

Umwandlung von (20*S*)-20-(Hydroxymethyl)pregna-1,4-dien-3-on in (20*S*)-20-(*p*-Toluolsulfonyloxymethyl)pregna-1,5-dien-3 β -ol und -3 α -ol: Zwischenprodukte für Vitamin D-Derivate

S. Wittmann, R. Krieg, R. Prousa und B. Schönecker

Jena, Institut für Organische und Makromolekulare Chemie der Friedrich-Schiller-Universität

P. Droscher

Jena, Jenapharm GmbH

Eingegangen am 7. September bzw. 13. November 1995

Transformation of (20*S*)-20-(Hydroxymethyl)pregna-1,4-dien-3-one into (20*S*)-20-(*p*-Toluene-sulfonyloxymethyl)pregna-1,5-dien-3 β -ol and -3 α -ol: Intermediates of Vitamin D Derivatives

Abstract. Efficient three-step approaches to the two 3-epimeric 22-tosylated 1,5-diene-3,22-diols **6** and **7** starting with (20*S*)-20-(hydroxymethyl)pregna-1,4-dien-3-one (**1**) were developed and optimized. Isomerization of **1** to the 1,5-dien-3-one **3** and subsequent tosylation furnished the deconjugated 3-ketone **4**. The 3 β -alcohol **6** was available from **4** by means

of *in situ* generated calcium borohydride. Treatment of **4** with lithium triisiamylborohydride (LS-Selectride) afforded the highest yield of the hitherto unknown 3 α -epimer **7**. Following the optimized synthesis, **6** and **7** were obtained from **1** in 60 % and 50 % overall yield, respectively.

Vitamin D-Metabolite und entsprechende Analoga besitzen neben der calcämischen Wirkung auch zellproliferationshemmende, zelldifferenzierende und immunomodulierende Wirkungen, so daß effektivere Synthesen derartiger Verbindungen von erheblichem Interesse sind.

Das durch mikrobiellen Sterolabbau gut zugängliche (20*S*)-20-(Hydroxymethyl)pregna-1,4-dien-3-on (**1**) [1] besitzt mit den Funktionalitäten an den Ringen A und B günstige Strukturelemente für die Synthese von Vitamin-D-Derivaten über die entsprechenden Provitamine.

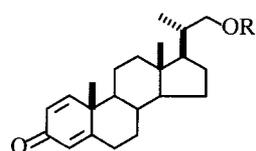
Wir berichten hier über die Synthese der Zwischenprodukte **6** und **7**, die sich über mehrere Stufen in die entsprechenden 1,2-Epoxy-provitamine überführen lassen.

Die erste Stufe, die Dekonjugation des 3-Oxo-1,4-diens **1** zum 3-Oxo-1,5-dien **3**, erfolgte wie bereits beschrieben [2] mit Kalium-*tert*-butanolat in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur. Die leichte Rückisomerisierung zum thermodynamisch begünstigten 3-Oxo-1,4-dien **1** bedingte, daß auch bei sorgfältiger Protonierung nach 45 min bis zu 5 % **1** im Rohprodukt enthalten waren (Nachweis über ¹H-NMR). Bei längeren Re-

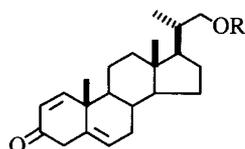
aktionszeiten, beispielsweise wie in [2] beschrieben 4 h, erhöhte sich dieser Anteil. Das empfindliche Rohprodukt wurde direkt weiterverarbeitet.

Die für einen späteren Seitenkettenaufbau mit Metallorganoreagenzien notwendige nucleofuge Abgangsgruppe in Position 22 wurde durch Tosylierung der primären Alkoholgruppe mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin bei 0 °C erzeugt. Das so erhaltene 22-Tosylat **4** erwies sich gegenüber Säurespuren als sehr empfindlich (Isomerisierung zum 3-Oxo-1,4-dien **2**), so daß statt der Umkristallisation, bei der stets sehr schnell Isomerisierung auftrat, die Säulenchromatographie zur Reinigung herangezogen wurde. Im Ergebnis unserer Optimierung konnten, bezogen auf **1**, 76 % reines Tosylat **4** erhalten werden.

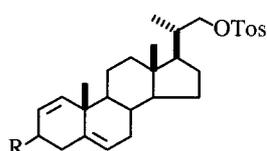
Als unpolares Nebenprodukt wurde bei der Säulenchromatographie des Rohproduktes **4** stets mit bis zu 5% Anteil der 22-(Methylthiomethyl)ether **5** isoliert. Die Bildung von **5** erfolgte dabei möglicherweise bei Tosylierung von **3** in Gegenwart von Dimethylsulfoxid, das im eingesetzten Rohprodukt **3** noch enthalten und schwer entfernbar war. Der Mechanismus könnte dem einer von der Swern-Oxidation her bekannten Nebenreaktion entsprechen [3].



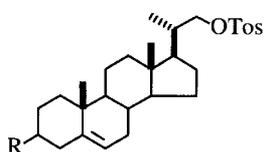
1 R = H
2 R = Tos



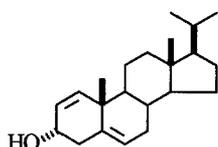
3 R = H
4 R = Tos
5 R = CH₂SCH₃



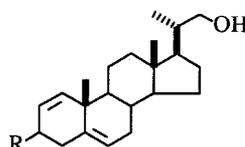
6 R = 3β-OH
7 R = 3α-OH



8 R = 3β-OH
9 R = 3α-OH



10



11 R = 3β-OH
12 R = 3α-OH

Die nächste Stufe, die stereoselektive Reduktion der 3-Oxo-Gruppe, mußte unter Erhalt der 22-Tosyloxygruppe und der 1-Doppelbindung verlaufen. Die Reduktion zum 3β-Alkohol **6** wurde mit *in situ* hergestelltem Calciumborhydrid in Ethanol unterhalb Raumtemperatur vorgenommen. Das stereoselektiv von der 3α-Seite unter Ausbildung einer 3β-Hydroxy-Gruppe angreifende Reagens führt aufgrund seiner geringen Basizität kaum zur Rückbildung des 3-Oxo-1,4-dien-Systems und nur in sehr geringem Maße zur 1,4-Addition unter Entfernung der 1-Doppelbindung [4]. Es zeigte sich, daß auch die Tosyloxygruppe gegenüber dem Reagens stabil blieb, so daß nach vorsichtiger Umkristallisation aus Methanol etwa 80% der gewünschten Verbindung **6** erhalten wurden.

Schwieriger gestaltete sich naturgemäß die Reduktion zur 3α-Hydroxy-Gruppe, da hierbei der Reagensangriff von der stärker gehinderten β-Seite erfolgen mußte.

Eine Sonderstellung unter den Borhydriden nehmen die Selectride ein, die Carbonylgruppen vorwiegend zu axialen Alkoholen reduzieren. Da man die 3α-Hydroxy-Gruppe in **7** als pseudoaxial betrachten kann, erschien die Verwendung dieser Reduktionsmittel zur Lösung des Problems erfolgversprechend. Aber auch andere Reduktionsmittel wurden auf ihre Eignung für die stereoselektive Reduktion untersucht, siehe Tab.1.

Während mit L-Selectride® (Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid) für gesättigte 5α-3-Ketone nach Literaturangaben ausschließlich 3α-Hydroxyverbindungen erhalten werden [5], erhielten wir bei der analogen Reduktion des 3-Oxo-1,5-diens **4** zwar die 3α-Hydroxyverbindung **7** als Hauptprodukt, ein beträchtlicher Anteil an dem 3β-Alkohol **6** war jedoch nachweisbar. Weder durch Veränderung der Reaktionstemperatur noch durch Wechsel des Lösungsmittels (Toluol, Pyri-

din) konnte eine Verbesserung erreicht werden. Eine Absenkung des gebildeten Anteils an pseudoaxialem 3α-Alkohol auf 25–30% ist bereits bei der Reduktion von 3-Oxo-4-en-Steroiden festgestellt worden [6].

Die ¹H-NMR-Untersuchung des Produktgemisches führte jedoch zu dem Schluß, daß noch weitere Nebenprodukte entstanden sein mußten. Durch kombinierte flash- und dünnschichtchromatographische Trennung konnten vier weitere Nebenprodukte isoliert und identifiziert werden: dies waren die durch Rückisomerisierung der 5-Doppelbindung entstandene 3-Oxo-1,4-dien-Verbindung **2** (ca. 4%), die auf eine primäre 1,4-Addition zurückzuführenden 3-epimeren 5-En-Alkohole **8** (ca. 2%) bzw. **9** (ca. 1%) sowie die aufgrund einer reduktiven Eliminierung der Tosyloxy-Funktion entstandene Verbindung **10** (ca. 1%).

Infolge der schweren Abtrennbarkeit der Nebenprodukte wurde **7** bei dieser Reduktionsvariante in einer Ausbeute von nur 55% rein erhalten.

Daß nicht nur Veränderungen am A-Ring, sondern auch Ferneffekte der Seitenkette verantwortlich für die Veränderung der Stereoselektivität sein können, zeigte die zu Vergleichszwecken durchgeführte Reduktion der A-Ring-analogen Verbindung **3** ohne Tosyloxy-Funktion mit L-Selectride. Hierbei wurden zwar auch beide 3-Epimere erhalten, doch fiel das Verhältnis 3α-Alkohol **12** zu 3β-Alkohol **11** [7] mit 9:1 deutlich höher aus als bei den entsprechenden 22-Tosylaten.

Die Erhöhung des sterischen Anspruchs der Alkylreste durch Ersatz des L-Selectrides durch LS-Selectride® (Lithiumtrisiamylborhydrid) zeigte eine Möglichkeit, die Selektivität der Reduktion von **4** zu verbessern. Zwar erfolgte bei –70°C keine merkliche Reaktion, aber die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 0°C erbrachte eine Verbesserung des Verhältnisses 3α-Alkohol **7** zu 3β-Alkohol **6** auf ca. 4,2:1. Als günstig

Tab. 1 Reduktion der 3-Keto-Steroide **3** und **4** zu 3 α - und 3 β -Verbindungen

3-Keton	Reagens, Bedingungen	Gehalt im Rohprodukt (%) an ^{a)} :		
		1,5-Dien-3 α -ol	1,5-Dien-3 β -ol	andere ^{b)}
3 ^{c)}	L-Selectride, -70 °C, 1 h	90	10	—
4 ^{c)}	L-Selectride, -70 °C, 1 h	71	21	8
4 ^{c)}	LS-Selectride, ± 0 °C, 1 h	79	19	2
4 ^{d,e)}	LiBH(<i>n</i> -butyl) ₃ , -70 °C, 1 h	51	49	—
4 ^{d)}	LiH(BBN) ^{f)} , ± 0 °C, 6 h	5	95	—
4 ^{d)}	(<i>S</i>)-Alpinehydride, ± 0 °C, 6 h	19	15	66
4 ^{d)}	(<i>R</i>)-Alpinehydride, ± 0 °C, 6 h	19	17	64
4 ^{d)}	LiAlH(O- <i>tert</i> -butyl) ₃ , ± 0 °C, 1 h	10	90	—
4 ^{d)}	LiAlH[O-(<i>tert</i> -butyl)-pent-3-yl] ₃ , +25 °C, 8 h	55	20	25
4 ^{d)}	LiAlH(<i>tert</i> -butyl)(<i>iso</i> -butyl) ₂ , -70 °C, 1 h	20	80	—
4 ^{d)}	LiAlH ₄ / EAP / (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-NME ^{g)} , ± 0 °C, 3 h	—	75	25
4 ^{d)}	LiAlH ₄ / EAP / (+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-NME ^{g)} , ± 0 °C, 3 h	10	40	50

^{a)} Messung des Gehalts durch ¹H-NMR-Spektroskopie (250 MHz, CDCl₃) durch Integration spezifischer Einprotonensignale. ^{b)} **2**, **8**, **9**, **10**. ^{c)} Einsatzmenge 10 g **3** bzw. **4** in THF, molares Verhältnis Reagens:**3** bzw. **4** = 2 : 1. ^{d)} 100 mg **4**, in THF, molares Verhältnis Reagens:**4** = 2 : 1. ^{e)} Lösungsmittel THF/Pentan. ^{f)} BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan. ^{g)} EAP = N-Ethylaminopyridin, NME = N-Methylephedrin, molares Verhältnis LiAlH₄:EAP:ME : **4** = 8 : 4 : 2 : 1

erwies sich auch, daß als einziges Nebenprodukt die 3-Oxo-1,4-dien-Verbindung **2** festzustellen war. So konnte **7** in ca. 65% Ausbeute rein erhalten werden.

Im Gegensatz zur Reaktion mit LS-Selectride war beim Einsatz von Lithium-tri-*n*-butylborhydrid und Lithium-9-borabicyclo[3.3.1]nonylhydrid eine drastische Verschiebung zugunsten der Bildung von **6** festzustellen. Der Einsatz chiraler Reduktionsmittel in Form von (*S*)- bzw. (*R*)-Alpinehydride® (Lithium-*B*-isopinocampheyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonylhydrid) brachte keinen Erfolg. Ein Einfluß des chiralen Zentrums auf die Reaktionsrichtung war nicht erkennbar. Hauptprodukte waren bei beiden Enantiomeren in fast identischem Verhältnis die 3-Hydroxyverbindungen mit gesättigtem A-Ring (**8** und **9**).

Der Einsatz von Lithium-tri-*tert*-butyloxyaluminiumhydrid führte hauptsächlich zum 3 β -Alkohol **6**, während bei Verwendung des sterisch stark gehinderten Lithium-tris[(3-*tert*-butyl-pent-3-yl)oxy]aluminiumhydrids eine deutliche Verschiebung hin zum 3 α -Alkohol **7** festzustellen war. Die den Selectriden vergleichbare Selektivität dieses Reduktionsmittels bei der Reduktion von 3-Ketonen wurde bereits in der Literatur erwähnt [8]. Nicht zu übergewandener Nachteil der erst bei Raumtemperatur verlaufenden Reaktion war jedoch der hohe Anteil an rückkonjugiertem Keton **2** (25% des Rohproduktes). Der Einsatz von Lithium-*tert*-butyl-di-*sec*-butylaluminiumhydrid begünstigte wiederum die Bildung des 3 β -Alkohols **6**.

Bei Anwendung von mit N-Methylephedrin modifiziertem Lithiumaluminiumhydrid, einem bei der asymmetrischen Reduktion von prochiralen cyclischen Ketonen bewährten Reagens, zeigte sich hier nur ein ge-

ringer Einfluß des chiralen Liganden auf die α/β -Differenzierung.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Selektivität der Reduktion mit Selectriden durch Einführung zusätzlicher Doppelbindungen in A- und B-Ring im Vergleich zum Cholestan-3-on beeinflußt wird. Der höchste Anteil am 3 α -Hydroxy-Produkt **7** wurde durch Anwendung von LS-Selectride erreicht. Die Untersuchung anderer sterisch gehinderter Trialkylborhydride und Aluminiumhydridaddukte bestätigte die Ausnahmestellung der Selectride bei der stereoselektiven Synthese von Substanzen mit (pseudo)axialer 3-Hydroxy-Funktion.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte (korrigiert): Heitzschmikroskop nach Boëtius. – Drehwerte [α]_D: Polamat A (ZEISS Jena, 20 °C). – IR-Spektren: Spektrometer Impact 400 (NICOLET, KBr-Preßlinge) oder IR-470 (SHIMADZU, Chloroform). – UV-Spektren: UV/VIS/NIR-Spektrometer Lambda 19 (PERKIN ELMER, in Ethanol). – ¹H-NMR/¹³C-NMR (Zuordnungshilfe DEPT): BRUKER-Spektrometer AC 200F und AC 250 (Standard: Tetramethylsilan, Lösungsmittel: Deuteriochloroform). – Massenspektren: AMD 402 (EI, 70eV). – Elementaranalyse: CHNS-932 (LECO). – DC: Merck-Aluminium-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, Detektion im UV oder durch Besprühen mit ethanolischer Vanillin-Schwefelsäure und anschließender Sichtbarmachung bei 170 °C. – Säulenchromatographie (SC): Merck-Kieselgel 60 (0,2–0,5 mm). – Flash-Chromatographie (FC): Merck-Kieselgel 60 (40–63 μ m, Druckerzeugung mit Argon). – L-Selectride, LS-Selectride,

(*R*)- und (*S*)-Alpinehydride, Lithium-9-BBN-hydrid, Lithium-(*tert*-butyl-di-*sec*-butyl)aluminiumhydrid (jeweils als Lösungen in THF) und Lithium-tri-*tert*-butyloxyaluminiumhydrid (97%) wurden käuflich erworben (ALDRICH) und wie erhalten eingesetzt. Zur Herstellung von Lithium-tri-*n*-butylborhydrid wurde Tri-*n*-butylboran (ALDRICH) mit *tert*-Butyllithium (MERCK) umgesetzt [9]. Zur Herstellung von Lithium-tris[(3-*tert*-butyl-pent-3-yl)oxy]aluminiumhydrid [8] sowie des mit *N*-Methylephedrin und *N*-Ethylaminopyridin modifiziertem Lithiumaluminiumhydrids [10] wurden Literaturvorschriften angewandt.

20*S*)-20-(Hydroxymethyl)pregna-1,5-dien-3-on (3)

Modifiziert nach [11]: In 350 ml über Molsieb getrocknetem DMSO (Fluka, purum, > 99 %) wurden unter Schutzgas bei Raumtemp. 16,4 g (50 mmol) (20*S*)-20-(Hydroxymethyl)pregna-1,4-dien-3-on (1) gelöst. Unter intensivem Rühren wurden in einer Portion 28,0 g (250 mmol) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben. Dabei nahm die anfängliche Suspension unter schwach exothermer Reaktion (T_{innen} ca. 35 °C) eine tiefrotbraune Farbe an und wurde homogen. Nach 1 h wurde durch Eingießen der Reaktionsmischung in eine Lösung von ca. 40 g NH_4Cl in ca. 1 l Wasser/Eis (intensives Rühren) aufgearbeitet. Es wurde vorsichtig (!) durch Zugabe von verdünnter Salzsäure auf pH ca. 7,5 abgestumpft, bei 0–5 °C abgesaugt und mit Eiswasser gründlich gewaschen. Das quantitativ erhaltene Rohprodukt konjugierte besonders leicht in Lösung zu 1 zurück und hielt Lösungsmittelreste hartnäckig fest. Man trocknete entweder mehrere Tage scharf im Exsikkator über Phosphorpentoxid oder nahm in Methylenchlorid auf, trocknete mit Na_2SO_4 und erhielt nach Filtration über eine Al_2O_3 -Kurzsäule (25×50 mm) sowie vorsichtigem Einengen bei < 35 °C nahezu quantitativ 3 in Form eines klaren, hellbräunlichen und nur sehr langsam kristallisierenden Öls. – DC (*n*-Heptan/Essigester = 1:1): praktisch einheitlich, Spuren an polarerem 1. Fp. = 164–170 °C unter Zers.; Lit. [2]: Fp. = 178–180 °C (aus Ethanol); Lit. [11]: Fp. = 168–172 °C (aus Methanol). – IR (CHCl_3): $\nu_{\text{C=O}}$ hypsochrom (von 1654 cm^{-1} für 1) auf 1678 cm^{-1} verschoben, 3624 cm^{-1} (O-H). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ = 0,75 (s, 3 H, 18-H), 1,06 (d, 3J = 7 Hz, 3 H, 21-H), 1,22 (s, 3 H, 19-H), 2,90 (d, 2J = 18 Hz, 1H, 4 β -H), 3,34 (dd, z.T. überlagert, 2J = 18 Hz, 4J = 2 Hz, 1 H, 4 α -H); 3,37 und 3,64 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, dd, 2J = 10 Hz, 3J = 7 Hz, 1 H, 22-H und dd, 2J = 10 Hz, 3J = 3 Hz, 1 H, 22'-H); 5,43 (m, 1 H, 6-H), 5,87 (d, 3J = 10 Hz, 1 H, 2-H), 6,97 (d, 3J = 10 Hz, 1 H, 1-H) ppm; praktisch keine Signale bei 6,24 und 6,06 ppm für 1.

(20*S*)-20-(*p*-Toluolsulfonyloxymethyl)pregna-1,5-dien-3-on (4)

Unter Schutzgas und unter Rühren wurden unter Eisbadkühlung 150 ml Pyridin (mit KOH getrocknet) mit dem Rohprodukt 3 aus einem 50 mmol Ansatz (bzw. 16,4 g reinem 3) und 150 mmol (28,6 g) *p*-Toluolsulfochlorid versetzt und bei dieser Temperatur 4 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 200 ml Methylenchlorid zugesetzt und im Scheidetrichter mehrfach mit jeweils möglichst großen Volumina wie folgend extrahiert (die wässrige Phase jeweils mit ca. 20 ml Methylenchlorid nachextrahieren): Wasser; nach 10–15 min Zugabe verd. Salz-

säure, bis sich nach dem Umschütteln ein pH von 6–6,5 einstellt; Wasser, 2× NaHCO_3 -Lösung, Wasser. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 und vorsichtigem Einengen wurde zügig (!) an 600 g Kieselgel 60 (Merck, 0,2–0,5 mm, *n*-Hexan/Essigester = 4:1; DC: *n*-Hexan/Essigester = 1:1) chromatographiert: 76% farblose Kristallmasse (bez. 1, aus reinem 3: 85%).

Fp. = 135–137 °C; Lit. [11]: Fp. = 125–128 °C (aus Aceton). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +50^\circ$ (CHCl_3 , $c = 9,29$ mg/ml); Lit. [11]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +37^\circ$ (CHCl_3 , $c = 10$ mg/ml). – UV (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 226$ nm ($\epsilon = 22340$ l mol $^{-1}$ cm $^{-1}$). – IR (KBr): $\nu = 1676$ cm^{-1} (vs, C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ = 0,62 (s, 3 H, 18-H), 1,00 (d, 3J = 6 Hz, 3 H, 21-H), 1,20 (s, 3 H, 19-H), 2,45 (s, 3 H, Ar- CH_3), 2,90 (d, 2J = 17 Hz, 1 H, 4 β -H), 3,35 (dd, z.T. überlagert, 2J = 17 Hz, 4J = 2 Hz, 1 H, 4 α -H); 3,79 und 3,97 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, dd, 2J = 9 Hz, 3J = 6 Hz, 1 H, 22-H und dd, 2J = 9 Hz, 3J = 3 Hz, 1 H, 22'-H); 5,42 (m, 1 H, 6-H), 5,88 (d, 3J = 10 Hz, 1 H, 2-H), 6,96 (d, 3J = 10 Hz, 1 H, 1-H), 7,34 und 7,78 (ABA'B'-Spektrum, jeweils d, 3J = 8 Hz, insgesamt 4 H, Ar-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (53 MHz): δ = 11,8, 16,8, 19,2 (alle CH_3); 20,8 (CH_2); 21,6 (Ar- CH_3); 24,0, 27,3, 31,0 (alle CH_2); 31,8, 36,1 (beide CH); 39,1 (CH_2); 39,8, 42,4 (beide quart. C); 45,2 (CH_2); 45,4, 51,7, 56,2 (alle CH); 75,4 (C-22); 123,3 (C-1); 126,4 (C-6); 127,8 (2×Ar); 129,7 (2×Ar); 133,1 (Ar); 135,8 (C-5); 144,6 (Ar); 155,9 (C-2); 198,2 (C-3) ppm. $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}$ Ber.: C 72,16 H 7,94 S 6,64 (482,7) Gef.: C 72,32 H 8,16 S 6,56

Als Nebenprodukte wurden bei der chromatographischen Reinigung von 4 die Verbindungen 2 und 5 isoliert:

(20*S*)-20-(*p*-Toluolsulfonyloxymethyl)pregna-1,4-dien-3-on (2)

Fp. = 184–188 °C (farblose Nadeln, aus Essigester). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +63^\circ$ (CHCl_3 , $c = 10,32$ mg/ml). – UV (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 227$ nm ($\epsilon = 16150$ l mol $^{-1}$ cm $^{-1}$). – IR (KBr): $\nu = 1659$ cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): δ = 0,65 (s, 3 H; 18-H); 0,92 (d, 3J = 6 Hz, 3 H, 21-H); 1,16 (s, 3 H, 19-H); 2,40 (s, 1 H, Ar- CH_3); 3,73 und 3,92 (AB-Teil von ABX-Spektrum, dd, 2J = 9 Hz, 3J = 6 Hz, 1 H, 22-H und dd, 2J = 9 Hz, 3J = 3 Hz, 1 H, 22'-H), 6,01 (s, 1 H, 4-H); 6,19 (d, 3J = 10 Hz, 1 H, 2-H) 7,01 (d, 3J = 10 Hz, 1 H, 1-H); 7,31 und 7,73 (ABA'B'-Spektrum, jeweils d, 3J = 8 Hz, jeweils 2 H, Ar-H) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (52 MHz): δ = 11,9, 16,7, 18,6 (alle CH_3); 21,5 (Ar- CH_3); 22,7, 24,2, 27,2, 32,7, 33,5 (alle CH_2); 35,4, 36,0 (beide CH); 39,0 (CH_2); 42,7, 43,5 (beide quart. C); 51,6, 52,1, 55,0 (alle CH); 75,3 (C-22); 123,7 (C-4); 127,4 (C-2); 127,8 (2×Ar); 129,7 (2×Ar); 133,0 (Ar); 144,6 (Ar); 155,8 (C-1); 169,1 (C-5); 186,3 (C-3) ppm. $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}$ Ber.: C 72,16 H 7,94 S 6,64 (482,7) Gef.: C 72,12 H 7,75 S 6,97

(20*S*)-20-(Methylthiomethyloxymethyl)pregna-1,5-dien-3-on (5)

Fp. = 83–84 °C (feine farblose Schuppen, aus Methanol). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +68^\circ$ (CHCl_3 , $c = 9,48$ mg/ml). – IR (CHCl_3): $\nu = 1676$ cm^{-1} (vs, C=O), kein OH. – MS (110 °C): m/z (%) = 388 (17) [M^+], 310 (100) [$\text{M}^+ - 78$]. – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ = 0,74 (s, 3 H, 18-H), 1,05 (d, 3J = 7 Hz, 3 H, 21-H), 1,22 (s, 3 H, 19-H), 2,14 (s, 3 H, CH_3 -S-), 2,90 (d, 2J = 17 Hz, 1 H, 4 β -

H), 3,35 (dd, z.T. überlagert, $^2J = 17$ Hz, $^3J = 2$ Hz, 1 H, 4 α -H); ca. 3,30 (z. T. überlagert, 1 H, 22-H) und 3,47 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, dd, $^2J = 9$ Hz, $^3J = 3$ Hz, 1 H, 22'-H); 4,61 (d, $^2J = 1$ Hz, 2 H, -O-CH₂-S-), 5,44 (m, 1 H, 6-H), 5,88 (d, $^3J = 10$ Hz, 1 H, 2-H), 6,98 (d, $^3J = 10$ Hz, 1 H, 1-H) ppm. – ¹³C-NMR (52 MHz): $\delta = 12,0; 13,9; 17,5; 18,7; 22,8; 24,4; 27,6; 32,9; 33,6; 35,5; 36,4; 39,2; 42,7; 43,6; 52,3; 52,7; 55,2; 73,2; 75,4; 123,8$ (C-4); 127,4 (C-2); 155,9 (C-1); 169,3 (C-5); 186,4 (C-3) ppm.

C₂₄H₃₆O₂S Ber.: C 74,18 H 9,34 S 8,25
(388,6) Gef.: C 74,23 H 9,35 S 7,78

(20S)-20-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)pregna-1,5-dien-3 β -ol (6)

2,27 g Natriumborhydrid (60 mmol, 96 proz.) wurden in 100 ml abs. Ethanol gelöst und auf –25 °C gekühlt. Innerhalb von 30 min wurde unter Rühren eine Lösung von 3,88 g wasserfreiem Calciumchlorid (35 mmol) in 100 ml abs. Ethanol zugegeben. Nach 40 min wurde die Suspension zu einer Lösung von 10 mmol (4,82 g) **4** in 300 ml abs. Ethanol/80 ml abs. THF (zuerst in THF lösen) bei ca. –25 °C innerhalb 30 min mittels Argondruck gehebert (DC-Kontrolle: n-Hexan/Essigester = 1:1). Nach 1,5 h Rühren bei dieser Temperatur wurden 25 ml Aceton zugegeben. Anschließend wurde vorsichtig auf ca. 100 ml eingengt und wie üblich extraktiv mit Methylenechlorid/Wasser aufgearbeitet: 3,60 g beigefarbene Kristallmasse (96%, ¹H-NMR: praktisch einheitlich). SC (20 g Kieselgel, n-Hexan/Essigester = 2:1) ergab 3,87 g (80%) einer farblosen Kristallmasse.

Fp. = 85–87 °C (farblose Nadeln, aus Methanol); Lit. [11] Fp. 85–88 °C. – IR (KBr): $\nu = 3538$ cm⁻¹ (O–H). – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 0,63$ (s, 3 H, 18-H); 0,95 (d, $^3J = 7$ Hz, 3 H, 21-H); 1,05 (s, 3 H, 19-H); 1,95 und 2,45 (AB-Teil von ABX-Spektrum, dd, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 2$ Hz, 1 H, 4 α -H und dd, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 9$ Hz, 1 H, 4 β -H); 2,42 (s, 3 H, Ar–CH₃); 3,75 und 3,93 (AB-Teil von ABX-Spektrum, dd, $^2J = 9$ Hz, $^3J = 6$ Hz, 1 H, 22-H und dd, $^2J = 9$ Hz, $^3J = 3$ Hz, 1 H, 22'-H), 4,17 (m, $^3J_1 = 9$ Hz, $^3J_2 = 2$ Hz, 1 H, 3 α -H); 5,36 (d, $^3J = 5$ Hz, 1 H, 6-H); 5,52 (d, $^3J = 10$ Hz, 1 H, 2-H); 5,73 (dd, $^3J = 10$ Hz, $^4J = 2$ Hz, 1 H, 1-H); 7,31 und 7,75 (ABA'B'-Spektrum, jeweils d, $^3J = 8$ Hz, jeweils 2 H, Ar–H) ppm. – ¹³C-NMR (52 MHz): $\delta = 11,9, 16,8$ (beide CH₃); 20,9 (CH₂); 21,6 (Ar–CH₃); 21,8 (CH₃); 24,1, 27,4, 31,2 (alle CH₂); 31,7, 36,2 (beide CH₂); 38,4 (quart. C); 39,3, 40,4 (beide CH₂); 42,4 (quart. C); 46,6, 51,7, 56,4 (alle CH); 69,7 (C-3); 75,6 (C-22); 121,6 (C-6); 127,9 (2 \times Ar); 129,4 (C-1); 136,2 (C-2); 129,7 (2 \times Ar); 133,1 (Ar); 138,9 (C-5); 144,6 (Ar) ppm.

C₂₉H₄₀O₄S Ber.: C 71,86 H 8,32 S 6,61
(484,7) Gef.: C 71,97 H 8,40 S 6,72

(20S)-20-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)pregna-1,5-dien-3 α -ol (7)

1. Reduktion von (20S)-20-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)pregna-1,5-dien-3-on (**4**) mit L-Selectride

Zu einer auf –70 °C gekühlten Lösung von 10 g **4** (20,7 mmol) in 100 ml trockenem THF wurden tropfenweise unter Rühren 40 ml einer 1M Lösung von L-Selectride (40 mmol) in THF zugegeben. Die Mischung wurde bei –70 °C ca. 1 h gerührt

(DC-Kontrolle: Toluol/Aceton/Methanol = 45:5:1). Danach wurden nacheinander 20 ml Methanol und 100 ml 1M methanolische Natronlauge so zugegeben, daß die Temperatur im Kolben nahezu konstant blieb. Anschließend wurde das Gemisch auf 0 °C gebracht und vorsichtig mit 80 ml Wasserstoffperoxid (30%) versetzt. Nach langsamer Erwärmung auf Raumtemp. (ca. 1 h) wurde der Kolbeninhalt in Eiswasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 10 g Rohprodukt erhalten, aus denen durch FC (Chloroform/Essigester = 20:1) 5,5 g reines **7** (Ausbeute 55 %) erhalten werden konnten.

Fp. = 70–72 °C (aus Methanol). – $[\alpha]_D = -61,5^\circ$ (CHCl₃, c = 10 mg/ml). – IR (CHCl₃): $\nu = 3340$ cm⁻¹ (O–H). – MS (110 °C): m/z (%) = 484 (38) [M⁺], 469 (30) [M⁺–CH₃], 466 (27) [M⁺–H₂O]. – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 0,64$ (s, 3 H, 18-H); 0,97 (d, $^3J = 6$ Hz, 3 H, 21-H); 1,00 (s, 3 H, 19-H); 2,43 (s, 3 H, Ar–CH₃); 2,12 und 2,60 (AB-Teil von ABX-Spektrum, dd, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 2$ Hz, 1 H, 4 α -H und dd, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 4$ Hz, 1 H, 4 β -H); 3,76 und 3,95 (AB-Teil von ABX-Spektrum, dd, $^2J = 9$ Hz, $^3J = 3$ Hz, 1 H, 22-H und dd, $^2J = 9$ Hz, $^3J = 3$ Hz, 1 H, 22'-H'), 4,05 (m, $^3J_1 = 5$ Hz, $^3J_2 = 4$ Hz, $^3J_3 = 2$ Hz, 1 H, 3 β -H); 5,44 (d, $^3J = 5$ Hz, 1 H, 6-H); 5,75 und 5,88 (AB-Teil von ABX-Spektrum, dd, $^3J_1 = 10$ Hz, $^3J_2 = 5$ Hz, 1 H, 2-H und d, $^3J = 10$ Hz, 1 H, 1-H); 7,32 und 7,76 (ABA'B'-Spektrum, jeweils d, $^3J = 8$ Hz, jeweils 2 H, Ar–H) ppm. – ¹³C-NMR (52 MHz): $\delta = 11,7, 16,7, 19,8$ (alle CH₃); 20,8 (CH₂); 21,5 (Ar–CH₃); 24,0, 27,3, 31,1 (alle CH₂); 31,7, 36,0 (beide CH); 38,5 (CH₂); 39,1 (quart. C); 39,1 (CH₂); 42,3 (quart. C); 46,3, 51,6, 56,3 (alle CH); 65,1 (C-3); 75,5 (C-22); 122,8 (C-6); 126,2 (C-2); 127,8 (2 \times Ar); 129,7 (2 \times Ar); 132,9 (Ar); 137,0 (C-5); 138,9 (C-1); 144,5 (Ar) ppm.

C₂₉H₄₀O₄S Ber.: C 71,86 H 8,32 S 6,61
(484,7) Gef.: C 71,64 H 8,32 S 6,73

Als Nebenprodukte wurden bei der chromatographischen Reinigung von **7** die Verbindungen **6** (20 %), **2** (ca. 5 %), **8**, **9** und **10** (jeweils ca. 1–2 %) isoliert:

(20S)-20-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)pregna-1,5-dien-3 β -ol (**6**) und (20S)-20-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)pregna-1,4-dien-3-on (**2**): Analytische Daten wie oben beschrieben.

(20S)-20-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)pregn-5-en-3 α -ol (**9**)

Fp. = 160–162 °C (aus Methanol). – $[\alpha]_D = -40,5^\circ$ (CH₃OH, c = 9 mg/ml). – IR (CHCl₃): $\nu = 3385$ cm⁻¹ (O–H). – MS (110 °C): m/z (%) = 487 (28) [M⁺], 468 (83) [M⁺–H₂O]. – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 0,62$ (s, 3 H, 18-H); 0,96 (d, $^3J = 7$ Hz, 3 H, 21-H); 0,97 (s, 3 H, 19-H); 2,43 (s, 3 H, Ar–CH₃); 2,57 (A-Teil von ABX-Spektrum, dd, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 4$ Hz, 4 β -H); 3,75 (A-Teil von ABX-Spektrum, dd, $^2J = 9$ Hz, $^3J_1 = 6$ Hz, 1 H, 22-H); 3,95–4,01 (m, 2 H, 3 β -H und 22'-H); 5,37 (d, $^3J = 5$ Hz, 1 H, 6-H); 7,32 und 7,76 (ABA'B'-Spektrum, jeweils d, $^3J = 8$ Hz, jeweils 2 H, Ar–H) ppm. – ¹³C-NMR (52 MHz): $\delta = 11,8, 16,8, 18,6$ (alle CH₃); 20,7 (CH₂); 21,7 (Ar–CH₃); 24,2, 27,4, 28,9, 33,2, 31,9 (alle CH₂); 31,8, 36,2 (beide CH); 37,3 (quart. C); 39,4, 39,8 (beide CH₂); 42,4 (quart. C); 50,1, 51,7, 56,3 (alle CH); 67,0 (C-3); 75,7 (C-22); 123,7 (C-6); 127,9 (2 \times Ar); 129,8 (2 \times Ar); 133,1 (Ar); 138,6 (C-5); 144,6 (Ar) ppm.

$C_{29}H_{42}O_4S$ Ber.: C 71,57 H 8,70 S 6,59
(486,7) Gef.: C 71,79 H 8,75 S 6,40

(20S)-20-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)pregna-5-en-3 β -ol (8)

Fp. = 142–144 °C (aus Methanol); Lit. [12] Fp. = 143–143,5 °C (aus Essigester). – IR (KBr): ν = 3420 cm^{-1} (O–H). – 1H -NMR (250 MHz): δ = 0,61 (s, 3 H, 18-H); 0,97 (d, 3J = 7 Hz, 3 H, 21-H); 0,98 (s, 3 H, 19-H); 2,42 (s, 3 H, Ar-CH₃); 3,41–3,55 (m, 1 H, 3 α -H); 3,78 und 3,96 (AB-Teil von ABX-Spektrum, dd, 2J = 9 Hz, 3J = 6 Hz, 1 H, 22-H und dd, 2J = 9 Hz, 3J = 3 Hz, 1 H, 22-H'); 5,31 (d, 3J = 5 Hz, 1 H; 6-H); 7,32 und 7,76 (ABA'B'-Spektrum, jeweils d, 3J = 8 Hz, jeweils 2 H, Ar-H) ppm. – ^{13}C -NMR (52 MHz): δ = 11,8, 16,8, 19,3 (alle CH₃); 21,0 (CH₂); 21,6 (Ar-CH₃); 24,2, 27,4, 31,6, 31,8 (alle CH₂); 31,8, 36,2 (beide CH); 36,4 (quart. C); 37,2, 39,4, 42,2 (alle CH₂); 42,4 (quart. C); 49,9, 51,7, 56,3 (alle CH); 71,7 (C-3); 75,6 (C-22); 121,5 (C-6); 127,9 (2 \times Ar); 129,7 (2 \times Ar); 133,2 (Ar); 140,7 (C-5); 144,6 (Ar) ppm.

$C_{29}H_{42}O_4S$ Ber.: C 71,57 H 8,70 S 6,59
(486,7) Gef.: C 71,64 H 8,69 S 6,59

20-Methylpregna-1,5-dien-3 α -ol (10)

Fp. = 100–101 °C (aus Methanol). – $[\alpha]_D = -114,5^\circ$ (CH₃OH, c = 11 mg/ml). – MS (110 °C): m/z (%) = 314 (62) [M⁺], 299 (79) [M⁺–CH₃], 296 (50) [M⁺–H₂O]. – IR (KBr): ν = 3448 cm^{-1} (O–H). – 1H -NMR (200 MHz): δ = 0,69 (s, 3 H, 18-H); 0,83 und 0,93 (jeweils d, 3J = 7 Hz, jeweils 3 H, 21-H und 22-H); 1,02 (s, 3 H, 19-H); 2,13 und 2,61 (AB-Teil von ABX-Spektrum, d, 2J = 14 Hz, 1 H, 4 α -H und dd, 2J = 14 Hz, 3J = 2 Hz, 1 H, 4 β -H); 4,06 (m, 3J_1 = 5 Hz, 3J_2 = 4 Hz, 3J_3 = 2 Hz, 1 H, 3 β -H); 5,47 (d, 3J = 5 Hz, 1 H, 6-H); 5,75 und 5,90 (AB-Teil von ABX-Spektrum, dd, 3J = 10 Hz, 3J = 5 Hz, 1 H, 2-H und d, 3J = 10 Hz, 1H, 1-H) ppm. – ^{13}C -NMR (52 MHz): δ = 12,0, 19,9 (beide CH₃); 21,0 (CH₂); 22,5, 23,1 (beide CH₃); 24,2, 28,3, 31,0 (alle CH₂); 31,4, 31,8 (beide CH); 38,7 (CH₂); 39,3 (quart. C); 39,6 (CH₂); 42,3 (quart. C); 46,6, 56,8, 58,1 (alle CH); 65,3 (C-3); 123,2 (C-6); 126,3 (C-2); 137,1 (C-5); 139,3 (C-1) ppm.

$C_{22}H_{34}O$ Ber.: C 84,02 H 10,90
(314,3) Gef.: C 84,24 H 11,04

2. Reduktion von (20S)-20-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)pregna-1,5-dien-3-on (4) mit LS-Selectride

Versuchsdurchführung analog der Reduktion mit L-Selectride (Ausnahme: Reaktionstemperatur = 0 °C): Ausbeute nach FC: 6,5 g **7** (65 % Ausbeute), als Nebenprodukte **6** (1,2 g, 12 % Ausbeute) und **2** (0,4 g, 4 % Ausbeute).

(20S)-20-(Hydroxymethyl)pregna-1,5-dien-3 α -ol (12)

Aus (20S)-20-(Hydroxymethyl)pregna-1,5-dien-3-on (**3**); Versuchsdurchführung analog der oben beschriebenen Reduktion von (20S)-20-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)pregna-1,5-dien-3-on (**4**) mit L-Selectride. Nach FC werden 8,0 g **12** (80 % Ausbeute) erhalten. Fp. = 184–188 °C. – $[\alpha]_D = -112,0^\circ$ (CHCl₃, c = 10 mg/ml). – IR (CHCl₃): ν = 3620 cm^{-1} (O–H). – MS (110 °C): m/z (%) = 330 (100) [M⁺], 315 (95) [M⁺–CH₃], 312 (80) [M⁺–H₂O], 297 (90) [M⁺–CH₃–H₂O]. –

1H -NMR (200 MHz): δ = 0,73 (s, 3 H, 18-H); 1,04 (s, 3 H, 19-H); 1,05 (d, 3J = 7 Hz, 3 H, 21-H); 2,60 und 2,66 (jeweils m, jeweils 1 H, 4 α -H und 4 β -H); 3,37 und 3,63 (AB-Teil von ABX-Spektrum, dd, 2J = 10 Hz, 3J = 7 Hz, 1H, 22-H und dd, 2J = 10 Hz, 3J = 3 Hz, 1H, 22'-H); 4,07 (m, 1 H, 3 β -H); 5,46 (d, 3J = 5 Hz, 1H, 6-H); 5,77 und 5,91 (AB-Teil von ABX-Spektrum, dd, 3J = 10 Hz, 3J = 5 Hz, 1H, 2-H und d, 3J = 10 Hz, 1H, 1-H) ppm. – ^{13}C -NMR (62 MHz): δ = 12,0, 16,7, 19,9 (alle CH₃); 21,0, 24,3, 27,7, 31,3 (alle CH₂); 31,9, 38,7 (beide CH); 38,7 (CH₂); 39,3 (quart. C); 39,5 (CH₂); 42,4 (quart. C); 46,6, 52,4, 56,6 (alle CH); 65,3 (C-3); 67,9 (C-22); 123,1 (C-6); 126,3 (C-2); 137,1 (C-5); 139,2 (C-1) ppm.
 $C_{22}H_{34}O_2$ Ber.: C 79,95 H 10,37
(330,5) Gef.: C 80,21 H 10,80

Literatur

- [1] Y. Imada, K. Takahashi (Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd.), Eur. Pat. Appl. 1 622 (1979); Chem. Abstr. **92** (1980) 4699; Y. Imada, I. Nitta, Hakko to Kogyo **38** (1980) 1117; W. J. Marsheck, S. Kraychy, R. D. Muir, Appl. Microbiol. **23** (1972) 72
- [2] A. Fürst, L. Labler, W. Meier, Helv. Chim. Acta **64** (1981) 1870
- [3] M. Marx, T. Tidwell, J. Org. Chem. **49** (1984) 788
- [4] K. Ochi, I. Matsunaga, H. Nagano, M. Fukushima, M. Shindo, C. Kaneko, M. Ishikawa, H. F. DeLuca, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1979** 165
- [5] R. Contreras, L. Mendoza, Steroids **34** (1979) 121; S. V. Hiremath, W. H. Elliott, Steroids **38** (1981) 465; K. W. Gee, M. B. Bolger, WO 91/16897 (1992); Chem. Abstr. **116** (1992) 129381
- [6] W. G. Dauben, J. W. Ashmore, Tetrahedron Lett. **1978**, 4487; G. Gondos, L. G. McGirr, C. R. Jablonski, W. Snedden, J. C. Orr, Magy. Kem. Foly. **95** (1989) 33; Chem. Abstr. **111** (1989) 174513
- [7] B. Schönecker, U. Hauschild, P. Droscher, C. Müller, DD 286361 A5 910124; Chem. Abstr. **115** (1991) 29721
- [8] G. Boireau, A. Deberly, R. Toneva, Synlett **1993** 585
- [9] E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma, J. Am. Chem. Soc. **93** (1971) 1491
- [10] M. Kawasaki, Y. Suzuki, S. Terashima, Chemistry Lett. **1984** 239
- [11] B. Schönecker, P. Droscher, G. Adam, V. Marquardt, D. Walther, R. Fischer, R. Prousa, DE 92/ 00128; Chem. Abstr. **118** (1991) 124879
- [12] A. Fürst, L. Labler, W. Meier, Helv. Chim. Acta **65** (1982) 1499

Korrespondenzanschrift:

Doz. Dr. B. Schönecker
Institut für Organische und Makromolekulare Chemie
der Friedrich-Schiller Universität Jena
Humboldtstraße 10
D-07743 Jena, Germany