

RUDOLF TSCHESCHE, FRANZ RIEMHOFER und GÜNTHER SNATZKE

Die Allylbromierung von Δ^{16} -Pregnen-20-ketonen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 17. Oktober 1964)

Die *N*-Brom-succinimid-Bromierung von 3β -Acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnen-dion-(12.20) gibt dessen 15 β -Brom-Derivat, das mit Kalilauge in guter Ausbeute Δ^{15} -5 α -Pregnendiol-(3 β .17 α)-dion-(12.20) liefert. Das im Ring C nicht substituierte analoge En-on gibt unter denselben Bromierungsbedingungen ein Gemisch der beiden 15-Brom-Derivate und das 16 β .17 α -Dibrom-Additionsprodukt neben viel Δ^{14} -16-Dien-on-(20). Die Alkalihydrolyse bzw. Umsetzung dieses Gemisches mit Silbernitrat in wäßr. Aceton führt auch zu den epimeren 15-Hydroxy- Δ^{16} -en-20-ketonen.

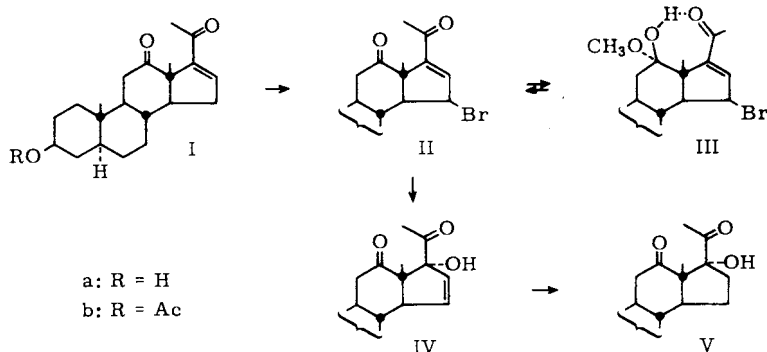
Im Rahmen unserer Untersuchungen über Digitanolglykoside¹⁾, die häufig eine Sauerstofffunktion in Stellung 15 tragen^{2,3)}, sollte ein präparativ ergiebiger Weg zur Synthese von 15-Hydroxy-20-oxo-pregnanen gefunden werden. Neben der mikrobiellen Hydroxylierung⁴⁾, die aber unter dem Einfluß verschiedener Substituenten einen anderen Verlauf nehmen kann, sind Verfahren bekannt, die von Δ^{15} -ungesättigten 17-Ketonen ausgehen^{5,6)}. In der Δ^{16} -Pregnenreihe ließ sich durch Allylbromierung eines 12 α -Brom-dions-(11.20) mit *N*-Brom-succinimid und anschließende Substitution mittels Silberacetat eine 15-Acetoxy-Gruppe einführen, doch entstand daneben eine größere Menge des Δ^{14} -16-Diens⁷⁾. Nach einem Patent⁸⁾ soll diese Reaktionsfolge auch bei im Ring C unsubstituierten Δ^{16} -En-20-ketonen durchführbar sein.

Als Ausgangsmaterial für unsere Untersuchungen wählten wir das aus Hecogenin leicht zugängliche 3β -Acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnendion-(12.20) (I)⁹⁾. Die bei anderen ungesättigten Steroiden erfolgreich angewandte Allyloxydation mit tert.-Butylchromat¹⁰⁾ oder tert.-Butylperbenzoat¹¹⁾ führte hier jedoch unter verschiedenen Bedingungen immer

- 1) X. Mitteil. über Digitanole: R. TSCHESCHE und G. BRÜGMANN, *Tetrahedron* [London] **20**, 1469 [1964].
- 2) R. TSCHESCHE, *Angew. Chem.* **73**, 727 [1961].
- 3) J. v. EUW und T. REICHSTEIN, *Helv. chim. Acta* **47**, 711 [1964].
- 4) vgl. z. B. die Übersichtsreferate von CH. TAMM, *Angew. Chem.* **74**, 225 [1962], und J. R. PASQUALINI, *Ann. Chim.* [13] **8**, 27 [1963].
- 5) Addition von Alkoholen: E. W. CANTRALL, R. LITTELL und S. BERNSTEIN, *J. org. Chemistry* **29**, 64, 214 [1964].
- 6) WOLFF-KISHNER-Reduktion der entsprechenden Epoxyde: C. DJERASSI und G. v. MUTZENBECHER, *Proc. chem. Soc.* [London] **1963**, 377.
- 7) F. B. COLTON und E. C. KENDALL, *J. biol. Chemistry* **194**, 247 [1952].
- 8) H. J. RINGOLD, F. SONDHEIMER und G. ROSENKRANZ, *Amer. Pat.* 2964 544 [1960], *C. A.* **55**, 11473i [1961].
- 9) M. E. WALL, H. E. KENNEY und E. S. ROTHMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5665 [1955]; M. E. WALL und Mitarbb. haben offenbar die Drehwerte des Acetats VIIIb und des freien Alkohols VIIIa vertauscht. Für das Acetat geben sie $[\alpha]_D^{25}$: +45° an, für den freien Alkohol $[\alpha]_D^{25}$: +31°.
- 10) R. V. OPPENAUER und H. OBERRAUCH, *An. Asoc. quím. argent.* **37**, 246 [1949], *C. A.* **44**, 3871c [1950]; vgl. auch K. HEUSLER und A. WETTSTEIN, *Helv. chim. Acta* **35**, 284 [1952].
- 11) L. STÁRKA, *Pharmazie* **17**, 126 [1962].

nur zu einer Vielzahl von Produkten, so daß diese Reaktionen nicht weiter verfolgt wurden. Die wie üblich¹²⁾ vorgenommene Allylbromierung lieferte dagegen in guter Ausbeute ein 15-Brom-Derivat (II), dessen Struktur aus den Spektren gefolgert wurde. Im UV verschob sich das Maximum der Δ^{16} -En-on-(20)-Gruppierung von 227 auf 232 $m\mu$ ¹³⁾, im NMR-Spektrum ist das Signal des Methyls C-21 erhalten geblieben, das als Triplett auftretende Signal des olefinischen Protons an C-16 in I um 0.16 ppm zu tieferer Feldstärke verschoben und durch das verbliebene Proton an C-15 zu einem Dublett aufgespalten. Damit ist das Brom in Stellung 15 lokalisiert, es dazu geminales Proton liefert erwartungsgemäß ein Quartett um $\tau = 5.12$. Die im Mikromaßstab durchgeführte Dehydrobromierung mit Silbernitrat in Pyridin¹⁴⁾ ergab überdies ein Produkt mit der charakteristischen UV-Bande eines $\Delta^{14,16}$ -Dien-ons-(20)¹⁵⁾ bei 304 $m\mu$.

Die Konfiguration des Broms ergibt sich ebenfalls aus dem NMR-Spektrum. Das Signal der Methylgruppe C-18 ist gegenüber dem des in 15 unsubstituierten Ausgangsprodukts I um 19 Hz zu kleinerer Feldstärke verschoben, während die Signale der Methylgruppen C-19 und C-21 etwa an der alten Stelle geblieben sind. Dieser Shift von 19 Hz liegt in der gleichen Größe wie er für den Einfluß eines axialen 2 β - oder 6 β -Halogenatoms auf die Methylgruppe C-19 angegeben wird (14 bis 19 Hz)¹⁶⁻¹⁸⁾. Das Brom in II nimmt daher (pseudo)-axiale 15 β -Lage ein.



Beim Behandeln von II mit Methanol fällt ein kristallines Hemiketal III an, das beim Aufbewahren stabiler als das freie Keton ist. Seine Formulierung erfolgte analog zum bekannten bromfreien Produkt, das M. E. WALL und S. SEROTA¹⁹⁾ erhalten haben. Die Änderung der molaren Drehung durch Halbketalisierung beträgt -600° , was gut mit dem publizierten Wert von $\Delta[M]_D = -560^\circ$ übereinstimmt¹⁹⁾; die UV-Bande verschiebt sich um 14 $m\mu$ bathochrom (Lit.¹⁹⁾: 15 $m\mu$). Im IR-Spektrum tritt

12) L. HORNER und E. H. WINKELMANN, *Angew. Chem.* **71**, 349 [1959].

13) F. B. COLTON und E. C. KENDALL⁷⁾ fanden für ihr Produkt ein $\Delta\lambda$ von +4 $m\mu$.

14) PL. A. PLATTNER, KD. MEIER und H. HEUSSER, *Helv. chim. Acta* **30**, 905 [1947].

15) J. P. DÚSZA, M. HELLER und S. BERNSTEIN in *Physical Properties of the Steroid Hormones*, S. 69 (Editor L. L. ENGEL), Pergamon Press, Oxford 1963.

16) R. E. ZÜRCHER, *Helv. chim. Acta* **46**, 2054 [1963].

17) J.-C. JACQUESY, J.-M. LEHN und J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim. France* **1961**, 2444.

18) A. D. CROSS, H. CARPIO und H. J. RINGOLD, *J. med. pharmac. Chem.* **6**, 198 [1963].

19) *Tetrahedron [London]* **10**, 238 [1960].

eine konzentrationsunabhängige Hydroxylbande bei 3360/cm auf, die auf eine interne Wasserstoffbrücke zurückgeführt werden muß, die nur bei 12 α -Methoxy-12 β -hydroxy-Konfiguration möglich ist.

Der nach der Literatur ^{7,8)} versuchte Austausch des Broms gegen die Acetoxygruppe mit Alkali- oder Silberacetat in Aceton oder Eisessig ergab nur komplexe Gemische, so daß das Verhalten von II gegen KOH geprüft wurde. Um eine Alkoholaddition ²⁰⁾ zu vermeiden, wurde in wäßr. Dioxan gearbeitet. Anstelle des erwarteten 15-Hydroxyprodukts erhielten wir dabei jedoch in guter Ausbeute das allein auftretende $\Delta^{15-5\alpha}$ -Pregneniol-(3 β .17 α)-dion-(12.20) (IV). Diese Verbindung zeigte nicht mehr die für α ., β -ungesättigte Ketone charakteristischen UV- und IR-Banden. Im NMR-Spektrum treten zwei den olefinischen Protonen entsprechende Signalgruppen bei $\tau = 4.13$ (H an C-15) und $\tau = 3.86$ (H an C-16) auf. Das Proton des 3 β -Hydroxyls gibt ein Singulett bei $\tau = 8.04$, das des an einer H-Brücke zum Carbonyl C-12 beteiligten 17 α -Hydroxyls bei $\tau = 5.23$; bei Temperaturerhöhung wird ersteres mehr als letzteres zu höherer Feldstärke hin verschoben und kann mit D₂O im Gegensatz zu diesem schnell zum Verschwinden gebracht werden. Die H-Brücke ist auch im IR-Spektrum feststellbar (s. Versuchsteil). Katalytische Hydrierung über Pd/Tierkohle ergab 5 α -Pregnan-diol-(3 β .17 α)-dion-(12.20) (V), dessen Acetat mit authentischem Material ^{21, 22)} identisch war. Offenbar greift OH[⊖] in einer Simultanreaktion ausschließlich am tertiären C-17 an unter gleichzeitiger Ablösung des Bromid-Ions. Eine andere Möglichkeit besteht im Angriff von OH[⊖] an C-20 und intermediärer Ausbildung eines 20-Hydroxy-17 α .20-epoxyds, dessen Öffnung bei gleichzeitiger Bromid-Eliminierung und Doppelbindungsisomerisierung zum Δ^{15} -En-17 α -hydroxy-20-keton führen würde ^{*)}.

Diese Substitution unter Umlagerung schien eine neue einfache Methode zur Darstellung der pharmakologisch interessanten 17 α -Hydroxy-20-ketone zu sein. Die Übertragung auf das im Ring C unsubstituierte 3 β -Acetoxy- $\Delta^{16-5\alpha}$ -pregnenon-(20) (VIII) ⁹⁾ zeigte aber, daß die 12-Ketogruppe offenbar für den Verlauf der Bromierung von entscheidendem Einfluß ist. Unter völlig analogen Bedingungen erhielten wir aus VIII neben einem Gemisch der beiden 15-Bromprodukte IX und X beträchtliche Mengen des $\Delta^{14.16}$ -Dien-ons-(20) VII ¹⁴⁾ und etwa 10% des Dibromids VI. Die Bromierung verläuft hier somit nicht mehr stereospezifisch und außerdem verlieren beide 15-Bromderivate viel leichter HBr als II, wie sich auch durch zweidimensionale Dünnschichtchromatographie an Kieselgel beweisen ließ. Der dabei gebildete Bromwasserstoff setzt aus überschüssigem *N*-Brom-succinimid Brom frei, das sich an die Δ^{16} -Doppelbindung zu VI addieren kann. Dementsprechend entsteht dieses Dibromid in praktisch quantitativer Ausbeute aus VIII bei der Behandlung mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff bei Raumtemperatur; in der Siedehitze und unter Belichtung erhält man das gleiche Gemisch, das bei der *N*-Brom-succinimid-Reaktion anfiel. MARKER und Mitarbb. ²³⁾

*) Wir danken Herrn Prof. Dr. J. GOERDELER für diesen Hinweis.

²⁰⁾ D. K. FUKUSHIMA und T. T. GALLAGHER, J. Amer. chem. Soc. **73**, 196 [1951].

²¹⁾ E. S. ROTHMAN und M. E. WALL, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2229 [1955].

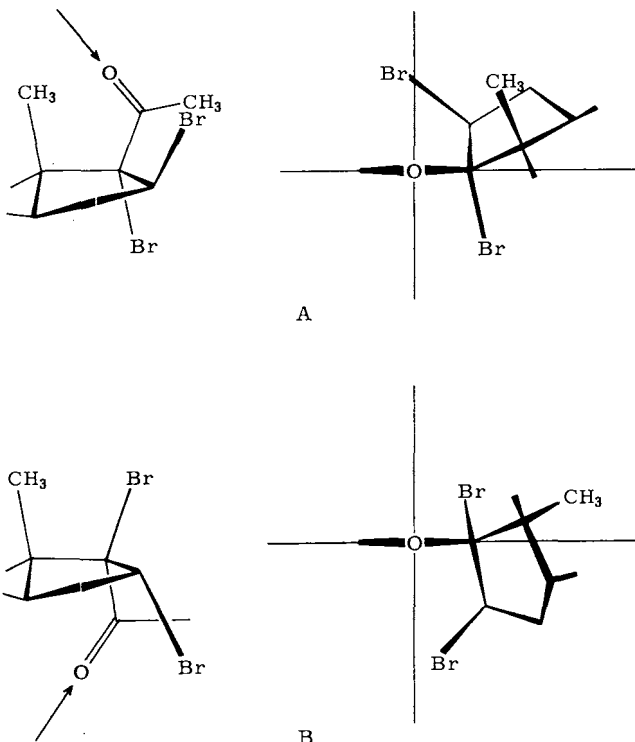
²²⁾ P. L. JULIAN, CH. C. COCHRANE, A. MAGNANI und W. J. KARPEL, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3153 [1956]. Wir danken Herrn Dr. P. L. JULIAN, Franklin Park, Ill., USA, auch hier sehr für die freundliche Überlassung einer Vergleichsprobe.

²³⁾ R. E. MARKER, R. B. WAGNER und E. L. WITTBECKER, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2093 [1942].

haben eine solche Bromaddition bereits für das 5 β -Isomere von VIII beschrieben, ohne auf die Konfiguration näher einzugehen.

Da die Addition nach einem Ionenmechanismus verlaufen dürfte, ist a priori eine 16 β .17 α -Konfiguration mit (pseudo)-diaxialer Anordnung der beiden Bromatome zu erwarten, wofür auch die Spektren sprechen. VI zeigt einen stark positiven COTTON-Effekt ($\Delta\epsilon = +5.55$, $\lambda_{\max} 310 \text{ m}\mu$), der nach Größe und Lage der Bande eine quasi-axiale Anordnung des 17-Bromatoms zum Carbonyl 20 beweist²⁴).

Die Betrachtung der Kalottenmodelle der beiden möglichen 16.17-*trans*-Dibrom-20-oxopregnane ergibt, daß für jedes nur zwei Konformationen der Seitenkette sterisch möglich sind und daß die Drehbarkeit der Seitenkette durch die voluminösen Bromatome unterbunden wird. Da der Carbonylsauerstoff auf Grund der Dipol-Dipol-Abstoßung eine möglichst große Entfernung von den beiden Bromatomen einnehmen wird, scheidet jeweils eine der beiden möglichen Konformationen aus; die übrigbleibenden führen im Falle des 16 β .17 α -Dibrom-Produktes zu einem stark positiven, im Falle des 16 α .17 β -Isomeren zu einem schwächer negativen COTTON-Effekt (siehe Abbild. A und B).

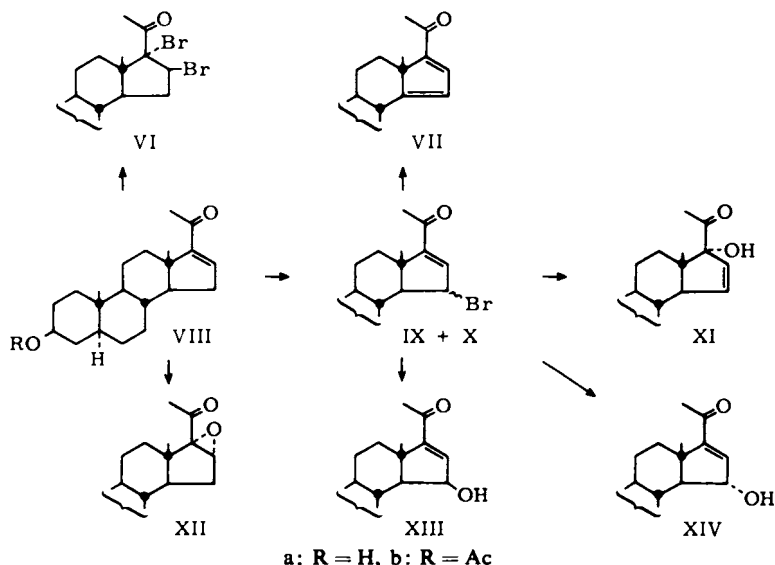


Oktantenprojektionen der stabilsten Seitenketten-Konformationen eines 16 β .17 α -Dibrom-20-ketons (VI) (A) und 16 α .17 β -Dibrom-20-ketons (B)

Der gefundene stark positive COTTON-Effekt zeigt also, daß es sich bei VI um das 16 β .17 α -Dibrom-3 β -acetoxy-5 α -pregnanon-(20) handeln muß. Die nach dem Atom-

²⁴) C. DJERASSI und W. KLYNE, J. Amer. chem. Soc. 79, 1506 [1957].

modell postulierte Aufhebung der freien Drehbarkeit der Seitenkette wird durch die Tieftemperatur-Messung des Zirkulardichroismus bestätigt: Der COTTON-Effekt bleibt bei Abkühlung auf -187° konstant, die bei tiefer Temperatur angenommene thermodynamisch stabilste Konformation ändert sich also im Verlauf der Temperaturerhöhung um etwa 200° nicht^{25, 26)}. UV- und IR-Spektren bestätigen die quasiauxiale Anordnung (λ_{\max} 303 m μ , ν'_{\max} 1710/cm), die Lage des CH₃-18-Signals im NMR-Spektrum ist ebenfalls mit obiger Konfiguration in Einklang.



Wegen der großen Zersetzlichkeit der Monobromierungsprodukte IX und X wurde das Rohprodukt der Allylbromierung mit KOH bzw. Sodalösung hydrolysiert. Neben großen Mengen des Diens VII²⁷⁾ ließen sich hier das 15 β -hydroxy- Δ^{16} - (XIII) und das 17 α -hydroxy- Δ^{15} -ungesättigte Keton XI fassen. Ersteres dürfte unter Inversion aus dem 15 α -Bromprodukt, letzteres wie bei II aus dem 15 β -Bromketon durch gleichzeitige Umlagerung entstanden sein. Das 15 α -Hydroxy- Δ^{16} -en-20-keton XIV konnte auch dünnstschichtchromatographisch nicht nachgewiesen werden.

Die Struktur von XIII ergab sich einmal aus dem UV-Spektrum, das noch die α,β -ungesättigte Ketogruppierung anzeigte (λ_{\max} 231.5 m μ , $\log \epsilon = 3.85$), und aus der sehr leichten Wasserabspaltung zum Dien-on VII. Das Umlagerungsprodukt XI wurde aufgrund der Ähnlichkeit der Spektren mit denen von IV analog formuliert.

Wird die Umsetzung statt dessen nach WINSTEIN und Mitarbb.²⁸⁾ mit Silbernitrat in wäßrigem Aceton vorgenommen, so wird anstelle des Umlagerungsproduktes das

²⁵⁾ A. MOSCOWITZ, K. M. WELLMAN und C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3515 [1963]; Proc. nat. Acad. Sci. USA **50**, 799 [1963].

²⁶⁾ G. SNATZKE, D. BECHER und J. R. BULL, Tetrahedron [London] **20**, 2443 [1964].

²⁷⁾ Aufgrund unserer Versuche ist nicht zu entscheiden, ob die Gesamtmenge des Diens bereits im Rohprodukt vorgelegen hatte oder erst z. Tl. durch die Alkalibehandlung entstanden ist.

²⁸⁾ W. G. YOUNG, S. H. SHARMAN und S. WINSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1376 [1960].

15 α -Hydroxy- Δ^{16} -en-on-(20) XIV isoliert. Die Dehydrobromierung zum $\Delta^{14,16}$ -Dien-on-(20) stellt hier aber die bevorzugte Reaktion dar. Die Struktur von XIV ergibt sich wie die von XIII, die Konfiguration aus der Geschwindigkeit der Dehydratisierung (bei XIV wesentlich langsamer als bei XIII). Das NMR-Spektrum kann zur Konfigurationszuordnung nicht verwendet werden, da im Gegensatz zu den gesättigten 15-Hydroxy-Verbindungen²⁹⁾ XIII und XIV fast die gleiche chemische Verschiebung für das Methylsignal C-18 aufweisen. Wird die gleiche Reaktion mit dem Bromprodukt II ausgeführt, so entsteht fast ausschließlich das entsprechende $\Delta^{14,16}$ -Dien-dion-(12.20).

Da der Weg über das 15-Bromprodukt beim im Ring C unsubstituierten Δ^{16} -En-on-(20) VIII nicht zum gewünschten Ziel geführt hat, versuchten wir auch hier, die direkte Allyloxydation mit tert.-Butylchromat zu erreichen. Neben einem sauerstoffreichen Oxydationsprodukt der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_{23}H_{34}O_6$ konnte dabei in etwa 15-proz. Ausbeute das bekannte 3 β -Acetoxy-16 α .17 α -epoxy-5 α -pregnanon-(20) (XII)^{31,32)} isoliert werden. Für das Auftreten des Δ^{16} -En-dions-(15.20) konnte kein Anhaltspunkt gefunden werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroskop-Heiztisch nach Kofler bestimmt, die UV-Spektren wurden mit einem „Cary 14“-Spektrophotometer, wenn nicht anders angegeben, in Methanol gemessen, die IR-Spektren mit den Perkin-Elmer-Spektrophotometern Modell 21 und 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit) aufgenommen.

Zur Messung der optischen Drehung wurde ein Kreispolarimeter 0.01° von Zeiss-Winkel oder ein Perkin-Elmer-Polarimeter Modell 141 benutzt.

Die Kernresonanz-Spektren wurden mit einem Varian A-60 aufgenommen; mit $J_{x,y}$ werden hier die Linienaufspaltungen bezeichnet, die nur bei Behandlung nach der I. Ordnung den eigentlichen Koppelkonstanten gleichzusetzen sind. Der Zirkulardichroismus wurde mit einem Dichrographen von Roussel-Jouan, Paris — wenn nicht anders vermerkt — in Dioxan gemessen. Angegeben werden alle Maxima in $m\mu$ und $\Delta\epsilon$.

Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikroanalytischen Labor und vom Mikroanalytischen Laboratorium A. BERNHARDT, Mülheim/Ruhr, angefertigt.

Die Dünnschichtchromatographie wurde in der früher beschriebenen Art ausgeführt³³⁾. Zur präparativen Dünnschichtchromatographie³⁴⁾ wurden Glasplatten 20 × 20 cm² benutzt, die mit 20 g Kieselgel G oder Kieselgel HF₂₅₄ (E. Merck AG, Darmstadt) beschichtet wurden. Als Fluoreszenz-Indikator wurde bei Verwendung von Kieselgel G Anthracen (0.5 mg je ccm Laufmittel)³⁵⁾ benutzt. Zur Säulenchromatographie verwendete man neutrales Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I (M. Woelm, Eschwege) oder Kieselgel (Hermann, Köln), das durch Sieben auf einheitliche Korngröße gebracht wurde. Das Kieselgel wurde vor Verwendung mit Essigsäure ausgekocht, mit Wasser neutral gewaschen und bei 120° 24 Std. aktiviert.

29) 15 β -OH: Shift um 16 Hz; 15 α -OH: Shift um etwa 2 Hz zu tieferer Feldstärke^{16,30)}.

30) Y. KAWAZOE, Y. SATO, M. NATSUME, H. HASEGAWA, T. OKAMOTO und K. TSUDA, Chem. pharmac. Bull. **10**, 338 [1962].

31) B. CAMERINO, C. G. ALBERTI und A. VERCELLONE, Gazz. chim. ital. **83**, 795 [1953].

32) R. B. MOFFET und G. SLOMP JR., J. Amer. chem. Soc. **76**, 3678 [1954].

33) R. TSCHESCHE, W. FREYTAG und G. SNATZKE, Chem. Ber. **92**, 3053 [1959].

34) H. HALPAAP, Chemie-Ing.-Techn. **35**, 488 [1963].

35) G. SNATZKE, H. PIEPER und R. TSCHESCHE, Tetrahedron [London] **20**, 107 [1964].

*3 β -Acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnendion-(12.20) (Ib)*³⁶⁾ wurde durch MARKER-Abbau von *Hecogenin* nach WALL⁹⁾ dargestellt. IR (Chlf.): Banden bei 1710, 1670, 1590, 1370 und 1250/cm; Zirkulardichroismus ($c = 1.27$ mg/g): 290 (+4.64), 296 (+4.46); NMR (CCl₄): Signale bei $\tau = 9.04$ (Singulett, CH₃-19), 8.73 (Singulett, CH₃-18), 8.07 (Singulett, 3 β -Acetat), 7.78 (Singulett, CH₃-21), 3.59 (Triplett mit einer Aufspaltung von 2.2 Hz, H-16), (Deuteriochloroform): Signale bei $\tau = 9.03$ (Singulett, CH₃-19), 8.68 (Singulett, CH₃-18), 7.98 (Singulett, 3 β -Acetat), 7.68 (Singulett, CH₃-21), 3.38 (Triplett, H-16).

Versuche zur Allyloxydation des 3 β -Acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnendions-(12.20) (Ib) mit tert.-Butylchromat

a) 100 mg *Ib* wurden in 2 ccm absol. Benzol mit 1 ccm Eisessig und 1.5 ccm *tert.-Butylchromat*-Lösung¹⁰⁾ 28 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde nach Versetzen mit Wasser mit Äther extrahiert; der Rückstand der organischen Phase (77 mg gelbes Öl) war nach dem Dünnschichtchromatogramm ein Gemisch vieler Substanzen.

b) 100 mg *Ib* wurden in 3 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff mit 0.25 ccm Eisessig, 0.1 ccm Acetanhydrid sowie 1 ccm *tert.-Butylchromat*-Lösung versetzt und 10 Stdn. unter Stickstoff auf 80° erwärmt. Anschließend wurden unter Eiskühlung langsam 150 mg Oxalsäure (gelöst in 3 ccm Wasser) eingerührt, dann noch 150 mg feste Oxalsäure zugegeben und 2 Stdn. bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Zugabe von 20 ccm Wasser wurde mit Äther wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Dünnschichtchromatogramm des Rohprodukts (48 mg hellgelber Schaum) war auch hier ein sehr komplexes Gemisch entstanden.

Perester-Reaktion des 3 β -Acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnendions-(12.20) (Ib): Die Lösung von 100 mg *Ib* in 2 ccm Eisessig wurde mit 20 mg Kupfer(I)-bromid versetzt und unter Stickstoff auf 120° erwärmt. Innerhalb von 5 Min. wurden 0.5 ccm *tert.-Butylperbenzoat* zugegeben und anschließend wurde noch weitere 15 Min. auf 120° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Beim Aufarbeiten hinterblieben 150 mg gelbbraunes Öl, das sich dünn-schichtchromatographisch als sehr komplexes Gemisch erwies.

15 β -Brom-3 β -acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnendion-(12.20) (IIb): 100 mg *Ib* wurden in 10 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff mit 53 mg feingepulvertem, frisch kristallisiertem *N-Brom-succinimid* versetzt und bei der Siedetemperatur des Tetrachlorkohlenstoffs mit zwei 200 W-Glühlampen 5 Min. belichtet. Beim Eindampfen der mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Reaktionslösung verblieben 124 mg gelbes Öl, aus dem durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, Benzol/Aceton 10:1) 98 mg reines *IIb* gewonnen wurden.

Zweimalige Kristallisation aus Äther gab 72 mg lange, farblose Nadeln, die sich innerhalb von etwa 3 Wochen langsam braun färbten. Schmp. 148–151° (Zers.); $[\alpha]_D^{25}$: $-175 \pm 3^\circ$ ($c = 1$, Chlf.); $[\alpha]_D^{25}$: $-164 \pm 3^\circ$ ($c = 0.398$, CCl₄); UV: λ_{\max} 232 m μ ($\log \epsilon = 4.00$); IR (Chlf.): Banden bei 1710, 1675, 1585, 1370 und 1250/cm, (CCl₄): Banden bei 1718, 1686, 1587, 1367 und 1243/cm; Zirkulardichroismus ($c = 0.673$ mg/g): 310 (+2.38), 328 (+2.36); NMR (CCl₄): Signale bei $\tau = 8.98$ (Singulett, CH₃-19), 8.42 (Singulett, CH₃-18), 8.07 (Singulett, 3 β -Acetat), 7.71 (Singulett, CH₃-21), 5.12 (Quadruplett mit $J_{15/16} = 2.8$ und $J_{14/15} = 5.2$ Hz, H-15 α), 3.43 (Dublett mit $J_{15/16} = 2.8$ Hz, H-16).

C₂₃H₃₁BrO₄ (451.4) Ber. C 61.20 H 6.92 Br 17.70 Gef. C 61.51 H 6.63 Br 18.67

3 β -Acetoxy- Δ^{14} -5 α -pregnadiendion-(12.20): 10 mg *IIb* wurden in 0.5 ccm *Pyridin* gelöst, mit 30 mg *Silbernitrat* versetzt und 40 Stdn. im Dunkeln bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Zufügen von Benzol und Ansäuern mit 1 *n* H₂SO₄ wurde wie üblich aufgearbeitet. Das entstandene *Dienon* absorbierte im UV bei 304 m μ .

³⁶⁾ Im folgenden werden alle 3 β -Hydroxyverbindungen mit a, die 3 β -Acetoxyverbindungen mit b bezeichnet.

15 β -Brom-12 β -hydroxy-12 α -methoxy-3 β -acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20) (IIIb): 146 mg *IIIb* wurden in 5 ccm *Methanol* gelöst. Bereits nach kurzer Zeit setzte Kristallisation ein, die nach etwa 2 Stdn. beendet war. Die feinen Nadeln wurden abgenutscht, mit *Methanol* gewaschen und bei Raumtemperatur i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 130 mg.

IIIb konnte auch direkt aus dem Rohprodukt der Allylbromierung erhalten werden, da aus dessen Lösung in *Methanol* das schwerlösliche Halbketal in reiner Form auskristallisierte. Umkristallisationsversuche waren erfolglos, da sich dabei das Halbketal sehr leicht wieder zum Keton umwandelt. Aus dem Halbketal bildet sich beim Stehenlassen in *Aceton* schon in kurzer Zeit das Keton zurück; die Kristalle sind etwas beständiger als die des Ketons, sie färben sich erst nach längerer Zeit allmählich braun. Schmp. 151–153° (Zers.); $[\alpha]_D^{25}$: $-277 \pm 3^\circ$ ($c = 0.468$, CCl_4); UV: λ_{max} 246 m μ ($\log \epsilon = 4.06$); IR (CS_2): Banden bei 3360, 1730, 1660 und 1240/cm; Zirkulardichroismus ($c = 2.52$ mg/g): 320 (+1.57), 330 (+1.50).

$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{BrO}_5$ (483.5) Ber. C 59.62 H 7.30 Br 16.53 1OCH_3 6.42

Gef. C 59.50 H 7.29 Br 15.60 OCH_3 5.95

Die Umsetzung von *IIB* mit Silber-, Natrium- oder Kaliumacetat ergab in verschiedenen Lösungsmitteln mit oder ohne Zusatz von Natriumjodid nur komplexe Gemische.

Umsetzung von *IIB* mit Silbernitrat: Die Lösung von 10 mg *IIB* in 1 ccm *Aceton* wurde mit 1 ccm einer 1-proz. wäbr. Silbernitrat-Lösung versetzt und 10 Min. geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherphase wie üblich aufgearbeitet. Die Dünnschichtchromatographie des Rohproduktes (6 mg gelbes Öl) zeigte, daß hauptsächlich das $\Delta^{14,16}$ -Dien-on-(20) entstanden war, daneben aber auch in sehr geringer Menge 2 polarere Substanzen, die nicht mit *IVb* identisch waren und bei denen es sich um die beiden isomeren 15-Hydroxy-Produkte handeln dürfte.

3 β .17 α -Dihydroxy- Δ^{15} -5 α -pregnendion-(12.20) (IVa)

a) Die Lösung von 218 mg *IIB* in 5 ccm *Dioxan* wurde mit 5 ccm 5-proz. wäbr. *Kalilauge* versetzt und 3 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Es wurde mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Eindampfen der mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformphasen verblieben 160 mg Kristalle. Zweimalige Kristallisation aus Essigester gab 107 mg dicke, kompakte Stäbchen.

b) 6.5 g *Ib* wurden nach der bereits gegebenen Vorschrift mit *N-Brom-succinimid* bromiert. Die Lösung des Bromierungsrohproduktes in 150 ccm *Dioxan* wurde mit 100 ccm 5-proz. wäbr. *Kalilauge* bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Dann wurde wie unter a) aufgearbeitet, wobei 4.45 g hellbrauner Schaum erhalten wurden, aus dem durch Kristallisation aus Essigester 3.3 g noch etwas gelb gefärbte Kristalle gewonnen werden konnten.

Diese Kristallfraktionen wurden in 100 ccm Chloroform gelöst und über 15 g Kieselgel filtriert. Nachdem mit 200 ccm Chloroform nachgespült war, enthielten die vereinigten Filtrate 3.1 g reines *IVa*, aus Essigester dicke, kompakte Stäbchen. Schmp. 231–233° nach langsamer Sublimation zum Deckglas ab 220°; $[\alpha]_D^{25}$: $+31 \pm 3^\circ$ ($c = 1$, Chlf.); UV: λ_{max} 290 m μ ($\log \epsilon = 1.85$); IR (Chlf.): Banden bei 3608, 3480 (breit), 1711 und 1694/cm, (in CCl_4 bei $c = 10^{-3}$ Mol/l): 3490/cm; Zirkulardichroismus ($c = 1.16$ mg/g): 294 (+3.94); NMR (*Deuteriochloroform*): Signale bei $\tau = 9.07$ (Singulett, CH_3 -19), 8.98 (Singulett, CH_3 -18), 8.04 (Singulett, OH-3 β , verschiebt sich bei Temperaturerhöhung auf 54° nach 8.20 und ist nach D_2O -Behandlung völlig verschwunden), 7.61 (Singulett, CH_3 -21), 5.23 (Singulett, OH-17 α , verschiebt sich bei Temperaturerhöhung auf 54° nach 5.28, verschwindet nach D_2O -Behandlung jedoch nicht ganz, sondern verringert lediglich seine Intensität), 4.13 (Quadruplett, H-15, mit $J_{15/16} = 6.1$ und $J_{15/14} = 3.2$ Hz), 3.86 (Quadruplett, H-16, mit $J_{15/16} = 6.1$ und $J_{14/16} = 1.5$ Hz).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (346.5) Ber. C 72.80 H 8.73 Gef. C 72.82 H 8.56

17 α -Hydroxy-3 β -acetoxy- Δ^{15} -5 α -pregnendion-(12.20) (IVb): 154 mg *IVa* wurden in 2 ccm Pyridin mit 2 ccm *Acetanhydrid* über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 174 mg kristallines *Acetat*, aus dem durch zweimaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan 105 mg dünne, lange Blättchen erhalten wurden. Schmp. 136–139°; $[\alpha]_D^{25}$: +21 \pm 3° ($c = 1$, Chlf.); IR (Chlf.): Banden bei 3475 (breit), 1725 (Schulter), 1711, 1692, 1368, 1245/cm, (in CCl_4 bei $c = 10^{-3}$ Mol/l): 3492/cm; Zirkulardichroismus ($c = 1.68$ mg/g): 294 (+3.70).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (388.5) Ber. C 71.10 H 8.30 1 O-Acetyl 11.08
Gef. C 71.00 H 8.26 O-Acetyl 11.03

3 β .17 α -Dihydroxy-5 α -pregnandion-(12.20) (Va): 280 mg *IVa* wurden in 20 ccm Äthanol über 30 mg 5-proz. Palladium/Tierkohle bei 25° innerhalb von 10 Stdn. hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen i. Vak. hinterblieben 281 mg Kristalle, aus denen durch mehrmalige Umkristallisation aus Essigester 103 mg dicke, kompakte Stäbchen erhalten wurden. Schmp. 205–206.5° nach langsamer Sublimation zum Deckglas ab 196°; $[\alpha]_D^{25}$: +61 \pm 3° ($c = 1$, Chlf.); IR (Chlf.): Banden bei 3605, 3490 (breit), 1702, 1688, 1355, 1062, 1027/cm; Zirkulardichroismus ($c = 2.16$ mg/g): 297 (+3.50); NMR (Deuteriochloroform): Signale bei $\tau = 9.10$ (Singulett, CH_3 -19), 9.01 (Singulett, CH_3 -18), 7.60 (Singulett, CH_3 -21).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (348.5) Ber. C 72.38 H 9.26 Gef. C 72.11 H 9.12

17 α -Hydroxy-3 β -acetoxy-5 α -pregnandion-(12.20) (Vb): 146 mg *Va* wurden in 2 ccm Pyridin mit 2 ccm *Acetanhydrid* über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 157 mg kristallines *Acetat*, aus dem durch mehrmalige Umkristallisation aus Methanol/Wasser 96 mg dicke, kompakte Stäbchen erhalten wurden. Schmp. 132–134° (Lit.^{21,22}): 130–131°, 129–131°, Misch-Schmp. 131–133°, Schmp. der Vergleichssubstanz²²) 130.5 bis 133°; $[\alpha]_D^{25}$: +48 \pm 3° ($c = 1$, Chlf.) (Lit.²¹): $[\alpha]_D$: +43°; IR (Chlf.): Banden bei 3490 (breit), 1720, 1703, 1688, 1365, 1245/cm, übereinstimmend mit dem Spektrum des authent. Materials, (CS_2): Banden bei 3500 (breit), 1735, 1706, 1692, 1353, 1234/cm, (in CCl_4 bei $c = 10^{-3}$ Mol/l): 3510/cm; Zirkulardichroismus ($c = 1.63$ mg/g): 296 (+2.92).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (390.5) Ber. C 70.74 H 8.78 Gef. C 70.65 H 8.78

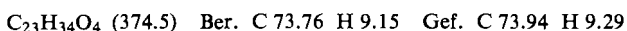
3 β -Acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20) (VIIIb): Darstellung durch MARKER-Abbau von *Tigogenin* nach WALL⁹). Schmp. 167–168° nach langsamer Sublimation zum Deckglas ab 158° (Lit.⁹): 164–166°; $[\alpha]_D^{25}$: +36 \pm 1° ($c = 1$, Chlf.) (Lit.⁹): $[\alpha]_D^{25}$: +45°; Zirkulardichroismus ($c = 1.74$ mg/g): 333 (+1.88); NMR (CCl_4): Signale bei $\tau = 9.13$ (Singulett, CH_3 -19 und CH_3 -18), 8.07 (Singulett, 3 β -Acetat), 7.84 (Singulett, CH_3 -21), 5.45 (Triplett, H-16, mit $J = 2.5$ Hz); (Deuteriochloroform): Signale bei $\tau = 9.13$ (Singulett, CH_3 -19), 9.12 (Singulett, CH_3 -18), 7.98 (Singulett, 3 β -Acetat), 7.75 (Singulett, CH_3 -21), 3.29 (Triplett, H-16).

3 β -Hydroxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20) (VIIIa): 300 mg *VIIIb* wurden in 50 ccm tert.-Butanol unter Stickstoff mit 5 ccm 10-proz. *Kalilauge* verseift. Die übliche Aufarbeitung gab 260 mg kristallisiertes *VIIIa*, aus dem durch mehrmalige Kristallisation aus Essigester 153 mg farblose, große Blättchen gewonnen wurden. Schmp. 207–209° (Lit.⁹): 201–203°; $[\alpha]_D^{25}$: +51 \pm 1° ($c = 0.530$, Chlf.), (Lit.⁹): $[\alpha]_D^{25}$: +31°; Zirkulardichroismus ($c = 0.886$ mg/g): 332.53 (+1.58).

Versuch zur Allyloxydation des 3 β -Acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnenons-(20) (VIIIb) mit tert.-Butylchromat: Die Lösung von 1.0 g *VIIIb* in 15 ccm absol. Benzol wurde mit 8 ccm Eisessig und 20 ccm tert.-Butylchromat-Lösung¹⁰) versetzt und 70 Stdn. bei Raumtemperatur langsam gerührt. Unter Eiskühlung wurden 30 ccm einer 10-proz. wäbr. Oxalsäurelösung zugegeben und 1 Stde. wurde weitergerührt. Nach Zusatz von weiteren 3 g fester Oxalsäure wurde noch 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt, das Reaktionsgemisch vorsichtig mit Natriumhydrogen-

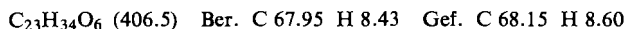
carbonatlösung neutralisiert und mit Benzol ausgeschüttelt. Die gewaschenen und getrockneten organischen Phasen gaben beim Eindampfen 900 mg gelbes Öl, aus dem durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, Benzol/Aceton 4:1) folgende Substanzen isoliert werden konnten: 150 mg 3β -Acetoxy-16 α .17 α -epoxy-5 α -pregnanon-(20) (XII b) und 267 mg Kristallisat A sowie 2 weitere Produkte in geringerer Menge, von denen aber keines mit dem Δ^{16} -En-15.20-diketon identisch war.

3 β -Acetoxy-16 α .17 α -epoxy-5 α -pregnanon-(20) (XII b): Durch mehrmalige Kristallisation der vorstehend erhaltenen 150 mg XII b aus Methanol wurden 103 mg schmale Blättchen erhalten. Schmp. 188.5–190° (Lit.^{31,32}): 184.5–185.5°, 188–189°; $[\alpha]_D^{25}$: +44 \pm 1° (c = 0.656, Chlf.) (Lit.^{31,32}): $[\alpha]_D$: +53°, +42°; IR (CCl₄): Banden bei 2940, 2855, 1735, 1706, 1443, 1364, 1237, 1022/cm; Zirkulardichroismus (c = 2.58 mg/g): 300 (–0.25), 343 (+0.03); NMR (Deuteriochloroform): Signale bei τ = 9.16 (Singulett, CH₃-19), 8.98 (Singulett, CH₃-18), 7.98 (Singulett, CH₃-21 und 3 β -Acetat), 6.32 (Singulett, H-16).



Dieses Produkt war in allen Eigenschaften (Misch-Schmp., IR-Spektrum, Zirkulardichroismus, chromatographisches Verhalten) mit authent. 3 β -Acetoxy-16 α .17 α -epoxy-5 α -pregnanon-(20), das nach einer Vorschrift von CAMERINO und Mitarbb.³¹ dargestellt worden war, identisch.

Kristallisat A: Durch mehrfache Kristallisation aus Essigester/Cyclohexan und dann aus Äther wurden 118 mg gelbe Nadeln erhalten. Schmp. 157–158.5°, $[\alpha]_D^{25}$: –51 \pm 1° (c = 0.534, Chlf.); IR (Chlf.): Banden bei 3500, 2940, 2860, 1718, 1250, 1030/cm, (in CCl₄ bei c = 10^{–3} Mol/l): 3525/cm; Zirkulardichroismus (c = 2.19 mg/g): 282 (+0.12), 291.5 (+0.07), 301 (–0.24), 334 (+0.05); NMR (Deuteriochloroform): Signale bei τ = 9.18 (Singulett, CH₃-19?), 8.85 (Singulett, CH₃-18?), 7.98 (Singulett, 3 β -Acetat?), 7.70 (Singulett, CH₃-21?).



Bromierung des 3 β -Acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnenons-(20) (VIII b) mit N-Brom-succinimid: 1.0 g VIII b wurde mit 520 mg fein gepulvertem N-Brom-succinimid in 100 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff auf 75° erwärmt und 10 Min. unter Rühren mit zwei 200-Watt-Glühbirnen belichtet. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei Raumtemperatur i. Vak. eingedampft.

Im Reaktionsprodukt wurden neben viel 3 β -Acetoxy- $\Delta^{14,16}$ -5 α -pregnadienon-(20) (VII b) die beiden isomeren 15-Brom- Δ^{16} -en-one-(20) (IX b und X b), 16 β .17 α -Dibrom-3 β -acetoxy-5 α -pregnanon-(20) (VI b) und etwas Ausgangsprodukt nachgewiesen. Es gelang nicht, die beiden 15-Brom-Derivate zu isolieren, da sie sehr empfindlich sind und sich bereits bei der präparativen Dünnschichtchromatographie an Kieselgel zersetzen, wie durch zweidimensionale Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden konnte.

Durch Variation der Mengenverhältnisse der Reaktionspartner und des Lösungsmittels, der Temperatur und der Belichtungszeit konnte keine Verbesserung des Ergebnisses erzielt werden.

Für die weiteren Versuche wurde das bei dieser Allylbromierung anfallende Rohprodukt verwendet. Anstelle von N-Brom-succinimid konnte auch elementares Brom verwendet werden, wenn man in siedendem Tetrachlorkohlenstoff unter Belichtung arbeitete.

16 β .17 α -Dibrom-3 β -acetoxy-5 α -pregnanon-(20) (VI b): Die Lösung von 500 mg VIII b in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurde bei Raumtemperatur mit soviel einer 3-proz. Brom-Lösung (in Tetrachlorkohlenstoff) versetzt, bis die braune Farbe eben bestehen blieb. Die Reaktionslösung wurde i. Vak. bei Raumtemperatur eingedampft und das anfallende Rohprodukt (820 mg farblosler Schaum) aus Methanol umkristallisiert. Nach mehrmaliger

Kristallisation verblieben 374 mg farblose Stäbchen. Schmp. 172–173° (Zers.) bei schnellem Erhitzen; bei langsamer Erwärmung zersetzt sich die Substanz allmählich ab 148°, um dann bei 163–168° zu schmelzen. $[\alpha]_D^{25}$: +110 ± 1° ($c = 1$, Chlf.); UV: λ_{\max} 303 m μ ($\log \epsilon = 2.04$); IR (CCl₄): Banden bei 2940, 2850, 1730, 1710, 1450, 1355, 1235, 1020/cm; Zirkulardichroismus ($c = 1.14$ mg/g): 310 (+5.55); ($c = 0.73$ mg/g, Methylcyclohexan/Isopentan 1:3): a) bei Raumtemperatur: 310 (+7.72), b) bei -187°: 310 (+7.77); NMR (Deuteriochloroform): Signale bei $\tau = 9.15$ (Singulett, CH₃-19), 8.62 (Singulett, CH₃-18), 7.98 (Singulett, 3 β -Acetat), 7.48 (Singulett, CH₃-21), 5.02 (Quadruplett, H-16, mit $J_{15\alpha/16} = 8.4$ und $J_{15\beta/16} = 4.2$ Hz).

C₂₃H₃₄Br₂O₃ (518.4) Ber. C 53.29 H 6.61 Br 30.83 Gef. C 53.44 H 6.51 Br 30.81

3 β -Acetoxy- $\Delta^{14,16}$ -5 α -pregnadienon-(20) (VIIb): Das Rohprodukt einer Allylbromierung von 500 mg VIIIb wurde in 50 ccm Pyridin gelöst, mit 1 g fein gepulvertem Silbernitrat versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur im Dunkeln stehengelassen. Die Lösung wurde dann mit 2n H₂SO₄ angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Eindampfen der gewaschenen und getrockneten Chloroformphasen hinterblieben 487 mg kristallines VIIb, aus denen durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan 232 mg feine farblose Nadeln erhalten wurden. Schmp. 181–182.5° nach langsamer Sublimation zum Deckglas ab 172° (Lit.¹⁴): 174–175°; $[\alpha]_D^{25}$: +370 ± 1° ($c = 0.520$, Chlf.) (Lit.¹⁴): $[\alpha]_D^{25}$: +340° ($c = 0.717$), +347° ($c = 0.445$); UV: λ_{\max} 310 m μ ($\log \epsilon = 4.15$) (Lit.¹⁹): λ_{\max} 309 m μ ($\log \epsilon = 4.1$); IR (CCl₄): Banden bei 2935, 2860, 1730, 1650, 1520, 1450, 1370, 1237, 1020/cm; Zirkulardichroismus ($c = 2.99$ mg/g): 370 (+0.16, Schulter), 390 (+0.05, Schulter), ($c = 0.032$ mg/g): 301 (+11.73); NMR (CCl₄): Signale bei $\tau = 9.04$ (Singulett, CH₃-19), 8.88 (Singulett, CH₃-18), 8.06 (Singulett, 3 β -Acetat), 7.77 (Singulett, CH₃-21), 4.08 (Dublett, H-15, mit $J = 2.2$ Hz), 2.90 (Dublett, H-16, mit $J = 2.2$ Hz).

C₂₃H₃₂O₃ (356.5) Ber. C 77.49 H 9.05 Gef. C 77.52 H 9.09

3 β -Hydroxy- $\Delta^{14,16}$ -5 α -pregnadienon-(20) (VIIa): 300 mg VIIb wurden in 50 ccm tert.-Butanol mit 5 ccm 10-proz. wäbr. Kalilauge bei Raumtemperatur unter Stickstoff verseift. Die übliche Aufarbeitung ergab 252 mg kristallisiertes VIIa, aus denen durch mehrfache Kristallisation aus Essigester 105 mg farblose Stäbchen erhalten wurden. Schmp. 160–161.5° nach langsamer Sublimation zum Deckglas ab 155°; $[\alpha]_D^{25}$: +421 ± 1° ($c = 0.568$, Chlf.); UV: λ_{\max} 310 m μ ($\log \epsilon = 4.12$); IR (Chlf.): Banden bei 3600, 2930, 2858, 1640, 1508, 1442, 1370, 1030/cm; Zirkulardichroismus ($c = 2.76$ mg/g): 370 (+0.15, Schulter), 390 (+0.04, Schulter), ($\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang wurde nicht vermessen).

C₂₁H₃₀O₂ (314.5) Ber. C 80.21 H 9.62 Gef. C 80.27 H 9.73

Umsetzung des Allylbromierungs-Rohproduktes mit Kalilauge: Das Rohprodukt einer Allylbromierung von 2.0 g VIIIb wurde in 90 ccm Dioxan gelöst, die Lösung mit 60 ccm 5-proz. wäbr. Kalilauge versetzt und 4 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde in Wasser gegossen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Eindampfen der gewaschenen und getrockneten Chloroformlösung hinterblieben 1.2 g gelbes Öl. Durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, Chloroform/Essigester 4:1, 2 mal entwickelt) konnten daraus folgende Substanzen isoliert werden.

98 mg 3 β -Hydroxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20) (VIIIa)

607 mg 3 β -Hydroxy- $\Delta^{14,16}$ -5 α -pregnadienon-(20) (VIIa)

191 mg 3 β -17 α -Dihydroxy- Δ^{15} -5 α -pregnenon-(20) (XIa)

108 mg 3 β -15 β -Dihydroxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20) (XIIIa)

3 β -17 α -Dihydroxy- Δ^{15} -5 α -pregnenon-(20) (XIa): Durch mehrfache Kristallisation aus Essigester wurden 108 mg farblose Nadeln erhalten. Schmp. 232–233° nach langsamer

Sublimation zum Deckglas ab 199°; $[\alpha]_D^{25}$: $-124 \pm 1^\circ$ ($c = 1$, Chlf.); IR (Chlf.): Banden bei 3600, 3500, 2925, 2855, 1705, 1350, 1070, 1025/cm; Zirkulardichroismus ($c = 1.435$ mg/g): 301.5 (+1.26).

$C_{21}H_{32}O_3$ (332.5) Ber. C 75.86 H 9.70 Gef. C 76.24 H 9.89

3 β -15 β -Dihydroxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20) (XIIIa): Durch mehrfache Kristallisation aus Essigester wurden 43 mg feine Nadeln erhalten. Schmp. 235–240° nach langsamer Sublimation zum Deckglas ab 227°. $[\alpha]_D^{25}$: $-25 \pm 1^\circ$ ($c = 0.420$, Chlf.); UV: λ_{\max} 231.5 m μ ($\log \epsilon = 3.85$); IR (Chlf.): Banden bei 3600, 2920, 2850, 1665, 1587, 1450, 1367, 1068, 1022/cm; Zirkulardichroismus ($c = 1.20$ mg/g): 338.5 (+1.67).

$C_{21}H_{32}O_3$ (332.5) Ber. C 75.86 H 9.70 Gef. C 75.83 H 9.67

Umsetzung des Allylbromierungs-Rohproduktes mit Na_2CO_3 -Lösung: Das Rohprodukt einer Allylbromierung von 2.0 g VIIIb wurde in 100 ccm tert.-Butanol gelöst, mit 100 ccm 2-proz. Na_2CO_3 -Lösung versetzt und 60 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Bei der üblichen Aufarbeitung wurden 2.2 g gelbes Öl erhalten, aus denen durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, Benzol/Essigester 9 : 1, 2mal entwickelt) folgende Substanzen isoliert werden konnten:

157 mg *3 β -Acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20)* (VIII b)

1507 mg *3 β -Acetoxy- $\Delta^{14,16}$ -5 α -pregnadienon-(20)* (VII b)

120 mg *17 α -Hydroxy-3 β -acetoxy- Δ^{15} -5 α -pregnenon-(20)* (XI b)

126 mg *15 β -Hydroxy-3 β -acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20)* (XIII b)

17 α -Hydroxy-3 β -acetoxy- Δ^{15} -5 α -pregnenon-(20) (XIb): Durch mehrfache Kristallisation aus Methanol wurden 57 mg farblose, kompakte Nadeln erhalten. Schmp. 155.5–157°; $[\alpha]_D^{25}$: $-106 \pm 1^\circ$ ($c = 0.518$, Chlf.); IR (CCl₄): Banden bei 3605 (scharf), 3510 (breit), 2935, 2855, 1730, 1713, 1363, 1236, 1020/cm; Zirkulardichroismus ($c = 1.05$ mg/g): 301.5 (+1.12); NMR (Deuteriochloroform): Signale bei $\tau = 9.25$ (Singulett, CH₃-18), 9.13 (Singulett, CH₃-19), 7.98 (Singulett, 3 β -Acetat), 7.77 (Singulett, CH₃-21), 7.22 (Singulett, OH-17 α , verschiebt sich bei Temperaturerhöhung auf 56° nach 7.39), 4.05 (Quadruplett, H-15, mit $J_{15/16}$ 6.0 und $J_{15/14}$ 3.2 Hz), 3.77 (Quadruplett, H-16, mit $J_{15/16}$ 6.0 und $J_{14/16}$ 1.2 Hz).

$C_{23}H_{34}O_4$ (374.5) Ber. C 73.76 H 9.15 Gef. C 73.75 H 9.13

15 β -Hydroxy-3 β -acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20) (XIIIb): Durch mehrfache Kristallisation aus Essigester konnten 39 mg dicke, kompakte Stäbchen erhalten werden. Schmp. 208–211°, ab 165° langsame Sublimation zum Deckglas, wo sich feine Nadelchen bilden, die ebenfalls bei 208–211° schmelzen. $[\alpha]_D^{25}$: $-34 \pm 1^\circ$ ($c = 0.516$, Chlf.); UV: λ_{\max} 231.5 m μ ($\log \epsilon = 3.87$); IR (Chlf.): Banden bei 3600, 2930, 2850, 1720, 1664, 1587, 1365, 1250, 1015/cm, (in CCl₄ bei $c = 10^{-3}$ Mol/l): 3621/cm; Zirkulardichroismus ($c = 0.947$ mg/g): 339 (+1.78); NMR (Deuteriochloroform): Signale bei $\tau = 9.10$ (Singulett, CH₃-19), 8.77 (Singulett, CH₃-18), 7.98 (Singulett, 3 β -Acetat), 7.82 (Singulett, OH-15 β , verschiebt sich bei Temperaturerhöhung auf 56° nach 8.08), 7.68 (Singulett, CH₃-21), 5.32 (Quadruplett, H-15 α , mit $J_{15/16}$ 3.0 und $J_{14/15}$ 5.0 Hz), 3.30 (Dublett, H-16, mit $J_{15/16}$ 3.0 Hz).

$C_{23}H_{34}O_4$ (374.5) Ber. C 73.76 H 9.15 Gef. C 73.81 H 9.10

Umsetzung des Allylbromierungs-Rohproduktes mit Silbernitratlösung: Das Rohprodukt einer Allylbromierung von 3.0 g VIIIb wurde in 200 ccm Aceton gelöst und die Lösung unter kräftigem Rühren schnell mit einer frischen Lösung von 3 g Silbernitrat in 100 ccm Wasser versetzt. Nach 15 Min. wurde vom Silberbromid abfiltriert, der Niederschlag mit Aceton ausgewaschen und das Filtrat nach Versetzen mit Wasser mit Chloroform ausgeschüttelt.

Beim Eindampfen der gewaschenen und getrockneten Chloroformphasen fielen 3.5 g gelber Schaum an. Durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, Benzol/Aceton 10:1, 2mal entwickelt) konnten folgende Substanzen erhalten werden:

2.8 g eines Gemisches von viel *VIIb* und wenig *VIIIb*

87 mg *15β-Hydroxy-3β-acetoxy-Δ¹⁶-5α-pregnenon-(20)* (*XIIIb*)

143 mg *15α-Hydroxy-3β-acetoxy-Δ¹⁶-5α-pregnenon-(20)* (*XIVb*)

15α-Hydroxy-3β-acetoxy-Δ¹⁶-5α-pregnenon-(20) (*XIVb*): Durch mehrfache Kristallisation aus Äther/Petroläther wurden 63 mg feine Nadelbüschel erhalten. Schmp. 135—137°; $[\alpha]_D^{25}$: $+34 \pm 1^\circ$ ($c = 0.576$, Chlf.); UV: λ_{\max} 244 m μ ($\log \epsilon = 3.95$); IR (Chlf.): Banden bei 3590, 2960, 2855, 1720, 1665, 1362, 1250, 1020/cm, (in CCl₄ bei $c = 10^{-3}$ Mol/l): 3592/cm; Zirkulardichroismus ($c = 1.54$ mg/g): 332 (−0.53); NMR (Deuteriochloroform): Signale bei $\tau = 9.17$ (Singulett, CH₃-19), 8.81 (Singulett, CH₃-18), 7.98 (Singulett, 3β-Acetat), 7.71 (Singulett, OH-15α), 7.62 (Singulett, CH₃-21), 5.10 (Multipllett, H-15β), 3.35 (Multipllett, H-16).

C₂₃H₃₄O₄ (374.5) Ber. C 73.76 H 9.15 Gef. C 73.95 H 9.25

Wasserabspaltung mit Thionylchlorid in Pyridin:

a) Die Lösung von etwa 1 mg *XIIIb* in 0.3 ccm Pyridin wurde unter Eiskühlung mit 5 Tropfen *Thionylchlorid* versetzt und 5 Min. im Eisbad stengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch in Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mit Benzol ausgeschüttelt und die Benzollösung nach Waschen und Trocknen i. Vak. eingedampft. Der Rückstand absorbierte im UV bei 310 m μ . Neben einigen Verunreinigungen enthielt er laut Dünnschichtchromatogramm hauptsächlich *VIIb*.

b) Etwa 1 mg *XIVb* wurde wie unter a) umgesetzt. Der Rückstand absorbierte im UV bei 310 und 244 m μ . Er enthielt laut Dünnschichtchromatogramm neben Ausgangsprodukt und einigen Verunreinigungen hauptsächlich *VIIb*.