (-0.05 ppm)¹² identische ist, sich jedoch vom 17 β -Ethylrest des Pregnans (-0.14 ppm)¹² erheblich unterscheidet. Aufgrund dieser Verhältnisse kann erwartet werden, dass die Werte der 17 α -konfigurierten 20-Methylpregnane auf Steroide mit längerer 20-Methyl-allyl Seitenkette an C-17 übertragen werden können. Es ist somit möglich, durch ¹H-NMR-Messung die relative Konfiguration von entsprechend C-17-alkylsubstituierten Steroiden zu bestimmen. Bei 17 β -Konfiguration ist das 18-CH₃-Signal um $\Delta\delta = +0.05$ ppm, hingegen bei 17 α -Konfiguration um $\Delta\delta = -0.05$ ppm gegenüber 5 α , 14 α -Androstan verschoben.

ORD-Spektren. Die hier beschriebenen 17-Isopropenyl-(3a,b, 4a,b), 17-Isopropyliden-(5, 6) und 17-Isopropyl-Steroide (7a,b, 8a,b, 10a,b, 11a,b, 13a,b) ergeben erwartungsgemäss Normalkurven (Tabelle 3). Hierbei und auch bei den Cotton-Effekt-Kurven der Steroid-3-ketone 9a,b und 11a,b (Werte in experimentellen Teil) zeigt sich jeweils für die 17 α -Epimeren eine stärker negative Grundrotation als bei den entsprechenden 17 β -konfigurierten Produkten. Die bei definierter Wellenlänge für ein Epimerenpaar bestimmten Differenzen der molaren Drehung ($\Delta[\phi]$) sind unter den Epimerenpaaren ähnlich gross (Tabelle 4); bei kürzeren Wellenlängen steigen diese Werte. Durch die $\Delta[\phi]$ -Werte ist ein Kriterium für die relative Konfiguration von 17 α -Pregnan-Derivaten gegeben.

Für den Konfigurationsbeweis neuartiger C-17-monoalkylierter 5 α , 14 α -Androstan-Derivate sind als Bezugsubstanzen von allem die Kohlenwasserstoffe 13a, b geeignet. Das 17 α -konfigurierte Produkt 13b weist eine linksdrehende, das 17 β -Epimere 13a eine rechtsdrehende ORD-Kurve auf, wobei die Absolutwerte der molaren Drehungen nahezu gleich gross sind (Abb 1). Dieser Befund kann auf weitere 17 α -konfigurierte Steroid-Kohlenwasserstoffe mit 5 α ,14 α -Androstan-Grundgerüst und längerer Seitenkette übertragen werden. Zu erwar-

ten sind ebenfalls linksdrehende PRD-Kurven mit ähnlichen Absolutwerten der molaren Drehungen, wie sie die rechtsdrehenden¹⁵ 17 β -Epimeren aufweisen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kofler-Heizblock-Mikroskop.—IR-Spektren: Perkin-Elmer 521.—¹H-NMR-Spektren (CHCl₃, TMS als interner Standard): Bruker HPX-90.—Massenspektren (MS): CH-4 (Atlas, Bremen) bzw. MS-9 (AEI, Manchester), gemessen bei 70 eV.—Optische Rotationsdispersionspektren (ORD) und spez. Drehwerte ($[\alpha]_D$): Cary-Recording-Spectropolarimeter 60 (Applied Physics, Monrovia, USA).—Circulardichroismus-Spektren (CD): Dichrographe II (Jouan, Paris).—Elementaranalysen: Mikroanalyt. Laboratorium I. Beetz, Kronach.—Präparative Schicht chromatographie (präp. SC) und Argentations chromatographie nach Bedgn.¹⁴

C-17-Epimerisierung von Pregnenolon (1a)

20.0 g 1a wurden in 600 ml 1-proz. äthanolischer Natronlauge 1 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren l. Vak. von ca. 300 ml Ethanol wurde mit 1.5 l Wasser versetzt, wobei ein weisser Niederschlag ausfiel. Filtration, Aufnahme in 200 ml Chloroform, Abdestillieren des Chloroforms (zugleich Entfernung restlichen Wassers) und 3 h Trocknen bei 50°C erbrachten 17.2 g (97%) 1a + 1b als weisse, kristalline Masse.—Aus 1.0 g 1a + 1b wurden durch Acetylierung (Acetanhydrid in Pyridin, 1 h Siedetemp.) 1.08 g (96%) 2a + 2b erhalten.

17 α -Pregn-en-3 β -ol-20-on-acetat (2b) + 2a. $[\alpha]_D = -18.6^\circ$ (C = 1.03 in CHCl₃), d.h. 26% 2b + 74% 2a (2a: $[\alpha]_D = +18^\circ$, 2b: $[\alpha]_D = -120^\circ$).

Wittig-Olefinierung von 1a, 1b

In einer Stickstoff-Atmosphäre wurden einer Suspension von 53.6 g (0.15 mol) Triphenylmethyl-phosphoniumbromid in 500 ml abs. Ether unter Rühren 100 ml einer ca. 20-proz. Lösung von n-Butyllithium (ca. 0.2 mol) in n-Hexan zugefügt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. war eine klare, orangefarbene Lösung entstanden, zu der die Lösung von 15.8 g (50 mmol) 1a (Ansatz A) bzw. 1a + 1b (Ansatz B) in 250 ml abs. Tetrahydrofuran innerhalb von 15 min. zugegossen wurde; hierbei bildete sich ein weisser Niederschlag. Die Reaktionsmischung wurde 8 h bei Siedetemp. gerührt und nach Abkühlung auf ca. 300 g Eis gegossen. Aufarbeitung (Extraktion mit Ether) ergab jeweils ca. 43 g Rohprodukt als braunes Öl, das in 150 ml Pyridin gelöst, mit 14.2 ml (0.15 mol) dest. Acetanhydrid versetzt und 1 h unter Rückfluss gekocht wurde. Nach Abkühlung schüttelte man 5 min. mit 500 ml Wasser und 400 ml Ether und erhielt nach Aufarbeitung 44 g Rohprodukt (braunes Öl), das einer Säulenchromatographie (Säulendurchmesser 4 cm) an 400 g neutralem Aluminiumoxid (Aktivität I) unterzogen wurde: Elution 1 (1.2 l Petrolether): 2.5 g farbloses Öl (Kohlenwasserstoffe); Elution 2 (1.5 l CHCl₃): 15 g gelbes Öl (4a bzw. 4a + 4b mit jeweils ca. 20% Triphenyl-phosphinoxid); Elution 3 (0.2 l Tetrahydrofuran-CHCl₃ 1:1): 4 g gelbes Öl (4a bzw. 4a + 4b) und jeweils ca. 60% Triphenylphosphinoxid.

20-Methylen-pregn-5 α -3 β -ol-acetat (4a). Aus Ansatz A wurden durch mehrfaches Kristallisieren (Ethanol-Ether, 5:1) der Elutionen 2 + 3 sowie durch präp. SC der Mutterlauge (0.5 g pro Platte, Cyclohexan-Benzol 5:1, 2x) 12.7 g (71%) 4a als farblose prismatische Blättchen vom Schmp. 129–131°C (128.5–129°C) erhalten. IR (KBr): 1730 (C=O), 1650, 895 cm⁻¹ (C=CH₂). MS: m/e (%) = 356 (0.5, M⁺), 296 (100), 281 (25). $[\alpha]_D = -73.3^\circ$ (c = 1.05, CHCl₃), (-72°, CHCl₃).⁹

20-Methylen-17 α -pregn-5-en- β -ol-acetat (4b). Aus Ansatz B wurden durch Kristallisieren der Elutionen 2 + 3 aus 200 ml Ethanol 6.2 g 4a erhalten. Argentations-SC (0.5 g pro Platte; Cyclohexan-Benzol, 3:1, 2x) der Mutterlauge ergab 4.2 g 4a + 4b (4:1, polare Zone) und 2.5 g 4b (unpolare Zone), das durch Kristallisieren aus Ethanol in Form glänzender Blättchen vom Schmp. 134–136°C erhalten wurde. IR (KBr): 1730 (C=O), 1650, 890 cm⁻¹ (C=CH₂). MS: m/e (%) = 356 (0.3 M⁺), 296 (100), 281 (19). $[\alpha]_D = -99.0^\circ$ (c = 1.03, CHCl₃), C₂₈H₄₆O₂ (356.5) Ber. C, 80.83; H, 10.18. Gef. C, 80.79; H, 10.13.

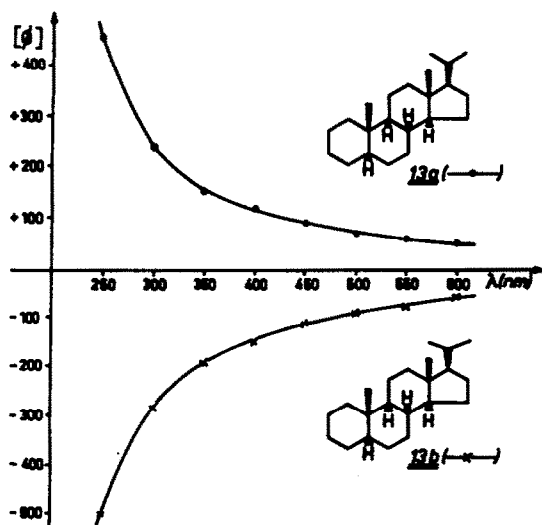


Abb. 1. ORD-Spektren ($[\phi]$, Diopt.) der Kohlenwasserstoffe 13a, b.

Durch Verseifung (1-proz. Ethanol, NaOH, 30 min. Rückfluss) wurden aus 4a und 4b erhalten:

20-Methyl-pregna-5-en-3 β -ol(3a). Schmp. 132–133°C, Blättchen, aus Ethanol (133.3–134°C).⁹ IR (CCl₄): 3250 (OH), 1645, 893 cm⁻¹ (C=CH₂). MS: *m/e* (%) = 314 (100, M⁺), 299 (16), 296 (7), 281 (28). [α]_D = -66.6° (c = 1.37, CHCl₃), (-66.4°).⁹

20-Methylen-17 α -pregna-5-en-3 β -ol(3b). Schmp. 154–158°C, Nadeln, aus Ethanol. IR (CCl₄): 3050 (O-H), 1648, 890 cm⁻¹ (C=CH₂). MS: *m/e* (%) = 314 (M⁺). [α]_D = -85° (c = 0.81, CHCl₃).

Selektive Hydrierung der 20(22)-Doppelbindung von 4a, 4b

Die Lösung von 13.2 g 4a bzw. 2.0 g 4b in 500 ml (100 ml) abs. Ethanol wurden mit 0.3 g (0.1 g) Platin(IV)-oxid versetzt und unter Normalbedingungen hydriert bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (ca. 2 H). Aufarbeiten der Hydrierlösungen lieferte als Produkte 8a, 8b, die nach DC und ¹H-NMR-Spektren einheitlich waren und aus Ethanol kristallisiert wurden.

20-Methyl-pregna-5-en-3 β -ol-acetat(8a). 13.1 g (99%) vom Schmp. 127°C als glänzende Blättchen (125.5–127°C).¹⁰ IR (KBr): 1730 cm⁻¹ (C=O). MS: *m/e* (%) = 358 (0.2, M⁺), 298 (100), 283 (25), 255 (15). [α]_D = -70.7° (c = 1.02, CHCl₃), (-70, 6°).¹⁰

20-Methyl-17 α -pregna-5-en-3 β -ol-acetat(8b). 1.9 g (95%) vom Schmp. 111–113°C als Blättchen. IR (CCl₄): 1730 cm⁻¹ (C=O). MS: *m/e* (%) = 358 (0.1, M⁺), 298 (100), 283 (15), 255 (7). [α]_D = -97.5° (c = 1.03, CHCl₃). C₂₂H₃₆O₂ (358.5) Ber.: C, 80.39; H, 10.68; Gef.: C, 80.44; H, 10.73.

Verseifung von 8a und ergab 7a und 7b.

20-Methyl-pregna-5-en-3 β -ol(7a): Schmp. 139°C, breite Nadeln aus Ethanol, ab 120°C Sublimation (138.9–139.8°C).¹⁰ IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (O-H). MS: *m/e* (%) = 316 (100, M⁺), 301 (24), 298 (30), 283 (27), 273 (11), 255 (10). [α]_D = -68.5° (c = 1.11, CHCl₃), (-69.1°).¹⁰

20-Methyl-17 α -pregna-5-en-3 β -ol(7b): Schmp. 138–142°C, Nadeln aus Ethanol. IR (CCl₄): 3620 cm⁻¹ (O-H). MS: *m/e* (%) = 316 (100, M⁺), 301 (10), 298 (33), 283 (24), 273 (8), 255 (12). [α]_D = -97.8° (c = 0.42, CHCl₃). C₂₂H₃₆O₂ (316.5) Ber.: C, 83.48; H, 11.47. Gef.: C, 83.41; H, 11.52%.

20(22)→17(20)-Doppelbindungsisomerisierung

Die Lösung von 2.0 g (6.35 mmol) 3a in 150 ml Ethanol und 100 ml Ether wurde mit 200 mg pulv. Palladium-Aktivkohle (10%) in einer Wasserstoff-Atmosphäre 20 min. unter Normalbedingungen geschüttelt. Das nach Entfernen des Wasserstoffs und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleibende Gemisch wurde acetyliert (1 ml Acetanhydrid, 30 ml Pyridin, 1 h Rückfluss) und durch Argentions-Schichtchromatographie aufgetrennt. (0.5 g pro Platte; n-Hexan/Benzol, 2:1, 2x): Zone 1, 590 mg (26 Gew. %) 8a; Zone 2, 1.66 g (74 Gew. %) 6.

20-Methyl-pregna-5,17-dien-3 β -ol-acetat(6): Schmp. 141–143°C, Blättchen aus Ethanol (139–141°C).³ IR (KBr): 1730 cm⁻¹ (Acetat). MS: *m/e* (%) = 356 (5, M⁺), 296 (100), 281 (48), 253 (14). [α]_D = -57.1° (c = 1.01, CHCl₃). ORD (Dioxan), λ ($[\phi]$): 590 (-207), 450 (-424), 350 (-895), 250 (-4250), 225 (-12000). C₂₂H₃₄O₂ (356.6) Ber.: C, 80.85; H, 10.18. Gef.: C, 80.78; H, 10.09%.

20-Methyl-pregna-5,17-dien-3 β -ol(5). (Aus 6 durch Verseifung). Schmp. 122–125°C (72°C).³ IR (CCl₄): 3450 cm⁻¹ (O-H). MS: *m/e* (%) = 314 (100, M⁺), 299 (86), 281 (34), 271 (31). [α]_D = -70.2° (1.06, Dioxan). ORD (Dioxan), λ ($[\phi]$): 590 (-232), 450 (-442), 350 (-938), 250 (-4300), 228 (-9000). C₂₂H₃₄O (314.5) Ber.: C, 84.01; H, 10.90. Gef.: C, 83.93; H, 10.86%.

Oppenauer-Oxidation von 7a, 7b

Die Lösungen von 8.0 g (25.3 mmol) 7a, bzw. 1.3 g (4.1 mmol) 7b in 100 ml (20 ml) dest. Aceton wurden mit einer Lösung von 12.5 g (51 mmol), bzw. 2.0 g (8.2 mmol) Aluminium-*tert*-butylat in 300 ml (50 ml) abs. Benzol versetzt und 10 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel i. Vak. nahm man mit 200 ml (40 ml) Wasser auf, extrahierte mit Ether und arbeitete wie üblich auf.

20-Methyl-pregna-4-en-3-on(9a). Kristallisation des Rohproduktes (7.5 g) aus Methanol ergab 3.8 g 9a und präp. SC(Cyclohexan-Ethylacetat, 4:1, 2x) ser Mutterlage weitere 3.1 g, insgesamt 6.9 g (87%) 9a; Schmp. 144–147°C, Nadeln aus methanol,

(143–144°C).⁹ IR (KBr): 1670, 1620 cm⁻¹ (α,β -unges. Keton). MS: *m/e* (%) = 314 (100, M⁺), 299 (8), 272 (32), 271 (7), 257 (6), 229 (44), 191 (35), 124 (81). [α]_D = +113.5° (c = 1.02, CHCl₃) (+113°).⁹ ORD (Dioxan), λ ($[\phi]$ × 10⁻³): 590 (+0.28), 450 (+0.47), 415 (+0.51, M), 400 (+0.48), 375 (0), 365 (0.53, M), 360 (-0.41, m), 352 (-0.82, M), 347 (0), 338 (+1.05, S), 323 (+3.96, S), 315 (+5.50, S), 250 (+21.80, M), 225 (+6.20). CD (Dioxan), λ ($[\theta]$ × 10⁻³): 375 (0), 370 (-0.21), 357.5 (-1.17, s), 344 (-3.44, M), 339 (-3.09, m), 331 (-4.54, M), 323 (-3.46, m), 318.5 (-3.69, M), 307.5 (-2.15, S), 295 (-0.81), 265 (0), 250 (+8.20), 235 (+23.50).

20-Methyl-17 α -pregna-4-en-3-on(9b). Aus dem Rohprodukt (1.3 g) wurden durch präp. sc (Cyclohexan-Essigester, 3:1, 1x) 1.06 g (82%) 9b isoliert, das aus Methanol in Form von Prismen anakristallisierte; Schmp. 82–83°C. IR (CCl₄): 1683, 1620 (α,β -unges. Keton). MS: *m/e* (%) = 314 (100, M⁺), 299 (8), 272 (22), 271 (8), 257 (6), 229 (27), 191 (16), 124 (33). [α]_D = +51.4° (c = 0.36, CHCl₃). ORD (Dioxan), λ ($[\phi]$ × 10⁻³): 500 (+0.10), 450 (0.20, M), 400 (+0.12), 389 (0), 364 (-0.99, M), 357 (-0.89, m), 351 (-1.28, M), 344 (0), 337 (+0.55, S), 325 (+3.24, S), 310 (+5.29, S), 300 (+5.96, S), 250 (+20.10, M), 225 (+3.80). CD (Dioxan), λ ($[\theta]$ × 10⁻³): 375 (0), 370 (-0.28), 360 (-1.20, S), 345 (-3.61, M), 340 (-3.24, m), 332 (-4.77, M), 325 (-3.59, m), 319.5 (-3.87, M), 310 (-2.33, S), 295 (-0.80), 263 (0), 250 (+9.00), 235 (+24.00), 210 (+36.00). C₂₂H₃₄O (314.5) Ber.: C, 84.01; H, 10.90. Gef.: C, 83.96; H, 10.89%.

Hydrierung von 7a, 7b

Die Lösungen von 7.0 g 7a bzw. 600 mg 7b in 200 ml (30 ml) Eisessig und 200 ml (30 ml) Ethylacetat wurden mit 150 mg (50 mg) Platin(IV)oxid versetzt und in einer Wasserstoff-Atmosphäre unter Normalbedingungen 2 h geschüttelt. Nach Aufarbeiten der Hydrierlösungen verblieben 7 g 10a + 11a (Ansatz A) bzw. 0.6 g 10b + 11b (Ansatz B), die jeweils durch Kristallisation und präp. SC der Mutterlagen getrennt wurden.

20-Methyl-5 α -pregna-3 β -ol(10a). Ansatz A ergab bei Kristallisation aus Methanol 4.1 g 10a als Nadelbüschel vom Schmp. 144–147°C, ab 130°C Sublimation (145–146°C).¹¹ IR (KBr): 3250 cm⁻¹ (O-H). MS: *m/e* (%) = 318 (100, M⁺), 303 (18), 285 (7), 233 (42), 234 (44), 215 (28). [α]_D = +9.4° (c = 1.02, CHCl₃), (+9.3°).⁹ ORD (Dioxan), λ ($[\phi]$): 590 (+2), 450 (+28), 350 (+37), 250 (+120), 225 (+150).

20-Methyl-5 β -pregna-3 β -ol(11a). Präp. SC (0.5 g pro Platte; Cyclohexan-Ethylacetat, 2:1; × 2) der Mutterlage von Ansatz A ergab aus der unpolaren Zone 0.3 g (5%) 11a und aus der polaren Zone 2.2 g (Gesamtansatzbeute 90%) 10a. Nach Kristallisation aus Ethanol bildete 11a Blättchen vom Schmp. 177–180°C, ab 150°C Sublimation, Nadeln. IR (KBr): 3280 cm⁻¹ (O-H). MS: *m/e* (%) = 318 (100, M⁺), 303 (44), 300 (59), 285 (26). [α]_D = +14° (c = 0.11, Dioxan). ORD (Dioxan), λ ($[\phi]$): 590 (+48), 450 (+82), 350 (+98), 250 (+250).

20-Methyl-5 $\alpha,17\alpha$ -pregna-2 β -ol(10b). Ansatz B lieferte bei Kristallisation aus Ethanol 0.4 g 10b als Nadeln vom Schmp. 149–151.5°C, ab 120°C Sublimation. IR (KBr): 3250 cm⁻¹ (O-H). MS: *m/e* (%) = 318 (100, M⁺), 303 (18), 285 (8), 261 (2), 257 (2), 248 (12), 234 (49), 233 (49), 215 (31). [α]_D = -31.3° (c = 1.02, CHCl₃). ORD (Dioxan), λ ($[\phi]$): 590 (-48), 450 (-126), 350 (-260), 250 (-730), 220 (-1200). C₂₂H₃₄O (318.5) Ber.: C, 82.95; H, 12.03. Gef.: C, 83.01; H, 12.08%.

20-Methyl-5 $\beta,17\alpha$ -pregna-3 β -ol(11b). Durch präp. SC(Cyclohexan-Ethylacetat, 2:1, 2x) der Mutterlage von Ansatz B wurden aus der unpolaren Zone 30 mg (5%) 11b und aus der polaren Zone 100 mg (Gesamtansatzbeute 85%) 10b erhalten. Nach Kristallisation aus Ethanol lag 11b in Form von Nadeln vom Schmp. 117–121°C vor. IR (CCl₄): 3500 cm⁻¹ (O-H). [α]_D = -11.7° (c = 0.13, Dioxan). ORD (Dioxan), λ ($[\phi]$): 590 (-30), 450 (-55), 350 (-118), 250 (-450).

Oxidation von 10a, 10b

Zu den Lösungen von 3.0 g 10a, bzw. 300 mg 10b in 700 ml (100 ml) dest. Aceton wurden bei Raumtemp. unter Rühren 6 ml (0.6 ml) Oxidationslösung (22 g Chromsäureanhydrid in 66 ml Wasser und 14 ml konz. Schwefelsäure) während 5 min. zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 min. bei Raumtemp. gerührt und mit 10 ml (1 ml) propanol-2 versetzt. Nach

Zugabe von 50 ml (10 ml) ges. Natriumhydrogencarbonatlösung wurde i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand nahm man mit 150 ml (50 ml) Wasser auf und extrahierte mit Chloroform. Nach Filtration der organischen Phasen über Kieselsigel ($\phi = 2$ cm; $h = 15$, bzw. 5 cm) und Einengen i. Vak. verblieben die Ketone 12a bzw. 12b als hellgelbe, erstarrende Öle.

20-Methyl-5 α -pregnan-3-on(12a). 2.6 g (87%), Schmp. 144–147°C. Längliche Blättchen aus Ethanol. (144–145°C).⁹ IR (KBr): 1710 cm^{-1} (C=O). MS: m/e (%) = 316 (100, M⁺), 301 (14), 246 (12), 233 (13), 232 (64), 231 (82), 217 (18). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.4^{\circ}$ ($c = 1.01$, CHCl_3 , $+30.2^{\circ}$).⁹ ORD (Dioxan), λ ($[\phi] \times 10^{-3}$): 600 (+0.08), 450 (+0.18), 350 (+0.74) 315 (+2.57, M), 305 (+1.81), 296 (0), 290 (-1.03), 274 (-2.60, M), 240 (-1.66). CD (Dioxan), λ ($[\theta] \times 10^{-3}$): 330 (0), 320 (+0.58), 302.5 (+3.43, S), 295 (+3.71, M), 260 (+0.42), 225 (0).

20-Methyl-5 α , 17 α -pregnan-3-on(12b). 255 mg (85%), Schmp. 99–100°C, Blättchen aus Ethanol. IR (KBr): 1705 cm^{-1} (C=O). MS: m/e (%) = 316 (100, M⁺), 301 (15), 246 (13), 232 (71), 231 (84), 217 (21). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.8^{\circ}$ ($c = 1.01$, CHCl_3). ORD (Dioxan), λ ($[\phi] \times 10^{-3}$): 590 (-0.04), 450 (-0.03), 410 (0), 350 (+0.29), 316 (+1.88, M), 305 (+1.07), 298 (0), 290 (-1.62), 270 (-3.26, M), 240 (-1.10). CD (Dioxan), λ ($[\theta] \times 10^{-3}$): 342 (0), 320 (+0.53), 302.5 (+3.23, S), 295 (+3.51, M), 260 (+0.44), 230 (0). $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}$ (316.5) Ber.: C, 83.48; H, 11.47. Gef.: C, 83.45; H, 11.40%.

Huang-Minlon-Reduktion von 12c, 12b

Die Lösungen von 2 g (0.2 g) Natriumhydroxid in 300 ml (30 ml) Diethylenglykol wurden mit 1.7 g 12a bzw. 150 mg 12b und 10 ml (1 ml) 85%-proz. Hydrazinhydratlösung versetzt. Unter Röhren wurden die Reaktionsmischungen 1 h unter Rückfluss und nach Abdestillieren niedrigsiedender Anteile 3 h bei 210°C gekocht. Nach Abkühlen wurde mit 11 (0.11) Wasser vermischt, mit 10%-proz. Schwefelsäure neutralisiert und mit Petrolether extrahiert. Nach Aufarbeitung lagen die Rohprodukte als hellgelbe Öle vor.

20-Methyl-5 α -pregnan(13a). Säulenchromatographie ($\phi = 3$ cm) von 1.5 g Rohprodukt an 100 g Aluminiumoxid(I), Elution mit 800 ml Petrolether, Ergab 1.2 g (74%) (13a; Schmp. 110–112°C, glänzende Blättchen aus Aceton (111–112°C).⁹ MS: m/e (%) = 302 (100, M⁺), 287 (45), 259 (1), 232 (22), 218 (76), 217 (94). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 8.2^{\circ}$ ($c = 1.01$, CHCl_3), (+8.90).⁹

20-Methyl-5 α , 17 α -pregnan(13b). Säulenchromatographie ($\phi = 1$ cm) von 120 mg Rohprodukt an 20 g Aluminiumoxid(I), Elution mit 100 ml Petrolether, ergab 90 mg (63%) 13b; Schmp. 76–80°C, Nadeln aus Aceton. MS: m/e (%) = 302 (100, M⁺), 287 (42), 259 (2), 244 (4), 232 (29), 218 (63), 217 (72). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23^{\circ}$ ($c = 0.91$, Dioxan). $\text{C}_{22}\text{H}_{36}$ (302.5) Ber.: C, 87.34; H, 12.66. Gef.: C, 87.35; H, 12.70%.

Danksagungen—Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. H. Inhoffen danke ich für Förderung und Herrn Prof. Dr. H. Wolf für wohlwollende Unterstützung der Arbeit. Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Herrn Dr. R. Kutschan, für ORD-Spektren Herrn Dr. M. Kolleck und für massenspektrometrische Untersuchungen Herrn Dr. H. M. Schiebel.

LITERATUR

- ¹M. B. Rubin, *Steroids* 561 (1963).
- ²A. Buteandit und H. Cobler, *Z. Physiol. Chem.* 234, 218 (1935).
- ³R. E. Marker, H. M. Crooks Jr., E. H. Jones und A. C. Shabica, *J. Am. Chem. Soc.* 64, 1276 (1942).
- ⁴G. Habermehl und H. H. Ott, *Liebigs Ann. Chem.* 2331 (1975).
- ⁵B. Koechlin und T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 27, 549 (1944).
- ⁶F. Kohen, R. A. Mallory und I. Scheer, *J. Org. Chem.* 36, 716 (1970).
- ⁷M. Uskoković, M. Gut und R. I. Dorfman, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 3668 (1960).
- ⁸A. Buteandit und G. Fleischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 70, 96 (1937).
- ⁹J. P. Duza und W. Bergmann, *J. Org. Chem.* 25, 79 (1960).
- ¹⁰R. T. Blickenstaff, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 3673 (1960).
- ¹¹J. B. Bream, D. C. Eaton und H. B. Heabest, *J. Chem. Soc.* 1974 (1957).
- ¹²R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* 46, 2054 (1963).
- ¹³M. L. Martin und G. L. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, 2117 (1966); H. Kessler, *Tetrahedron* 24, 1857 (1968).
- ¹⁴Y. Letourneux, M. Mee Lee Lo, N. K. Chaudhuri und M. Gut, *J. Org. Chem.* 40, 516 (1974).
- ¹⁵P. M. Jones und W. Klyne, *J. Chem. Soc.* 871 (1960).
- ¹⁶E.-F. Brunke und H. Wolf, *Tetrahedron* 34, 707 (1978).