

UDC 547.92.02 : 577.176.52

119. Hiroko Hasegawa, Yoshihiro Sato, Tokuji Tanaka und Kyosuke Tsuda :
 Untersuchungen über Steroide. XXVIII.¹⁾ Stereochemie des
 15 α - sowie des 15 β -Hydroxy-progesterons.

(Institut für angewandte Mikrobiologie, Universität Tokio*¹)

In einer anderen Mitteilung²⁾ haben wir die Hydroxylierung von Progesteron in der 15 α - bzw. der 15 β -Stellung mittels *Helminthosporium sativum* beschrieben. In der Folge wurden die stereochemischen Studien der beiden 15-Epimere fortgeführt, da sie zur Untersuchung der Raumstruktur des Steroid-D-Rings geeignet sind: 1) Chromtrioxyd-Oxydation.³⁾ Wie in Tabelle I gezeigt, wird das 15 β -Hydroxy-progesteron (I) mittels Chromtrioxyd schneller als das 15 α -Isomer (II) angegriffen.

TABELLE I. Die experimentell bestimmten Menge^{a)} des
 verbrauchten Cr(VI)-Ions als Funktion der Zeit.

Minuten	15 β -Hydroxy-progesteron (I) ^{b)}	15 α -Hydroxy-progesteron (II) ^{b)}
12	0.023	0.010
15	0.042	0.020
20	0.063	0.030
25	0.081	0.036
35	0.105	0.051
60	0.163	0.093
75	0.188	0.112

a) Sie ist mit dem Extinktionswert bei 350 m μ gezeigt; eine Lösung von 0.793 Mikromol. CrO₃ in 1ccm 90-proz. Essigsäure ergibt den Extinktionswert von 0.698.

b) Man löst 0.333 Mikromol. der Substanz in der obengenannten Lösung.

2) Papierchromatographie.⁴⁾ Mit dem Lösungsmittel-System, Methanol-Propylenglykol(7:1)/Toluol-Dioxan(4:1) nach Zaffaroni⁵⁾ zeigte es sich, daß das 15 β -Isomer (I) im Verhältnis von 18 zu 11 schneller lief.

3) Reaktion mit *p*-Toluolsulfonsäure. Bei Siedehitze von 15 β -Isomer (I) in Benzol-*p*-Toluolsulfonsäure ergab sich das bekannte Pregna-4,14-dien-3,20-dion⁶⁾ (III) mit der Ausbeute von 30%, wobei die Hälfte des Ausgangsmaterials unverändert zurückgehalten wurde. Die Feststellung der Konstitution von (III) basiert auf folgender Tatsache: Durch Reduktion von (III) mittels Lithium-Ammoniak-Propanol⁶⁾ und darauffolgender Chromtrioxyd-Oxydation entstand das 5 α -Pregn-14-en-3,20-dion⁶⁾ (IV), welches nach katalytischer-Hydrierung und darauffolgender Chromtrioxyd-Oxydation das 5 α -Pregnan-3,20-dion (V)⁷⁾ lieferte. Dieses Produkt erwies sich nach dem direkten Vergleich als identisch mit dem authentischen Präparat von (V).

Das 15 α -Isomer (II) lieferte dagegen bei der Reaktion mit *p*-Toluolsulfonsäure außer dem Ausgangsmaterial kein Produkt.

4) Reaktion mit *p*-Toluolsulfochlorid. Bei der Reaktion des 15 β -Isomers (I) mit *p*-

*1 Yayoi-cho, Bunkyo-ku, Tokio (長谷川弘子, 佐藤良博, 田中篤二, 津田恭介).

1) XXXVII. Mitt.: Dieses Bulletin, 9, 131 (1961).

2) K. Tsuda, T. Asai, Y. Sato, T. Tanaka, H. Hasegawa: Dieses Bulletin, 9, 735 (1961).

3) G. Grimmer: Angew. Chemie, 69, 400 (1957).

4) J. Fried, R. W. Thoma, D. Perlman, J. E. Herz, A. Borman: Recent Progr. in Hormone Research, 11, 157(1955).

5) R. B. Burton, A. Zaffaroni, E. H. Keutmann: J. Biol. Chem., 188, 763 (1951).

6) H. Heusser, M. Roth, O. Rohr, R. Aucker: Helv. Chim. Acta, 38, 1178 (1955).

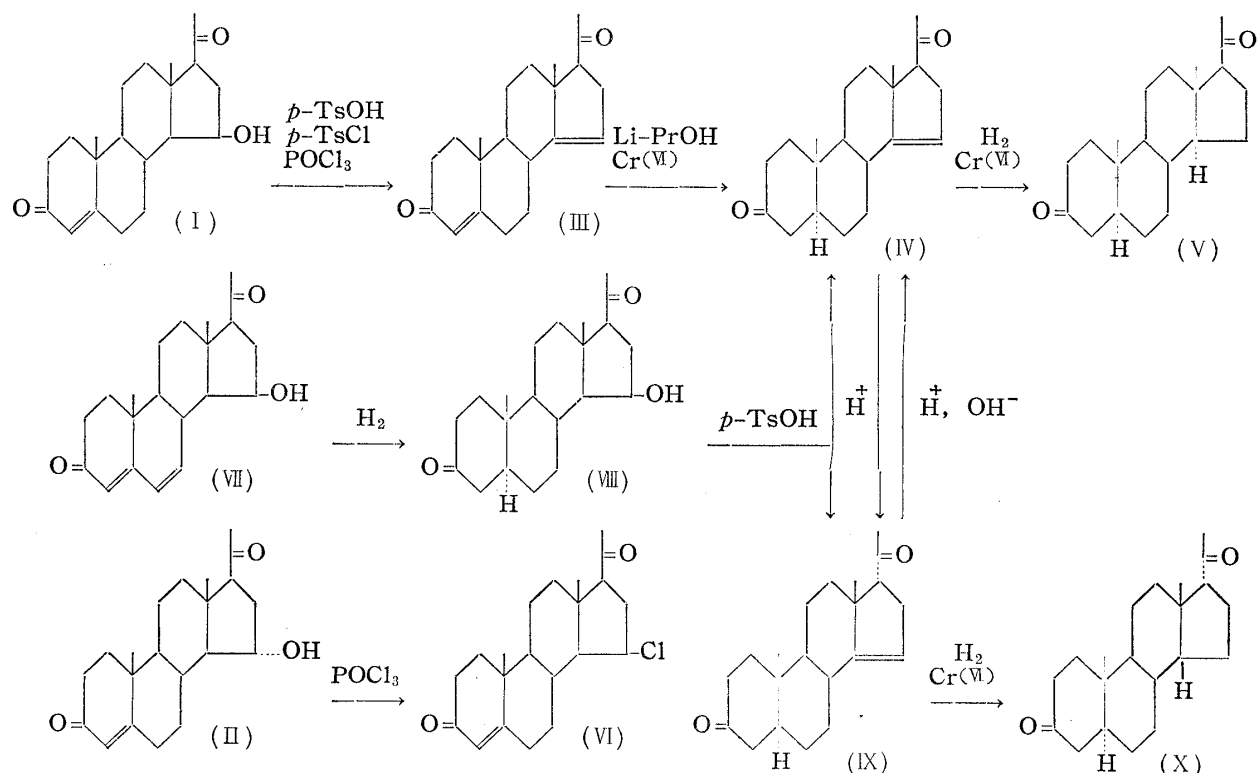
7) A. Butenandt, G. Fleischer: Ber., 68, 2094 (1935).

Toluolsulfochlorid-Pyridin ergab sich neben dem Ausgangsmaterial das 14-en (III) mit der Ausbeute von 5%. Das 15 α -Isomer (II) reagierte auf dieses Reagens nicht. Es ist bemerkenswert, daß die 15-Stellung des zum Cyclopentan gehörigen D-Rings sterisch stark behindert ist, so daß die Tosylierung in der beiden epimeren Hydroxyl-Gruppe nicht stattfindet. Im allgemeinen ist die äquatoriale Hydroxyl-Gruppe im Cyclohexan-Ring leicht tosylierbar; z.B. können bei der 3-Stellung die beiden epimeren Hydroxyl-Gruppen,⁸⁾ bei der 7-Stellung dagegen nur die äquatoriale β -Hydroxyl-Gruppe⁹⁾ tosyliert werden.

5) Reaktion mit Phosphoroxychlorid. Das 15 β -Epimer (I) lieferte mit Phosphoroxychlorid-Pyridin bei -10° das (III); hingegen ergab das 15 α -Isomer (II) nur das 15-Chlorid (VI). Nach der Tatsache,¹⁰⁾ daß das ΔM_D des Chlor-Radikals und dasjenige des entsprechenden Hydroxyl-Radikals das gleiche Vorzeichen besitzen, wird dem Chlor-Radikal von (VI) die β -Konfiguration gegeben. Daraus folgt, daß bei der Chlorierung von (II) mit Phosphoroxychlorid eine Walden-Umkehr entstanden ist.

Djerassi, *et al.*¹¹⁾ sind nach ihren Untersuchungen über die IR- und UV-Spektren sowie die RD-Daten von dem 17-Oxo-16-halo- bzw. dem 16-Oxo-17-halo-steroid zu dem Schluß gekommen, daß zur Raumstruktur des Cyclopentanon-Rings dieser Reihe die half-chair-Form bevorzugt vorgeschlagen wird. Dieser Schluß stimmt mit demjenigen von Brutcher, *et al.*¹²⁾ überein; nach den letztgenannten Autoren ist bereits geschlossen worden, daß die IR-Spektren und die Dipolmomente vom Halo-cyclopentanon bzw. dem Halo-hydroindanon sich betreffs des Cyclopentanon-Rings der half-chair-Struktur anpassen.

Die von uns gewonnenen obenerwähnten chemischen Daten zeigen, daß sich das 15 β - bzw. das 15 α -Hydroxyl im Steroid-Molekül so verhält wie die axiale bzw. die äquatoriale Hydroxyl-Gruppe in der Cyclohexan-Reihe. Somit kommt als geeignete Struktur des D-



8) D. D. Evans, C. W. Shoppee : J. Chem. Soc., 1953, 540.

9) R. J. W. Cremlyn, C. W. Shoppee : *Ibid.*, 1954, 3515.

10) K. Heusler, A. Wettstein : Helv. Chim. Acta, 36, 284 (1952).

11) J. Fishman, C. Djerassi : Experientia, 16, 138 (1960).

12) F. V. Brutcher, Jr., T. Roberts, S. J. Barr, N. Pearson : J. Am. Chem. Soc., 81, 4915 (1959).

Rings vom 15-Hydroxy-progesteron zuerst die half-chair-Form vor, worin der 17-Substituent die quasiäquatoriale Lage und der 15 β - bzw. 15 α -Substituent die quasiaxiale bzw. die quasiäquatoriale Lage darstellt. Dabei kann die Möglichkeit der zwei Envelope-Formen von vornherein nicht von der Hand gewiesen werden, obwohl für sie die notwendigen Bedingungen, nämlich 17 β -äquatorial, 15 β -axial und 15 α -äquatorial, nicht erfüllt sind.

Bei der Behandlung von (IV) mit Chloroform-Chlorwasserstoff bei 0° ergab sich ein Gemisch von (IV) und das 17-Epimer, nämlich das 5 α ,17 α -Pregn-14-en-3,20-dion (IX), welches bei der Reaktion des aus 15 β -Hydroxy-pregna-4,6-dien-3,20-dion (VII)¹³ durch katalytische Hydrierung*² gewonnenen 15 β -Hydroxy-5 α -pregnan-3,20-dion (VIII)¹⁴ mit *p*-Toluolsulfonsäure neben dem (IV) entstand. Die Konstitution von (IX) basiert auf Bruttoformel, IR-Spektrum und den folgenden Reaktionen; durch katalytische Hydrierung und darauffolgende Chromtrioxyd-Oxydation lieferte das (IX) das bekannte 5 α ,14 β ,17 α -Pregnan-3,20-dion (X).¹⁵ Andererseits entstand bei der Behandlung von (IX) mit Säure oder Base ein Gemisch von (IV) und (IX).

Experimentelles*³

Einwirkung von *p*-Toluolsulfonsäure auf 15-Hydroxyprogesteron—1) 400 mg 15 β -Hydroxyprogesteron(15 β -Hydroxypregna-4-en-3,20-dion) (I) wurden in 36 ccm Benzol gelöst, mit 24 mg *p*-TsOH versetzt und 5 Std. zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde zuerst mit NaHCO₃-Lösung und dann mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Dabei wurden 380 mg krist. Substanz erhalten. Das Produkt wurde mit 6 g Silikagel chromatographisch gereinigt, wobei sich beim Eluieren mittels Petr. äther-Benzols (1:4) das Hauptprodukt gewinnen ließ. 130 mg. Dieses Pregna-4,14-dien-3,20-dion (III) wurde durch Umkristallisierung aus Ätherlösung in reiner Form erhalten; Prismen vom Schmp. 141~143°. C₂₁H₂₈O₂—Ber.: C, 80.73; H, 9.03. Gef.: C, 80.56; H, 8.93. $[\alpha]_D^{21} + 125^\circ$ (c=0.510, CHCl₃). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 238.4 m μ (ϵ 15,600). IR (in Nujol) cm⁻¹: 3064 (15 C-H); 1710 (20 CO); 1668 (3 CO); 1615 (Doppelbindung). Bei der obenerwähnten chromatographischen Reinigung ließ sich das (I) mit Benzol-Et₂O (9:1) eluieren. 199 mg.

2) 200 mg 15 α -Hydroxyprogesteron (II) wurden in 18 ccm Benzol gelöst, mit 12 mg *p*-TsOH versetzt und 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 197 mg krist. Stoff. Aus diesem Stoff ergaben sich nach chromatographischer Reinigung Krist. vom Schmp. 228~230° (142 mg), welche sich als identisch mit dem Ausgangsmaterial erwiesen.

5 α -Pregn-14-en-3,20-dion (IV)⁵—Eine Lösung von 120 mg (III) in 20 ccm dehyd. Et₂O wurde in eine Lösung von 100 mg Li in 100 ccm NH₃ bei -55° eingetropft. Nach 0.5 stündigem Umrühren wurde das Reaktionsgemisch mit 40 mg Li und 20 ccm PrOH versetzt und 30 Min. weiter umgerührt. Nach Zugabe von NH₄Cl wurde NH₃ abgedampft und die zurückbleibende Flüssigkeit mit verd. HCl neutralisiert. Das Reaktionsprodukt wurde mit Et₂O extrahiert und die Et₂O-Auszüge nach Waschen mit verd. HCl. dann mit verd. NaHCO₃ und dann mit Wasser getrocknet und eingedampft. Die hierbei erhaltene ölige Substanz (110 mg) wurde in 20 ccm Me₂CO gelöst, mit 0.5 ccm Kiliani-Lösung¹⁶ bei 0° versetzt und 15 Min. umgerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Reaktionsprodukt ausgeäthert. Die aus dem Et₂O-Auszug gewonnenen Krist. wurden mit Silikagel chromatographiert, wobei sich mit Benzol-Petr. äther (1:1) ein krist. Stoff vom Schmp. 180~190° eluieren ließ. 36 mg. Nadeln aus Et₂O, Schmp. 186~192°. C₂₁H₃₀O₂—Ber.: C, 80.21; H, 9.62. Gef.: C, 80.22; H, 9.66. $[\alpha]_D^{15} + 73^\circ$ (c=1.067, CHCl₃). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 220 m μ (ϵ 630). IR (in Nujol) cm⁻¹: 3045 (15 C-H); 1710 (3 CO und 20 CO); 1650 (Doppelbindung).

5 α ,17 α -Pregn-14-en-3,20-dion (IX)—1) Eine Lösung von 400 mg 15 β -Hydroxy-5 α -pregnan-3,20-dion (VIII)¹⁴ in 6 ccm Benzol wurde mit 30 mg *p*-TsOH versetzt und 11 Std. unter Rückfluß gekocht. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde mit NaHCO₃-Lösung und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. 369 mg, Krist. vom Schmp. 165~175°. Sie wurden mit 8 g Silikagel chromatographiert. Mit Benzol-Petr. äther (7:3) wurden 182 mg Stoff eluiert, welche nach Umkris-

*² Dabei entstand das 5 β -Isomer als das Nebenprodukt.

*³ Die Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und noch nicht korrigiert.

13) K. Tsuda, T. Asai, Y. Sato, T. Tanaka, T. Matsuhisa, H. Hasegawa: Dieses Bulletin, 8, 626 (1960).

14) C. Djerassi, L.B. High, J. Fried: J. Am. Chem. Soc., 77, 3673 (1958).

15) D.H.R. Barton, A. da S. Campos-Neves, A.I. Scott: J. Chem. Soc., 1957, 2698.

16) H. Kiliani: Ber., 46, 676 (1913); Y. Sato, H.G. Latham, Jr.: J. Org. chem., 22, 1946 (1957).

tallisieren aus Et_2O den Schmp. $186\sim 192^\circ$ zeigten und in jeder Hinsicht identisch mit (IV) waren. 89 mg. Mit Benzol-Petr. äther (1:1) ließ sich ein anderer Stoff eluieren. Er zeigte nach Umkristallisieren aus Petr. äther den Schmp. $137\sim 140^\circ$ und war identisch mit untenstehendem (IX). 2) In eine Lösung von 200 mg (IV) in 10 ccm CHCl_3 wurde 7 Std. lang getrocknetes HCl -Gas bei 0° eingeleitet. Die CHCl_3 -Lösung wurde mit NaHCO_3 -Lösung und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Produkt (201 mg) wurde mit 6 g Silikagel chromatographiert, wobei sich mit Benzol-Petr. äther (1:1) der Hauptteil eluieren ließ. 90 mg. Beim Umkristallisieren aus Petr. äther ergaben sich Nadeln vom Schmp. $140\sim 142^\circ$. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ -Ber.: C, 80.21; H, 9.62. Gef.: C, 80.27; H, 9.62. $[\alpha]_D^{25} + 125^\circ$ ($c=1.039$, CHCl_3). UV: $\lambda_{\text{MeOH}}^{220} 220 \text{ m}\mu$ ($\epsilon 550$). IR (in Nujol) cm^{-1} : 3030 (15 C-H); 1710 (3 und 20 CO); 1646 (Doppelbindung).

Bevor das (IX) mit Benzol-Petr. äther auslief, wurde das (IV) mit demselben Lösungsmittel eluiert; 28 mg.

5 α -Pregnan-3,20-dion (V)⁷⁾—30 mg (IV) wurden in 7 ccm AcOH gelöst, mit Adams- PtO_2 versetzt und 30 Std. unter H_2 hydriert. Die vom Pt-Katalysator abgetrennte Lösung wurde mit einer Lösung von 15 mg CrO_3 in 0.3 ccm AcOH versetzt und 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 25 mg von (V). Blättchen aus Me_2CO , Schmp. $194\sim 197^\circ$.

5 α ,14 β ,17 α -Pregnan-3,20-dion (X)¹⁵⁾: 50 mg (IX) wurden in 3.5 ccm AcOH gelöst, mit 5 mg Adams- PtO_2 versetzt und 25 Std. unter H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Durch Filtrieren wurde die Lösung vom Katalysator abgetrennt, mit einer Lösung von 19 mg CrO_3 in 6 ccm AcOH versetzt und 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von Eiswasser wurden die abgeschiedenen Krist. abfiltriert und aus Et_2O umkristallisiert. Schmp. $140\sim 141^\circ$. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ -Ber.: C, 79.70; H, 10.19. Gef.: C, 79.88; H, 10.13. $[\alpha]_D^{25} + 45^\circ$ ($c=0.840$, CHCl_3). IR (in Nujol) cm^{-1} : 1710 und 1692 (3 und 20 CO).

Einwirkung von Säure bzw. von Base auf (IX)—Eine Lösung von 20 mg (IX), 10 mg KOH und 1 Tropfen Wasser in 2 ccm MeOH wurde 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Neutralisieren mit AcOH und Abdampfen von MeOH ließ eine krist. Masse gewinnen, die nach Umkristallisieren aus Et_2O den Schmp. $186\sim 190^\circ$ zeigte und sich nach allen Daten als identisch mit (IV) erwies. (IX) ließ sich beim 1 stündigen Kochen mit MeOH-HCl auch in das (IV) verwandeln.

Einwirkung von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid auf 15-Hydroxyprogesteron—1) Eine Lösung von 200 mg (I) in 5 ccm Pyridin wurde mit 200 mg *p*- TsCl versetzt und 114 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde in Eiswasser gegossen und der abgeschiedene Niederschlag mit CHCl_3 extrahiert. Die übliche Aufarbeitung ergab 219 mg von krist. Produkt. Beim Umkristallisieren aus Me_2CO ergab sich ein Stoff vom Schmp. $197\sim 200.5^\circ$, der mit dem Ausgangsmaterial identisch war. 101 mg. Nach chromatographischer Reinigung der Mutterlauge mit Silikagel ließen sich 40 mg (I) sowie auch 10 mg (III) isolieren.

2) 200 mg (II) wurden mit *p*- TsCl wie oben behandelt, wobei außer (II) (143 mg) kein Produkt gewonnen wurde.

Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf 15-Hydroxyprogesteron—1) Eine Lösung von 200 mg (I) in 4 ccm Pyridin wurde bei 0° mit 0.8 ccm POCl_3 versetzt und 15 Std. bei -10° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt. 140 mg. Aus der Mutterlauge ließen sich 13 mg des Krist. Produkts mit CHCl_3 ausziehen. Das Ganze wurde mit 6 g Silikagel chromatographiert, wobei sich mit Benzol der Hauptteil eluieren ließ. Nach Umkristallisieren aus Et_2O wurden Krist. vom Schmp. $141\sim 143^\circ$ gewonnen, die mit (III) identisch waren. 80 mg.

2) 200 mg (II) wurden mit POCl_3 auf gleiche Weise behandelt. Dabei wurden Krist. vom Schmp. $140\sim 147^\circ$ erhalten. Bei der chromatographischen Reinigung der Krist. mittels Silikagel wurde der Hauptteil mit Benzol eluiert, der nach Umkristallisieren aus Et_2O den Schmp. $182\sim 184^\circ$ zeigte. 49 mg. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Cl}$ (15 β -Chlor-pregn-4-en-3,20-dion) (VI)—Ber.: C, 72.34; H, 8.32; Cl, 9.82. Gef.: C, 72.15; H, 8.23; Cl, 9.92. $[\alpha]_D^{20} + 100^\circ$ ($c=0.979$, CHCl_3). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 240.2 \text{ m}\mu$ ($\epsilon 15,400$). IR (in Nujol) cm^{-1} : 1702 (20 CO); 1666 (3 CO); 1617 (Doppelbindung).

5 β ,15 β -Hydroxypregnan-3,20-dion—Wenn man das 15 β -Hydroxypregna-4,6-dien-3,20-dion (VII)¹³⁾ mit MeOH und Pd-C katalytisch hydrierte, ließ sich als Reduktionsprodukt nur das (VIII) gewinnen; aber die katalytische Hydrierung in alkalischem Medium (0.025 Mol. KOH-MeOH) lieferte außer (VIII) noch ein Reduktionsprodukt, nämlich 5 β ,15 β -Hydroxypregnan-3,20-dion. Beide 5-Epimere ließen sich durch Chromatographie mit Silikagel voneinander trennen. Prismen aus MeOH . Schmp. $223.5\sim 227^\circ$. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ -Ber.: C, 75.86; H, 9.70. Gef.: C, 75.75; H, 9.76. $[\alpha]_D^{25} + 77^\circ$ ($c=1.111$, CHCl_3). IR (in Nujol) cm^{-1} : 3480 (15 OH); 1710 und 1700 (3 und 20 CO).

Wir danken Frl. H. Yamanouchi sowie Frl. K. Hayashi für die Ausführung der Mikroanalysen. Ferner möchten wir Frl. N. Kurosawa für die Aufnahme der Infrarot-Spektren herzlich danken.

Zusammenfassung

Es wird das chemische Verhalten des 15β - bzw. des 15α -Hydroxyprogesterons gegen *p*-Toluolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfochlorid und Phosphoroxychlorid beschrieben. Dabei wird gezeigt, daß sich das 15β - bzw. 15α -Hydroxyl wie die axiale bzw. äquatoriale Hydroxyl-Gruppe in der Cyclohexanreihe verhält.

(Eingegangen am 4. Juli, 1961)
