

229. Über Steroide und Sexualhormone

212. Mitteilung¹⁾ 2)Photochemische Umwandlungen von 20-Keto-pregnan-Verbindungen³⁾von P. Buchschacher⁴⁾, M. Cereghetti, H. Wehrli, K. Schaffner
und O. Jeger

(26. VIII. 59)

1. Einleitung

Im Rahmen unserer Versuche, neue Wege zu einer direkten und selektiven Substitution der angulären, nicht aktivierten Methylgruppe C-18 des intakten Steroidgerüsts zu erschliessen^{5) 6)}, wurde auch die Möglichkeit eines *intramolekularen* Angriffs durch ein phototrop-isomeres Diradikal⁷⁾ vom Typus $\text{>}\dot{\text{C}}-\dot{\text{O}}$ in Betracht gezogen.

Die dank der kontinuierlichen schwachen Absorption von Ketonen und Aldehyden zwischen 230 und 330 μ durch Lichteinwirkung in diesem Wellenbereich erreichbare Carbonylphotolyse ist bei einfachen Verbindungen schon lange vor allem in der Gasphase^{8a-d)} und in der Lösung⁹⁾ untersucht worden. Nebst den üblichen C-C-Spaltungen, die unter Ausbildung von Acyl- und Alkyl-Radikalen erfolgen, tritt bei der Photolyse höherer Carbonylverbindungen mit γ -ständigem Wasserstoff vom Typus α auch eine weitere Fragmentierung auf, die zuerst von NORRISH^{10a)} beobachtet wurde. So kann bei Ketonen die Bindung zwischen den zur Carbonylgruppe α - und β -ständigen Kohlenstoffatomen gespalten werden, unter Ausbildung von Methylketonen (vgl. c) und Δ^1 -Olefinen (vgl. d)^{8a) 10a-d)}, während bei Aldehyden nebst dem Zerfall in Acetaldehyd und Δ^1 -Olefin auch ein solcher in Formaldehyd und das entsprechend nächsthöhere homologe Δ^1 -Olefin beobachtet worden ist¹¹⁾. Für diese bemerkenswerte Fragmentierung wurde von

¹⁾ 211. Mitt.: Helv. **42**, 1124 (1959).

²⁾ Diese Arbeit bildet gleichzeitig die 3. Mitteilung in der Reihe «Photochemische Reaktionen»; 2. Mitt.: Helv. **40**, 1732 (1957).

³⁾ Die vorliegenden Ergebnisse wurden erstmals auszugsweise in einem Vortrag vor der Chemischen Gesellschaft, Zürich, am 6. 5. 1959 bekanntgegeben.

⁴⁾ Vgl. Diss. ETH, Zürich 1959.

⁵⁾ F. GREUTER, J. KALVODA & O. JEGER, Proc. chem. Soc. **1958**, 349; P. BUCHSCHACHER, J. KALVODA, D. ARIGONI & O. JEGER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2905 (1958); G. CAINELLI, M. LJ. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. **42**, 1124 (1959).

⁶⁾ Vgl. auch E. J. COREY & W. R. HERTLER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2903 (1958), sowie E. J. COREY & P. W. WHITE, *ibid.* **80**, 6686 (1958).

⁷⁾ Vgl. G. O. SCHENK, Angew. Chem. **69**, 579 (1957).

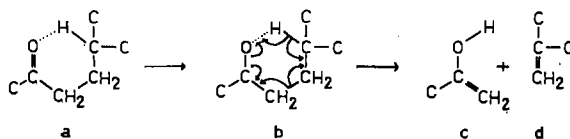
⁸⁾ (a) R. G. W. NORRISH & F. KIRKBRIDE, J. chem. Soc. **1932**, 1518; (b) W. DAVIS JR. & W. A. NOYES JR., J. Amer. chem. Soc. **69**, 2153 (1947); (c) W. DAVIS JR., Chem. Rev. **40**, 201 (1947); (d) W. A. NOYES JR. & L. M. DORFMAN, J. chem. Physics **16**, 788 (1948).

⁹⁾ C. H. BAMFORD & R. G. W. NORRISH, J. chem. Soc. **1938**, 1544, und die dort zitierten früheren Arbeiten.

¹⁰⁾ (a) R. G. W. NORRISH & M. E. S. APPELYARD, J. chem. Soc. **1934**, 874; R. G. W. NORRISH, Trans. Farad. Soc. **33**, 1521 (1937); (b) C. H. BAMFORD & R. G. W. NORRISH, J. chem. Soc. **1935**, 1504; (c) C. H. BAMFORD & R. G. W. NORRISH, *ibid.* **1938**, 1531, 1544; (d) C. R. MASSON, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4731 (1952); (e) T. W. MARTIN JR. & J. N. PITTS JR., *ibid.* **77**, 5465 (1955).

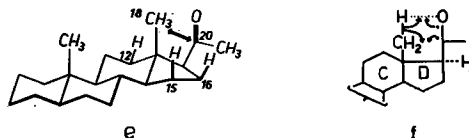
¹¹⁾ F. E. BLACET & J. N. PITTS JR., J. Amer. chem. Soc. **74**, 3382 (1952); F. E. BLACET & R. A. CRANE, *ibid.* **76**, 5337 (1954).

DAVIS JR. & NOYES JR.^{8b)} ein Sechsring-Mechanismus ($a \rightarrow b \rightarrow c + d$) postuliert, wobei die *intramolekulare* Reaktion durch das Diradikal *b* eingeleitet wird.



Intermolekulare Reaktionen von solchen zu Diradikalen entkoppelten Carbonylgruppen sind schon seit langem bekannt, wie z. B. die photolytische Addition von Aceton an verschiedene Alkohole¹²⁾.

Für die Zwecke dieser Arbeit schien uns in erster Linie die Verwendung von 20-Ketopregnan-Verbindungen geeignet. Bei einer intramolekularen photochemischen Reaktion der Ketogruppe C-20 wären hier insgesamt 3 mögliche Fragmentierungen in Betracht zu ziehen unter Teilnahme der in Bezug auf das Carbonyl sterisch günstig gelegenen, γ -ständigen Wasserstoffatome 12 β , 15 β und 18. Anderserseits war aber zum vornherein möglich, dass die durch den starren Bau des Steroidgerüsts bedingte vorteilhafte räumliche Lage der Zentren C-18 und C-20 (vgl. Raumformel *e*) auch eine intramolekulare, über den Zwischenzustand *f* verlaufende 4-Zentren-Reaktion begünstigen könnte¹³⁾. Die beiden anderen Möglichkeiten zur Ausbildung eines an sich ohnehin schon sehr gespannten Cyclobutan-Systems, nämlich ein Angriff an den Methylengruppen C-12 oder C-15, dürfte nach Modellbetrachtungen zu schliessen



gegenüber einem C-18 \rightarrow C-20-Ringschluss sterisch stark benachteiligt sein. Ebenso müsste eine Reaktion an der Methylengruppe C-16, die zur Bildung eines Cyclopropanringes führen würde, über einen wesentlich energiereicheren Übergangszustand verlaufen. Eine auf kinetischen Überlegungen basierende Voraussage des tatsächlichen Reaktionsverlaufes ist allerdings bei Photoreaktionen, die sehr hohe Aktivierungsenergien erlauben, illusorisch.

Inzwischen gelang es übrigens YANG und Mitarbeitern¹⁴⁾¹⁵⁾, unter Lichteinfluss nebst intermolekularen Additionen von aliphatischen Ketonen an Kohlenwasserstoffe, selbst bei aliphatischen Ketonen intramolekulare Substitution am nicht aktivierten γ -ständigen Kohlenstoffatom unter Ausbildung von Cyclobutanol-Derivaten zu bewirken.

¹²⁾ G. CIAMICIAN & P. SILBER, Ber. deutsch. chem. Ges. **44**, 1280 (1911).

¹³⁾ Vgl. dazu z. B. G. BÜCHI, J. T. KOFREN, E. KOLLER & D. ROSENTHAL, J. Amer. chem. Soc. **78**, 876 (1956); W. G. DAUBEN & G. J. FONKEN, *ibid.* **81**, 4060 (1959).

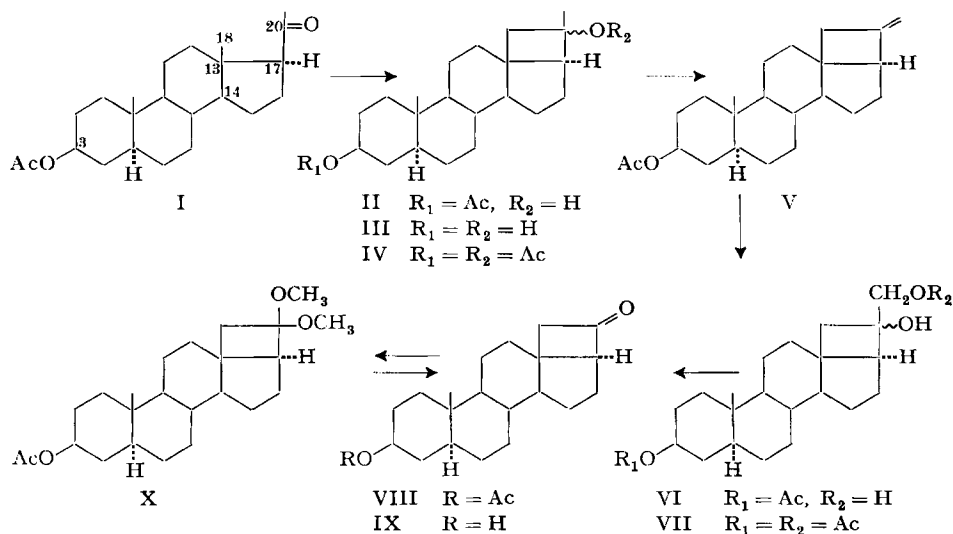
¹⁴⁾ N. C. YANG & D. D. H. YANG, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2913 (1958).

¹⁵⁾ Vgl. auch M. BARNARD & N. C. YANG, Proc. chem. Soc. **1958**, 302. In dieser Arbeit wird beschrieben, wie unter Lichteinfluss die Ketogruppe in Cyclodecanon wiederum infolge günstiger räumlicher Lage mit einer nicht aktivierten Methylengruppe reagiert und unter transannularem Ringschluss zum tertiären Alkohol 9-Hydroxy-*cis*-decalin führt.

In den Abschnitten 2 und 3 berichten wir nun über die Ergebnisse der Bestrahlung verschiedenartiger Verbindungen des 20-Ketopregnan-Typus mit ultraviolettem Licht.

2. Darstellung und Konstitutionsbeweis von 18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-5 α -pregnan (II)

Nach der Belichtung von 3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan (I) in n-Hexan bei Zimmertemperatur und anschliessender chromatographischer Auftrennung des rohen Belichtungsgemisches konnte als Hauptprodukt nebst einigen öligen Fraktionen sowie unverändertem Ausgangsmaterial eine mit letzterem isomere kristalline Verbindung C₂₃H₃₆O₃ (II) in ca. 34-proz. Ausbeute¹⁶⁾ isoliert werden. Das neue Isomere erwies sich bei weiterer Bestrahlung als photochemisch beständig. Es ist gegen Tetranitromethan gesättigt und lässt sich überdies mit Platinkatalysator in Eisessig nicht hydrieren. Im IR.-Spektrum von II erscheint nebst der unverändert gebliebenen 3 β -Acetoxygruppe (Banden bei 1727 und 1245 cm⁻¹ in Tetrachlorkohlenstoff) neu eine Hydroxyl-Absorptionsbande (3500 cm⁻¹), währenddem die Methylketon-Bande des Ausgangsproduktes (1705 cm⁻¹ in Tetrachlorkohlenstoff) gänzlich verschwunden ist (Fig. 7). Durch Hydrolyse in methanolischer Kalilauge erhält man aus



II die entsprechende Dihydroxy-Verbindung C₂₁H₃₄O₂ (III), die auf Grund ihres IR.-Absorptionsspektrums keine Carbonylfunktion mehr aufweist. Die neugebildete Hydroxylgruppe des Photoproduktes II lässt sich durch 12-stündige Behandlung mit Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch bei Zimmertemperatur nicht verestern; das zu erwartende Diacetat C₂₅H₃₈O₄ (IV) bildet sich unter denselben Reaktionsbedingungen erst nach längerem Stehenlassen. Der auf Grund der äusserst langsamen Veresterung wahrscheinliche tertiäre Charakter dieser Hydroxylfunktion wird weiterhin

¹⁶⁾ Berechnet unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials.

gestützt durch die vergeblichen Oxydationsversuche derselben mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig nach der Methode von SCHREIBER & ESCHENMOSER¹⁷⁾.

Die Tatsache, dass anstelle der Ketogruppe C-20 des Ausgangsproduktes I im isomeren gesättigten Photoprodukt II eine tertiäre Hydroxylgruppe auftritt, bedingt das gleichzeitige Vorliegen eines zusätzlichen fünften, alicyclischen Ringes in II. Unter der weiter unten abzuleitenden Voraussetzung, dass der fünfgliedrige Ring D des Steroidgerüsts im neuen Produkt II noch in unveränderter Form vorliegt, folgt daraus, dass die tertiäre Hydroxylgruppe an einem Glied dieses neugebildeten Ringes haftet, welches mit C-20 des Ausgangsproduktes identisch sein muss. Die einzige plausible Formulierung des Photoproduktes, die den bisher angeführten Überlegungen und experimentellen Daten voll Rechnung trägt, verlangt somit einen C-18 → C-20-Ringschluss unter Ausbildung eines Cyclobutanol-Systems (vgl. Formel II). Die Richtigkeit dieser Struktur konnte direkt durch Vergleich des Protonenresonanzspektrums des Ausgangsmaterials I (Fig. 1) mit demjenigen des Photoproduktes II (Fig. 2) belegt werden¹⁸⁾¹⁹⁾. Während im Spektrum von I die Banden der vier Methylgruppen deutlich unterschieden werden können (Fig. 1, Banden B, C, D und E)²⁰⁾, ist im Spektrum des Isomeren II die Bande der Methylgruppe C-18 verschwunden, und die Bande der Methylgruppe C-21, die im Ausgangsmaterial Glied der Seitenkette CH₃CO– ist und bei 5,15 p.p.m. (Fig. 1, B) auftritt, wird nach 6,17 p.p.m. (Fig. 2, D) verschoben, wie dies für das System >C(CH₃)–O– erwartet werden kann²¹⁾. Wenn man von tiefgreifenden Umlagerungen des Moleküls absieht, ist damit ein *Ringschluss zwischen C-18 und C-20 erwiesen* und die postulierte *Struktur II eines 18,20-Cyclo-3β-acetoxy-20ξ-hydroxy-5α-pregnans bestätigt*.

Im Laufe der weiteren Untersuchungen gelang es ausserdem, die so abgeleitete Struktur II des Photoproduktes auch an Hand von Abbaueversuchen zu stützen. Durch Behandlung von II mit Phosphoroxychlorid in Pyridin und nachfolgender

¹⁷⁾ Helv. **38**, 1529 (1955). Herrn Dr. J. SCHREIBER wird für die Ausführung dieser Versuche bestens gedankt.

¹⁸⁾ Diese beiden Spektren wurden erstmals von Herrn Dr. L. M. JACKMAN, Department of Chemistry, Imperial College of Science and Technology, London, aufgenommen und diskutiert. Für die freundliche Hilfe sei ihm und Prof. D. H. R. BARTON an dieser Stelle bestens gedankt.

¹⁹⁾ Die Aufnahme und Diskussion aller im folgenden angeführten Protonenresonanzspektren verdanken wir den Herren H. PRIMAS und P. BOMMER, phys.-chem. Laboratorium der ETH (Leitung Prof. Hs. H. GÜNTARD). Die Spektren wurden bei konstanter Frequenz des Hochfrequenzfeldes (25 MHz) in Deuteriochloroform gemessen und gegen Tetramethylsilan als interne Referenz kalibriert. Die Lage der Banden werden als T-Werte (p. p. m., Fehlergrenze ± 0,013 p. p. m.) mit Benzol als Nullpunkt angegeben, wobei T definiert ist als

$$T = 7,266 + 10^6 \frac{H_{\text{beob}} - H_{\text{SiMe}_4}}{H_{\text{SiMe}_4}}$$

Die von G. V. D. TIERS, J. phys. Chemistry **62**, 1151 (1958) eingeführten τ -Werte stehen dazu in folgender Relation:

$$\tau = T + 2,734$$

²⁰⁾ Die Zuordnung dieser Banden leitet sich aus der Diskussion der Spektren der nachfolgenden Reaktionsprodukte ab, sowie aus derjenigen der im Abschnitt 3 zu erwähnenden analogen Verbindungen der Δ^6 -3β-Acetoxy-20-keto-pregnen- und der Progesteron-Reihe (vgl. Tab. 2). – Vgl. ausserdem die ausführlichen Besprechungen von Steroid-Protonenresonanzspektren von J. N. SHOOLERY & M. T. ROGERS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5121 (1958), und W. E. ROSEN, J. B. ZIEGLER, A. C. SHABICA & J. N. SHOOLERY, *ibid.* **81**, 1687 (1959).

²¹⁾ M. S. BARBER, L. M. JACKMAN & B. C. L. WEEDON, Proc. chem. Soc. **1959**, 96.

chromatographischer Reinigung resultierte ein Gemisch von Wasserabspaltungsprodukten, aus dem eine einheitliche Verbindung $C_{23}H_{34}O_2$ (V) kristallisierte. Im IR.-Absorptionsspektrum von V erscheint eine Acetatbande bei 1731 cm^{-1} sowie Banden bei 3065 , 1670 und 878 cm^{-1} (in Tetrachlorkohlenstoff, Fig. 8)^{22,23}. Das Protonenresonanzspektrum weist bei $2,67\text{ p.p.m.}$ eine Bande auf (Fig. 3, Bande A), die den beiden Protonen des Systems $CH_2 = C <$ sowie dem 3α -Proton zuzuordnen ist. Dass mit der Wasserabspaltung keine Umlagerung stattfand und es sich im vorliegenden Produkt um das Methylencyclobutan-Derivat der Struktur V handelt,

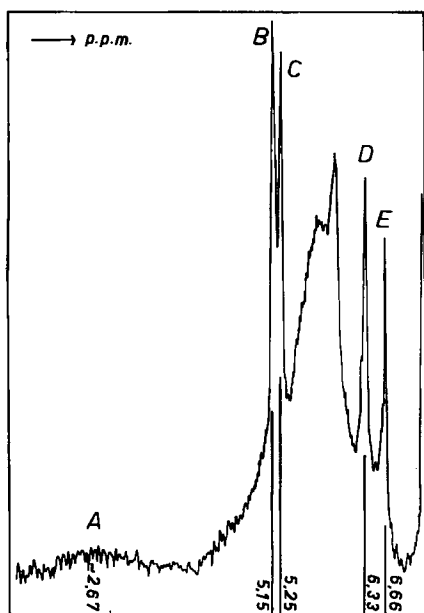


Fig. 1. Protonenresonanzspektrum von 3β -Acetoxy-20-keto- 5α -pregnan (I)
 A = 3α -H, B = 21 - CH_3 , C = 3β - $OCOCH_3$,
 D = 19 - CH_3 , E = 18 - CH_3 ²⁰

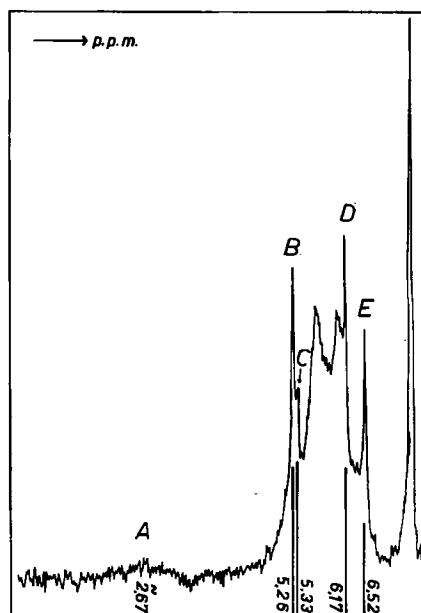


Fig. 2. Protonenresonanzspektrum von $18,20$ -Cyclo- 3β -acetoxy- 20ξ -hydroxy- 5α -pregnan (II)
 A = 3α -H, B = 3β - $OCOCH_3$, C = 20ξ -OH,
 D = 21 - CH_3 , E = 19 - CH_3

konnte durch oxydativen Abbau zum Cyclobutanon-Derivat VIII bewiesen werden. $\Delta^{20-18,20}$ -Cyclo- 3β -acetoxy- 5α -pregnen (V) wurde zu diesem Zwecke mit Osmium-(VIII)-oxyd hydroxyliert und der resultierende Osmiumsäureester mit Schwefelwasserstoff reaktiv gespalten. Nach Chromatographie an neutralem Aluminiumoxyd erhielt man das $18,20$ -Cyclo- 3β -acetoxy- 20ξ , 21 -dihydroxy- 5α -pregnan (VI). Diese Verbindung liess sich durch Veresterung in Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch

²²) Für IR.-Daten von Cyclobuten- und Methylene-cyclobutan-Verbindungen vgl. A. P. CLEAVES & M. E. SHERRICK, Natl. Advisory Comm. Aeronautics, Tech. Note No. 1160, 6 (1946); J. D. ROBERTS & C. W. SAUER, J. Amer. chem. Soc. 71, 3925 (1949), 74, 3192 (1952); R. C. LORD & MILLER, Applied Spectroscopy 10, 115 (1956); K. ALDER & O. ACKERMANN, Chem. Ber. 90, 1697 (1957).

²³) Die IR.-spektroskopische Untersuchung der öligen Mutterlauge lässt auch die Anwesenheit isomerer Wasserabspaltungsprodukte erwarten.

leicht in das $3\beta,21$ -Di-O-acetyl-Derivat VII überführen. Die Spaltung der α -Dihydroxy-Verbindung VI mit Perjodsäure in Methanol-Pyridin-Lösung ergab nach Umkristallisation aus Methylenchlorid-Hexan ein Keton der Zusammensetzung $C_{22}H_{32}O_3$, das ein kristallines, gelbes 2,4-Dinitrophenylhydrazon, $C_{28}H_{36}O_6N_4$, lieferte. Im IR.-Spektrum dieses Ketons erscheint neben den Acetatbanden bei 1735 und 1245 cm^{-1} eine scharfe Absorptionsbande bei 1778 cm^{-1} (in Schwefelkohlenstoff, Fig. 9). Im Produkt $C_{20}H_{30}O_2$ der alkalischen Hydrolyse des Abbauketons tritt diese Bande noch unverändert in Erscheinung (1776 cm^{-1} , sowie eine Hydroxylbande bei 3500 cm^{-1} , in Schwefelkohlenstoff). Zusammen mit den Analysenwerten ist somit das Vorliegen der Cyclobutanon-Derivate VIII, resp. IX bewiesen²⁴). Damit in Übereinstimmung zeigt das Protonenresonanzspektrum von 18,20-Cyclo- 3β -acetoxy-20-keto-21-nor-5 α -pregnan (VIII) nebst den unverändert gebliebenen Banden für die Methylgruppen C-19 (6,49 p.p.m.) und 3β -OCOCH₃ (5,29 p.p.m.) neu eine Bande bei 4,64 p.p.m. (Fig. 4, D und C, sowie B), die den insgesamt drei Protonen der zur Ketogruppe α -ständigen Kohlenstoffatome 17 und 18 zuzuordnen ist.

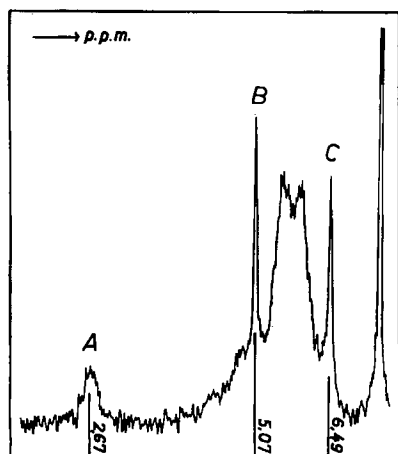


Fig. 3. Protonenresonanzspektrum von 18,20-Cyclo- 3β -acetoxy-5 α -pregnen (V)
A = 3α -H und 21 -CH₂, B = 3β -OCOCH₃,
C = 19 -CH₃

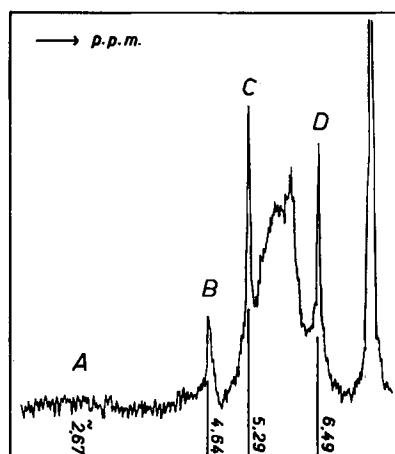


Fig. 4. Protonenresonanzspektrum von 18,20-Cyclo- 3β -acetoxy-20-keto-21-nor-5 α -pregnan (VIII)
A = 3α -H, B = 17α -H und 18 -CH₂,
C = 3β -OCOCH₃, D = 19 -CH₃

Aus Fig. 5 ist die Rotationsdispersionskurve des Ketons VIII ersichtlich, die durch einen ausgeprägt positiven Cotton-Effekt charakterisiert ist²⁵).

Bei wiederholter Kristallisation des Ketons VIII aus Methylenchlorid-Methanol veränderte sich das Präparat. Es wurde statt dessen ein Gemisch erhalten, das sich durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxyd in wenig VIII und in eine kristalline Verbindung der Zusammensetzung $C_{24}H_{38}O_4$ als Hauptanteil auftrennen liess. Diese Verbindung besitzt laut IR.-Absorptionsspektrum lediglich eine Acetatgruppe (Banden bei 1735 und 1245 cm^{-1} in Schwefelkohlenstoff) und keine weiteren Carbonylfunktionen. Auf Grund der Methoxybestimmung weist sie hingegen zwei Methoxygruppen auf und wurde als das Dimethylketal X identifiziert, liess

²⁴) Vgl. dazu J. D. ROBERTS & C. W. SAUER, *loc. cit.*²²).

²⁵) Die Aufnahme der Rotationsdispersion von 18,20-Cyclo- 3β -acetoxy-20-keto-21-nor-5 α -pregnan (VIII) verdanken wir Hrn. Dr. TH. BÜRER.

sie sich doch mittels saurer Spaltung quantitativ in das Cyclobutanon-Derivat VIII überführen. Die verblüffend leichte Bildung des Dimethylketals X ist wohl durch die beträchtliche Spannungsverminderung innerhalb des Viererringes zu erklären, die mit dem Übergang des Kohlenstoffatoms 20 von der trigonalen in die tetraedrale Konfiguration verbunden ist²⁶⁾27).

Die Stereochemie der Ringe D und E des Photoproduktes II kann auf Grund folgender Überlegungen abgeleitet werden: Falls der Ringschluss C-18 \rightarrow C-20 tatsächlich über den im Abschnitt 1 diskutierten 4-Zentren-Übergangszustand *f* verläuft, muss die Methylengruppe C-18 des Cyclisationsproduktes die gleiche β -Konfiguration wie die Methylgruppe C-18 des Eduktes besitzen. Daraus folgt, dass der fünfgliedrige Ring D noch immer die ursprüngliche *trans*-Verknüpfung mit Ring C besitzt und der neugebildete Vierring E daher β -*cis*-ständig zu ersterem ist, wie das in den Strukturformeln für 18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-5 α -pregnan (II) und dessen Umwandlungsprodukte angenommen wird.

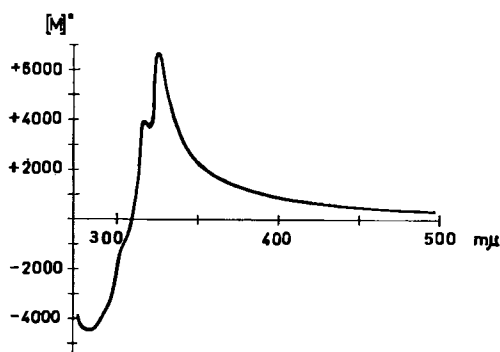


Fig. 5

Molekulare Rotationsdispersionskurve von 18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20-keto-21-nor-5 α -pregnan (VIII)
Lösungsmittel: Hexan; $c = 0,07$

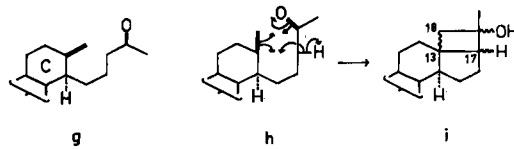
Eine alternative Bildungsweise des Photoproduktes wäre denkbar über ein Fragmentierungsprodukt des Typus *g*, bzw. dessen Enolform *l*, als Zwischenstufe (vgl. Abschnitt 4). Die Cyclisation *h* \rightarrow *i* zu einem pentacyclischen Gerüst könnte in einem solchen Falle sowohl zu II führen, als auch zu einer isomeren Verbindung mit umgekehrter Konfiguration der Ringverknüpfungsstellen C-13 und C-17. Diese Variante kommt jedoch deshalb kaum in Betracht, weil das Fragmentierungsprodukt XIX, das bei der Belichtung von 1⁵-3,3-Äthylendioxy-20-keto-pregnen (XVI)²⁸⁾ als wei-

²⁶⁾ Nach H. C. BROWN, R. S. FLETCHER & R. B. JOHANNESSEN, J. Amer. chem. Soc. **73**, 212 (1951), und H. C. BROWN & K. ICHIKAWA, Tetrahedron **1**, 221 (1957), scheint die Reaktionsgeschwindigkeit der Reduktion von Cyclobutanon mit Natriumborhydrid aus demselben Grund gegenüber derjenigen von grösseren Ringen deutlich erhöht zu werden. – Vgl. auch F. F. CASERIO & J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5837 (1958), über die langsame Hydrolyse von 1,1-Äthylendioxy-3-methylen-cyclobutan zum entsprechenden Cyclobutanon-Derivat.

²⁷⁾ C. SANDRIS & G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France **1957**, 461, berichten andererseits über die Hydratation von nicht enolisierbaren Fünfring- α -Diketonen, für die sie u. a. die gleichen sterischen Effekte verantwortlich machen.

²⁸⁾ A. ERCOLI & P. DE RUGGIERI, Gazz. chim. ital. **84**, 312 (1954).

teres Photoprodukt isoliert werden konnte, unter Lichteinwirkung selbst keinen C-18 \rightarrow C-20-Ringschluss eingeht. Die diesbezüglichen Versuche werden im Abschnitt 3 beschrieben.



Falls der Ringschluss C-18 \rightarrow C-20 über den Übergangszustand *f* verläuft, verbleibt somit als einziges asymmetrisches Kohlenstoffatom unbekannter Konfiguration in II C-20, worüber wir in einer späteren Arbeit zu berichten gedenken.

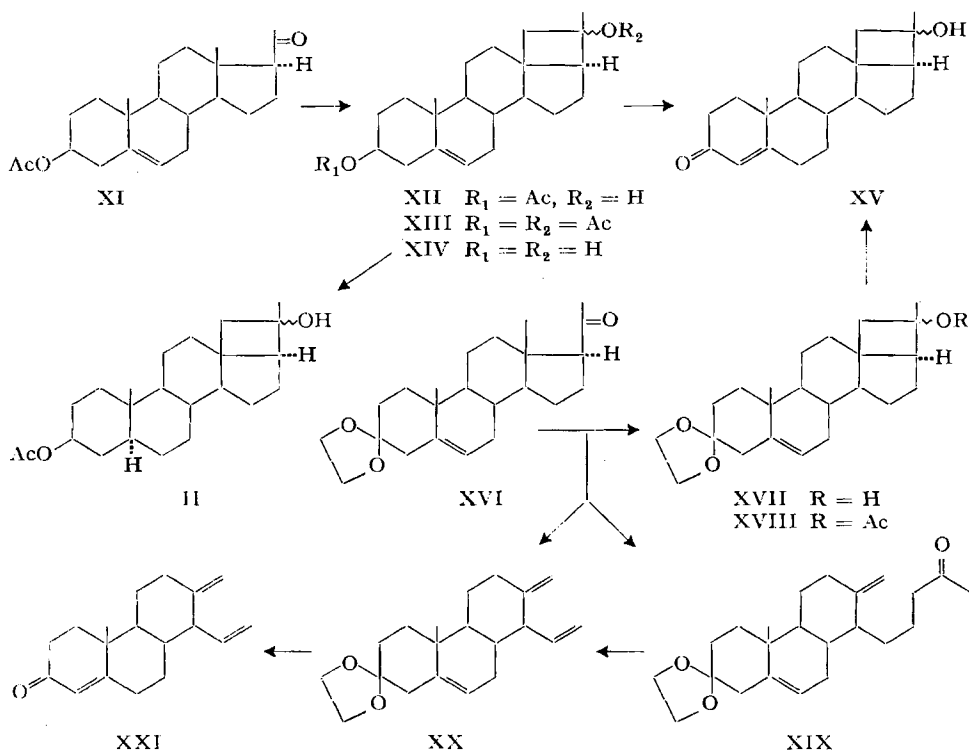
3. Bestrahlung von Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-keto-pregnen (XI) und von Δ^5 -3,3-Äthylenedioxy-20-keto-pregnen (XVI)

Unter den gleichen wie in Abschnitt 2 beschriebenen Bedingungen wurde Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-keto-pregnen (XI) belichtet. Aus dem Reaktionsgemisch gelang es durch chromatographische Reinigung wiederum nebst öligen Fraktionen und Ausgangsmaterial das kristalline Photoprodukt XII, Δ^5 -18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-pregnen, in 33-proz. Ausbeute¹⁶⁾ zu isolieren. Im IR.-Spektrum von XII treten Absorptionsbanden der Acetatgruppe bei 1723 und 1256 cm^{-1} , und bei 3600 cm^{-1} die Bande der Hydroxylgruppe (in Chloroform) auf. Das durch mehrtägige Acetylierung in Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch zugängliche 3 β ,20 ξ -Di-O-acetyl-Derivat XIII zeigt im IR.-Spektrum lediglich die deutlich intensiveren Acetatbanden bei 1735 und 1244 cm^{-1} (in Schwefelkohlenstoff). Der Vergleich der Protonenresonanzspektren von XI und von XII (vgl. Tab. 2) ergibt die gleichen charakteristischen Unterschiede wie beim Verbindungspaar I und II.

Die ebenfalls wie in den beiden ersten Beispielen ausgeführte Belichtung von Δ^5 -3,3-Äthylenedioxy-20-keto-pregnen (XVI)²⁸⁾ ergab ein Gemisch, das chromatographisch in unverändertes Ausgangsmaterial sowie eine polare und zwei unpolare kristalline Fraktionen aufgetrennt werden konnte. Dass es sich bei der polaren Fraktion, die in 25-proz. Ausbeute¹⁶⁾ erhalten wurde, um Δ^5 -18,20-Cyclo-3,3-äthylenedioxy-20 ξ -hydroxy-pregnen (XVII) handelt, ist aus dem IR.-Absorptionsspektrum (Hydroxylbande bei 3420 cm^{-1} in Chloroform), sowie aus dem Vergleich der Protonenresonanzspektren von XVI und XVII (vgl. Tab. 2) ersichtlich. Im IR.-Spektrum des 20 ξ -O-Acetyl-Derivates XVIII erscheinen an Stelle einer Hydroxylabsorption Banden bei 1725 und 1250 cm^{-1} (in Chloroform).

Die beiden Verbindungen XII und XVII stimmen bezüglich der Ringe D und E in jeder Beziehung mit dem Cyclisationsprodukt II überein. Dies konnte durch gegenseitige Verknüpfung der drei Präparate einwandfrei bewiesen werden. So wurde das Δ^5 -18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-pregnen (XII) durch katalytische Hydrierung mit Platin in Eisessiglösung in guter Ausbeute in die gesättigte Verbindung II übergeführt. Andererseits ergab die säurekatalysierte Ketalsspaltung von XVII das Δ^4 -18,20-Cyclo-3-keto-20 ξ -hydroxy-pregnen (XV) mit dem typischen UV.-Absorptionsmaximum bei 243 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,16$). Die damit identische Verbindung XV liess sich auch durch alkalische Hydrolyse des O-Acetyl-Derivates XII zum Diol XIV und dessen Oxidation nach OPPENAUER herstellen.

Auch der Vergleich der molekularen Drehungsverschiebungen, die mit dem Übergang der 20-Ketopregnan-Verbindungen I, XI und XVI in die tertiären Alkohole II, XII und XVII verbunden sind, verlangt die konfigurative Übereinstimmung der asymmetrischen Kohlenstoffatome 13, 17 und 20 der photochemischen Cyclisationsprodukte (vgl. Tab. 1).



Das eine der beiden unpolaren Photoprodukte, welches bei der Bestrahlung von Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-20-keto-pregnen (XVI) in ca. 7-proz. Ausbeute¹⁶⁾ anfiel, war mit dem Ausgangsmaterial isomer und konnte als $\Delta^{5:13(18)}$ -13,17-seco-3,3-Äthylendioxy-20-keto-pregnadien (XIX)²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾ identifiziert werden.

Als zweite unpolare Fraktion der Belichtung von XVI wurden Kristalle der Zusammensetzung $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (XX) in 11-proz. Ausbeute¹⁶⁾ isoliert. Die Verbindung XX, die im UV.-Spektrum nur eine starke Endabsorption zeigt, wurde durch Erwärmen in 50-proz. Essigsäure auf 60° zum α,β -ungesättigten Keton $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$ (XXI) entketalisiert; UV.-Absorptionsmaximum bei 242 m μ (log $\epsilon = 4,23$). Im IR.-Spektrum

²⁹⁾ R. ANLIKER, M. MÜLLER, M. PERELMAN, J. WOHLFAHRT & H. HEUSSER, *Helv.* **42**, 1071 (1959).

³⁰⁾ Hrn. Dr. R. ANLIKER, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, sei auch an dieser Stelle für die freundliche Überlassung eines Vergleichspräparates bestens gedankt.

³¹⁾ Vgl. auch P. J. SCHUDEL, *Diss. ETH.*, Zürich 1956, worin bereits die Möglichkeit einer solchen photochemischen Fragmentierung von 20-Ketopregnan-Verbindungen erwogen wurde.

Tabelle 1. Drehungsverschiebungen

	$[M]_D$	$\Delta[M]_D$
3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan (I)	+ 288°	
18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-5 α -pregnan (II)	+ 54°	- 234°
Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-keto-pregnen (XI)	+ 72°	
Δ^5 -18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-pregnen (XI1)	- 182°	- 254°
Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-20-keto-pregnen (XVI)	+ 106°	
Δ^5 -18,20-Cyclo-3,3-äthylendioxy-20 ξ -hydroxy-pregnen (XVII)	- 94°	- 200°

von XXI treten nebst den Banden für das ungesättigte Sechsringketon bei 1680 und 1623 cm^{-1} solche bei 3075, 1648, 952, 915 und 897 cm^{-1} auf (Schwefelkohlenstoff, vgl. Fig. 10), die für Vinyl-, resp. exocyclische Methylen-Doppelbindungen charakteristisch sind. Mittels katalytischer Mikrohydrierung in Gegenwart von Palladiumkohle in Feinsprit liessen sich in diesem Produkt insgesamt drei Doppelbindungen nachweisen, womit für XX ein tricarbocyclisches Kohlenstoffgerüst feststeht. Die Tatsache, dass bei der Bestrahlung des Präparates XIX allein ausser unverändert gebliebenem Ausgangsmaterial wiederum XX gebildet wird, war unter Berücksichtigung der IR.-Daten für die Strukturzuteilung eines (+)- Δ^{8a} -1 β -Vinyl-2-methylen-4 β -methyl-7,7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens für XX wegweisend. Eine Verbindung der Formel XX besitzt insgesamt sechs Vinylprotonen. Das Resultat der elektronischen Integration der Banden bei 1,15, 2,03 und 2,59 p.p.m. (Fig. 6; A, B und C) des Protonenresonanzspektrums von XXI ist mit dieser Ableitung in bester Übereinstimmung.

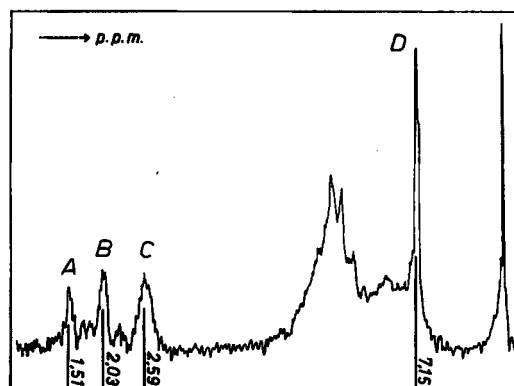
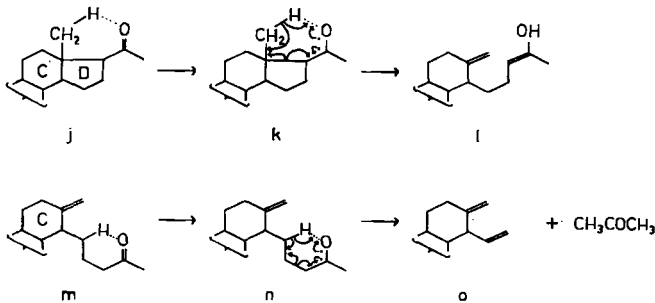


Fig. 6. Protonenresonanzspektrum
 von (+)- Δ^8 -1 β -Vinyl-2-methylen-4 β -methyl-7-keto-4 $\alpha\alpha$,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XXI)
 A, B, C = Protonen an C-8 und an den 1 β -Vinyl- und 2-Methylen-Doppelbindungen;
 D = 4 β -CH₃

4. Schlußbetrachtungen

Die bei der UV.-Bestrahlung von Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-20-keto-pregnen (XVI) erhaltenen Ergebnisse ermöglichen einen genaueren Einblick in das photochemische Verhalten von 20-Keto-pregnan-Derivaten. Ausser der präparativ bedeutsamen

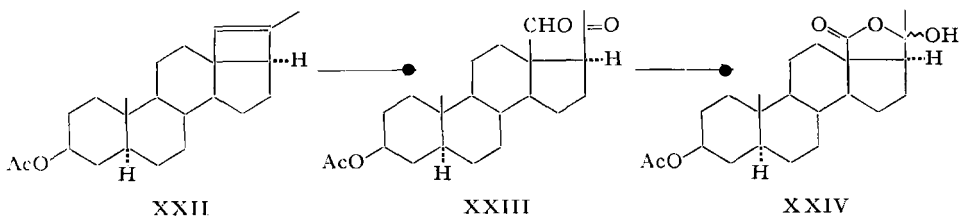
Cyclisation zu 18,20-Cyclo-pregnan-Verbindungen treten als Konkurrenzreaktionen Fragmentierungen auf, die zu 13,17-Seco-Verbindungen des Typus *g* führen (vgl. XVIII). Die letzteren sind photochemisch instabil und werden in einer zweiten, analogen Fragmentierung zu Verbindungen der Partialformel *o* (vgl. XIX) abgebaut. Unter Anwendung des von DAVIS JR. & NOYES JR.^{8b)} vorgeschlagenen Sechsrings-Mechanismus auf die 20-Ketopregnane lassen sich für diese Fragmentierungen die Übergangszustände *j* → *k*, resp. *m* → *n* formulieren.



Die entsprechenden Fragmentierungsprodukte aus den Belichtungen von 3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan (I) und Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-keto-pregnen (XI) konnten bis anhin aus den öligen Fraktionen der anfallenden Reaktionsgemische nicht in reiner Form isoliert werden.

In einer späteren Arbeit werden wir über den photochemischen Ringschluss zwischen C-18 und C-20 bei anderen 20-Keto-Steroid-Verbindungen, insbesondere bei solchen mit zusätzlichen Sauerstofffunktionen in Stellung 11 und 21, berichten. Ferner sollen weitere Umwandlungen zur endgültigen Festlegung der Stereochemie der Ringe D und E im neuartigen pentacyclischen Gerüst beschrieben werden.

Zusatz vom 21. IX. 59: Bei der Oxydation mit Osmium(VIII)-oxyd des chromatographisch gereinigten, jedoch nicht umkristallisierten Produktes der Behandlung von II mit Phosphoroxychlorid in Pyridin und der anschliessenden Spaltung des rohen Glykolgemisches mit Perjodsäure erhielten wir nebst dem Nor-Keton VIII auch 3 β -Acetoxy-18,20-dioxo-5 α -pregnan (XXIII) [Smp. 116–116,5°; $[\alpha]_D = +24^\circ$ ($c = 0,67$ in Chloroform); C₂₃H₃₄O₄ ber. C 73,76 H 9,15%, gef. C 73,72 H 9,17%]. Die Nachoxydation dieser Dicarbonylverbindung mit Chrom(VI)-oxyd in Schwefelsäure-Eisessig-Lösung ergab in guter Ausbeute die Lactol-Form XXIV der 3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan-18-säure^{31a)}.



^{31a)} G. CAINELLI, M. L. J. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **42**, 1126 (1959).

Tabelle 2. Protonenresonanzspektren*

Verbindung	Haftstellen der Protonen					Δ (21-CH ₃)**
	6-H	3 β -OCOCH ₃	18-CH ₃	19-CH ₃	21-CH ₃	
3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan (I)		5,25	6,66	6,33	5,15	+ 1,02
18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-5 α -pregnan (II)		5,26		6,52	6,17	
4 β -3 β -Acetoxy-20-keto-pregnen (XI)	2,23	5,22	6,61	6,23	5,12	+ 1,02
4 β -18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-pregnen (XII)	1,74	5,23		6,32	6,14	
4 β -3,3-Äthylendioxy-20-keto-pregnen (XVI)	~1,91		6,64	6,20	5,14	+ 1,03
4 β -18,20-Cyclo-3,3-äthylendioxy-20 ξ -hydroxy-pregnen (XVII)	1,91			6,32	6,17	

*) Die angeführten Zahlen sind T-Werte (p.p.m.)¹⁹⁾

**) Verschiebung der 21-CH₃-Banden bei der Cyclisation

Tabelle 3. Protonenresonanzspektren*

Verbindung	Haftstellen der Protonen				Diverse
	21-CH ₂	3 β -OCOCH ₃	19-CH ₃ bzw. 4 β -CH ₃ bei XXI		
4 β -18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-5 α -pregnen (V)	2,67 a)	5,07	6,49		4,64 b)
18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20-keto-21-nor-5 α -pregnan (VIII)		5,29	6,49		1,51 e)d)
(+)-4 β -1 β -Vinyl-2-methylen-4 β -methyl-7-keto-4 α ,10 α β -dodecahydro-phenanthren (XXI)			7,15		2,03
					2,59

*) Die angeführten Zahlen sind T-Werte (p.p.m.)¹⁹⁾

a) Fällt mit der Bande des 3 α -Protons zusammen

b) Methylengruppe C-18 und 17 α -Proton

c) Protonen an C-8 und an den 1 β -Vinyl- und 2-Methylen-Doppelbindungen

d) Der Mittelwert aus 6 Integrationsmessungen dieser drei Banden beträgt 5,96 \pm 0,18 Protonen

Aus diesen Ergebnissen folgt, dass die Wasserabspaltung bei II zu einem Isomeren-Gemisch, bestehend aus $\Delta^{20-18,20}$ -Cyclo-3 β -acetoxy-5 α -pregnen (V) und $\Delta^{18,20-18,20}$ -Cyclo-3 β -acetoxy-5 α -pregnen (XXII), führt. Die Überführung des aus XXII erhaltenen Keto-aldehyds XXIII in die Pseudosäure XXIV ist weiterhin beweisend für die in den Formeln II, XII, XVII und den entsprechenden Umwandlungsprodukten angenommene Stereochemie der Kohlenstoffatome 13 und 17.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³²⁾

Als Lichtquelle diente ein Quecksilber-Hochdruckbrenner³³⁾. Die Lampe war zentral in einem aus Quarz³⁴⁾ gefertigten Belichtungsgefäß angeordnet und wurde mit Wasser gekühlt. Die Belichtungen erfolgten bei Zimmertemperatur in reinem n-Hexan (MERCK) unter Stickstoffatmosphäre.

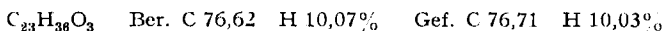
A. Versuche mit 3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan (I)

Belichtung von 3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan (I). Insgesamt 9 g Substanz wurden in Portionen von je 500 mg in 80 ml n-Hexan gelöst und während 1 Std.³⁵⁾ belichtet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurden die vereinigten Bestrahlungsprodukte (9,14 g gelbes Öl) an 290 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert.

Fraktion	Lösungsmittel	ml	Eluat mg	Smp.*) °C	Bemerkungen
1-5	Petroläther-Benzol { 2:1 3:2	1100 200	2588		Öl + Ausgangsmaterial
6-13	Benzol	1200	2596		Öl
14	Benzol-Äther 50:1	200	292		Öl
15-18	Benzol-Äther 20:1	800	1669	138-139	Kristalle
19	Benzol-Äther 10:1	300	407	138-139	Kristalle
20	Äther	300	1102	139-140	Kristalle
21	Äther-Methanol 50:1	300	526		Öl

*) Nach einmaliger Kristallisation aus Äther-Petroläther.

Die Fraktionen 1-5 bestanden hauptsächlich aus Ausgangsmaterial I (2,59 g). Mit Benzol-Äther-(20:1)- und -(10:1)-Gemischen sowie mit Äther (Fraktionen 15-20) liessen sich insgesamt 3,18 g Kristalle cluieren, die, aus Äther-Petroläther umkristallisiert, 2,16 g analysenreines 18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-5 α -pregnan (II) vom Smp. 139-140° lieferten. $[\alpha]_D^{20} = +15$ (c = 0,77).



IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3500, 1727, 1245 cm^{-1} (Tetrachlorkohlenstoff, vgl. Fig. 7). Das UV.-Absorptionsspektrum wies kein Maximum auf. Das Bestrahlungsprodukt II

³²⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer am Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spezifischen Drehungen sind in Chloroform-Lösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen worden. Die Analysenpräparate wurden, wenn nicht anders erwähnt, im Hochvakuum je nach Smp. bei Zimmertemperatur oder bei 80-100° während 48 Std. getrocknet.

³³⁾ Biosolbrenner A, Nr. 10/27, 250 Watt (PHILIPS).

³⁴⁾ Wie Versuche gezeigt haben, kann auch in Pyrex-Gefässen bestrahlt werden. Um gleiche Ausbeuten zu erreichen, sind jedoch bedeutend längere Bestrahlungszeiten notwendig (12-24 Std.).

³⁵⁾ Längere Belichtungszeiten bei gleichbleibender Gefässgrösse erhöhten die Ausbeuten an cyclisiertem Photoprodukt II nicht.

zeigte eine negative Tetranitromethanprobe, verbrauchte kein Chrom(VI)-oxyd bei der Mikrooxydation in Eisessig¹⁷⁾ und liess sich mit Platinkatalysator in Eisessig nicht hydrieren. Im weiteren erwies sich II unter fortgesetzter Belichtung als photochemisch beständig.

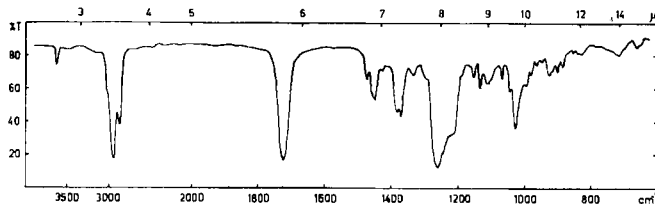
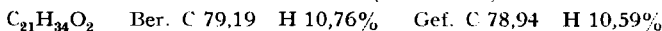
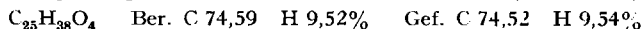


Fig. 7

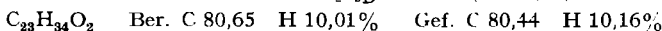
18,20-Cyclo-3β,20ξ-dihydroxy-5α-pregnan (III). 60 mg des Bestrahlungsproduktes II wurden mit 6 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge 6 Std. bei 30° verseift. Nach fünfmaliger Umkristallisation aus Aceton-Wasser schmolz das Präparat bei 231,5–232°. $[\alpha]_D^{25} = +24^\circ$ ($c = 0,92$). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3600, 3420 cm^{-1} (Chloroform).



18,20-Cyclo-3β,20ξ-diacetoxy-5α-pregnan (IV). 70 mg des Bestrahlungsproduktes II wurden in 6 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch 4 Tage bei Zimmertemperatur stengelassen. Nachdem im Vakuum zur Trockne eingedampft worden war, wurde das Rohprodukt in Petroläther aufgenommen und über eine Säule aus neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. Das so erhaltene Öl liess sich nicht kristallisieren und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 110° destilliert. IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1730, 1245 cm^{-1} (Chloroform).



Δ²⁰-18,20-Cyclo-3β-acetoxy-5α-pregnen (V). 300 mg Bestrahlungsprodukt II wurden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 4,5 g Phosphoroxchlorid versetzt und das Gemisch 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Einengen der Ätherlösung resultierten 281 mg Öl. Durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) wurden mit Petroläther insgesamt 205 mg Kristalle eluiert, die eine positive Tetranitromethanprobe zeigten und nach viermaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol und Sublimation im Hochvakuum scharf bei 91° schmolzen. $[\alpha]_D^{25} = +40^\circ$ ($c = 0,79$).



IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3065, 1731, 1670, 1246, 878 cm^{-1} (Tetrachlorkohlenstoff, vgl. Fig. 8). Die nichtkristallisierende Mutterlauge von V zeigte im IR.-Spektrum Banden bei 3060, 1646, 889 cm^{-1} (Schwefelkohlenstoff).

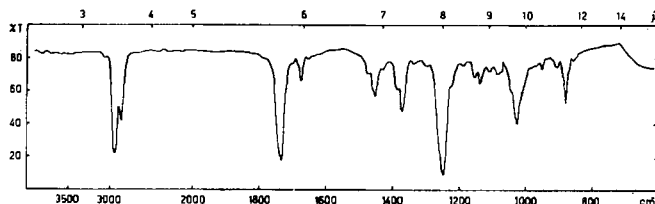
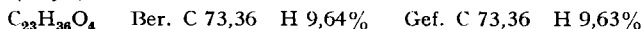


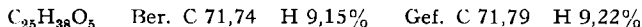
Fig. 8

18,20-Cyclo-3β-acetoxy-20ξ,21-dihydroxy-5α-pregnan (VI). 574 mg Wasserabspaltungsprodukt V wurden in 3 ml Pyridin gelöst und unter Kühlung mit 426 mg Osmium(VIII)-oxyd versetzt. Nach 3-tägigem Stehen im Dunkeln bei Zimmertemperatur wurde während 20 Min. Schwefelwasserstoff eingeleitet, dann die Lösung vom ausgefallenen Osmiumsulfid abfiltriert und der Rückstand mit viel Pyridin nachgewaschen. Die dunkelbraune Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxyd

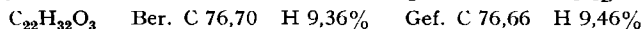
(Akt. III) gereinigt. Die mit Äther und mit Äther-Methanol-(10:1)-Gemischen eluierten Fraktionen (339 mg) lieferten nach viermaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan Kristalle vom Smp. 177–178°. $[\alpha]_D = +4^\circ$ ($c = 0,57$). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3320, 3210, 1725, 1238 cm^{-1} (Nujol).



18,20-Cyclo-3 β ,21-diacetoxy-20 ξ -hydroxy-5 α -pregnan (VII). 28 mg der Verbindung VI wurden über Nacht bei Zimmertemperatur in Pyridin-Acetanhydrid-(1:1) acetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung und Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol und Methylenchlorid-Hexan wurden Kristalle vom Smp. 172–173° erhalten, die zusammen mit dem Ausgangsprodukt eine deutliche Depression des Smp. zeigten, $[\alpha]_D = +3^\circ$ ($c = 0,37$). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3490, 1746, 1720, 1255 cm^{-1} (Nujol).



Spaltung von 18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ ,21-dihydroxy-5 α -pregnan (VI) mit Perjodsäure. 160 mg der Verbindung VI wurden in 24 ml Methanol und 6 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 1 g Perjodsäure in 4 ml Wasser versetzt. Nach 40-minütigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen, mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand (132 mg) zeigte nach dreimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan einen konstanten Smp. bei 150–151°. $[\alpha]_D = +8^\circ$ ($c = 0,75$).



IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1778, 1735, 1245 cm^{-1} (Schwefelkohlenstoff, vgl. Fig. 9). Es liegt 18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20-keto-21-nor-5 α -pregnan (VIII) vor.

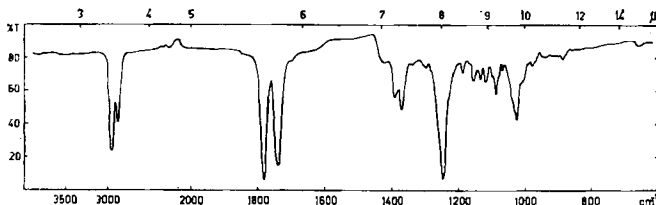
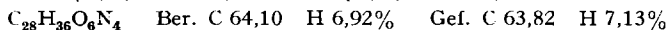
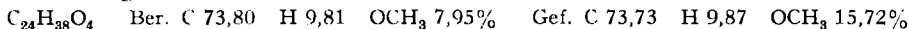


Fig. 9

2,4-Dinitrophenylhydrazon von VIII. Das Derivat schmolz nach mehrmaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid-Methanol konstant bei 219–220°. UV.-Absorptionsspektrum (in Feinsprit): λ_{max} bei 364 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,29$) und 230 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,16$).



In einem weiteren, unter denselben Reaktionsbedingungen wie oben durchgeführten Ansatz wurde versucht, das Rohprodukt (184 mg aus 240 mg VI) aus Methylenchlorid-Methanol sowie wässrigem Methanol zu kristallisieren. Dabei resultierte jedoch ein Gemisch, das an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(9:1) wurden 153 mg Kristalle eluiert, die nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol konstant bei 138–139° schmolzen. $[\alpha]_D = +77^\circ$ ($c = 0,57$).



IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1735, 1245 cm^{-1} (Schwefelkohlenstoff). Es liegt 18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20,20-dimethoxy-21-nor-5 α -pregnan (X) vor.

Beim Versetzen von X mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in methanolischer, salzsaurer Lösung erhielt man ein Derivat, das nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol bei 219–220° schmolz und laut Misch-Smp. mit dem entsprechenden Derivat von VIII identisch war.

Saure Spaltung von 18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20,20-dimethoxy-21-nor-5 α -pregnan (X). 55 mg der Substanz X wurden in 3 ml Eisessig, 2 ml Methanol und 1 ml Wasser gelöst und 2 Std. auf 60° erwärmt. Darauf wurde die Reaktionslösung in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die Ätherlösung lieferte nach Eindampfen quantitativ Kristalle, die nach Smp. und Misch-Smp. (150–151°) mit 18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20-keto-21-nor-5 α -pregnan (VIII) identisch waren.

18,20-Cyclo-3 β -hydroxy-20-keto-21-nor-5 α -pregnan (IX). 25 mg der Verbindung VIII wurden über Nacht in 5-proz. methanolischer Kalilauge bei Zimmertemperatur verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten Kristalle, die nach Kristallisation aus Aceton-Hexan und Sublimation bei 110° im Hochvakuum bei 113–114° schmolzen. $[\alpha]_D = +11^\circ$ (c = 0,41). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3500, 1776 cm^{-1} (Schwefelkohlenstoff).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,08 H 9,88%

B. Versuche mit Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-keto-pregnen (XI)

Belichtung von Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-keto-pregnen (XI)³⁶⁾. 5,121 g XI wurden in 1 l n-Hexan gelöst und 6 Std. belichtet. Das Lösungsmittel wurde darauf eingedampft und das zurückbleibende Öl an 130 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert.

Fraktion	Lösungsmittel	ml	Eluat mg	Smp.)* °C	Bemerkungen
1–5	Petroläther-Benzol 1:1	1000	3119		Öl + Ausgangsmaterial
6–8	Benzol	600	555		Öl
9–12	Benzol-Äther 20:1	800	1286	142–143	Kristalle
13–15	Benzol-Äther 1:1	600	218		Öl
16	Äther	200	21		Öl
17	Methanol	200	101		Öl

*) Nach einmaliger Kristallisation aus Äther-Hexan.

Die Fraktionen 1–5 bestanden zum grössten Teil aus Ausgangsmaterial XI (3,12 g). Die mit Benzol-Äther-(20:1)-Gemisch eluierte Substanz (1,29 g) schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Hexan konstant bei 145–146°. $[\alpha]_D = -51^\circ$ (c = 0,78).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,05 H 9,35%

IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3600, 1723, 1256 cm^{-1} (Chloroform). Es liegt Δ^5 -18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-pregnen (XII) vor.

Δ^5 -18,20-Cyclo-3 β ,20 ξ -diacetoxy-pregnen (XIII). 108 mg des Photoproduktes XII wurden 4 Tage bei Zimmertemperatur in 10 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch stehengelassen, dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch eluierte 94 mg Kristalle, die nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Hexan einen konstanten Smp. von 145° aufwiesen. $[\alpha]_D = -36^\circ$ (c = 0,7). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1735, 1244 cm^{-1} (Schwefelkohlenstoff).

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$ Ber. C 74,96 H 9,06% Gef. C 74,98 H 9,06%

Δ^5 -18,20-Cyclo-3 β ,20 ξ -dihydroxy-pregnen (XIV). 668 mg der Verbindung XII wurden in 50 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge 2 Std. auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nachdem auf Wasser gegossen worden war, wurde mit Äther extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen und die Lösung eingedampft. Es fielen 584 mg Kristalle an, deren Smp. nach viermaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan bei 224–225° konstant blieb. $[\alpha]_D = -29^\circ$ (c = 0,37). IR.-Absorptionsspektrum: Bande bei 3370 cm^{-1} (Nujol).

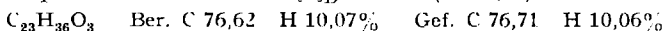
$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ Ber. C 79,70 H 10,19% Gef. C 79,68 H 10,24%

Δ^4 -18,20-Cylo-3-keto-20 ξ -hydroxy-pregnen (XV). 190 mg des Diols XIV kochte man in 20 ml Benzol mit 4 ml Aceton und 400 mg tert.-Aluminium-butylat 16 Std. unter Rückfluss. Die Reaktionslösung wurde darauf mit Äther verdünnt und die ätherische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Das resultierende Rohprodukt wurde wiederholt aus Aceton-Hexan kristallisiert und schmolz konstant bei 191–192°. $[\alpha]_D = +130^\circ$ (c = 0,77). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3620, 1668, 1622 cm^{-1} (Chloroform). UV.-Absorptionsspektrum (in Feinsprit): λ_{max} bei 243 μ (log $\epsilon = 4,16$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 80,29 H 9,61%

³⁶⁾ Teilweise bearbeitet von Hrn. G. LANZA.

Katalytische Hydrierung von Δ^5 -18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-pregnen (XII). 100 mg des Photoproduktes XII wurden in 10 ml Eisessig gelöst und in Gegenwart von 100 mg Platindioxyd hydriert. Die Lösung wurde darauf vom Katalysator abfiltriert und der Rückstand nach dem Abdampfen des Lösungsmittels an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch und Benzol wurden insgesamt 62 mg Kristalle eluiert, die eine negative Tetranitromethanprobe zeigten. Durch Umkristallisation aus Äther-Hexan wurde ein konstanter Smp. von 137–139° erreicht. $[\alpha]_D = +11^\circ$ ($c = 0,51$).



Die Mischprobe mit 18,20-Cyclo-3 β -acetoxy-20 ξ -hydroxy-5 α -pregnan (II) zeigte keine Erniedrigung des Smp. Ebenso ist das IR.-Absorptionsspektrum mit demjenigen von II deckungsgleich.

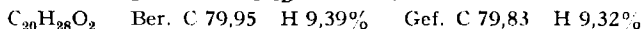
C. Versuche mit Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-20-keto-pregnen (XVI)

Belichtung von Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-20-keto-pregnen (XVI). 2,505 g der Verbindung XVI wurden in 1 l n-Hexan gelöst und in 5 gleich grossen Ansätzen je während 2 $\frac{1}{2}$ Std. bestrahlt. Das rohe Produkt wurde in 80 ml Petroläther-Benzol-(4:1)-Gemisch gelöst und an 85 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert.

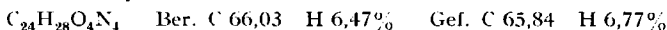
Fraktion	Lösungsmittel	ml	Eluat mg	Smp.*) °C	Bemerkungen
1–2	Petroläther-Benzol 4:1	200	243		Öl
3–4	Petroläther-Benzol 4:1	200	291	95–96	Kristalle
5–6	Petroläther-Benzol 4:1	200	37		Öl
7	Petroläther-Benzol 2:1	100	119	174–176	Kristalle
8–11	Petroläther-Benzol 2:1	400	221		Öl
12	Benzol	50	163	126–127	Kristalle
13–14	Benzol	150	149		Öl
15–18	Benzol	550	595	217–219	Kristalle
19–22	Benzol-Äther 20:1	300	157		Kristalle
23–24	Äther	120	116		Kristalle
25–26	Äther-Methanol 20:1	300	342		Öl

*) Nach einmaliger Kristallisation aus Äther-Hexan.

Aus den Fraktionen 3–4 (291 mg) erhielt man nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Hexan ein Produkt vom Smp. 95,5–96°. $[\alpha]_D = -25^\circ$ ($c = 0,34$).



IR.-Absorptionsspektrum: 3060, 1645, 947, 919, 898 cm^{-1} (Chloroform). UV.-Absorptionsspektrum (Feinsprit): Endabsorption. Es handelt sich um $\Delta^8\alpha$ -1 β -Vinyl-2-methylen-4 β -methyl-7,7-äthylendioxy-4 α ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XX). Versetzte man die Verbindung XX mit salzsaurem methanolischer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung, so erhielt man das Derivat der nachfolgend beschriebenen Verbindung XXI. Nach dreimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol schmolz das Präparat bei 178–180°.

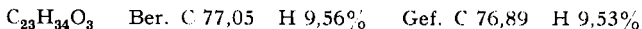


Fraktion 7 (119 mg) bestand laut Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum aus unverändertem Ausgangsmaterial XVI.

Fraktion 12 (163 mg) lieferte nach einmaliger Kristallisation aus Äther-Hexan Kristalle vom Smp. 126–127°, der sich nach nochmaliger Filtration durch neutrales Aluminiumoxyd (Akt. II) und Umlösen aus Aceton-Hexan auf 143–144° erhöhte. Nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Absorptionsspektrum (Banden bei 3065, 1710, 1645, 948, 891 cm^{-1} , in Chloroform) war diese Verbindung mit einem Vergleichspräparat von 15:13 (18)-13,17-seco-3,3-Äthylendioxy-20-keto-pregnen (XIX)²⁹⁾³⁰⁾³⁷⁾ identisch.

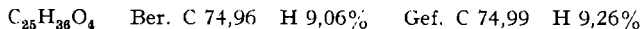
³⁷⁾ Wir fanden für dieses Präparat einen nicht korrigierten Smp. von 145–145,5°.

Aus den Fraktionen 15–18 (595 mg) wurde durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äther-Hexan ein Produkt vom Smp. 218–219° erhalten. $[\alpha]_D = -27^\circ$ ($c = 0,95$). IR.-Absorptionsspektrum: 3420 cm^{-1} (Chloroform).



Es liegt das *A⁵-18, 20-Cyclo-3, 3-äthylendioxy-20ξ-hydroxy-pregnen (XVII)* vor.

A⁵-18, 20-Cyclo-3, 3-äthylendioxy-20ξ-acetoxy-pregnen (XVIII). 538 mg des tertiären Alkohols XVII wurden 4 Tage bei Zimmertemperatur in 10 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde das Rohprodukt auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit verd. Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, und darauf getrocknet und eingedampft. Die so isolierte Substanz wurde an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Petroläther-Benzol-(9:1)- und -(4:1)-Gemische eluierten 395 mg Kristalle, die nach zweimaliger Kristallisation aus Äther-Petroläther konstant bei 151–154° schmolzen. $[\alpha]_D = -22^\circ$ ($c = 0,52$). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1725, 1250 cm^{-1} (Chloroform).



Entketalisierung des Cyclisationsproduktes XVII. 750 mg der Verbindung XVII wurden in einem Gemisch von 10 ml Eisessig, 12 ml Methanol und 1 ml Wasser gelöst und 3 Std. auf 60° erwärmt. Die Reaktionslösung wurde hierauf mit Äther extrahiert und letzterer mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Eindampfen der Ätherlösung wurde der Rückstand auf eine Säule aus neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) aufgetragen. Mit Benzol und Benzol-Äther-Gemisch konnten 426 mg Kristalle eluiert werden, die nach Umlösen aus Aceton-Hexan konstant bei 191–192° schmolzen und mit dem aus XIV erhaltenen *A⁴-18, 20-Cyclo-3-keto-20ξ-hydroxy-pregnen (XV)* keine Depression des Misch-Smp. zeigten. Auch waren die IR.- und UV.-Absorptionsspektren der beiden Präparate deckungsgleich.

A⁸-1β-Vinyl-2-methylen-4bβ-methyl-7-keto-4α, 10αβ-dodecahydro-phenanthren (XXI). 236 mg der Verbindung XX wurden in 7 ml Eisessig, 2 ml Wasser und 5 ml Methanol 2 Std. auf 60° erwärmt. Darauf wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das anfallende Rohprodukt wurde an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert und mit Petroläther-Benzol-(4:1)-Gemischen 95 mg einer Substanz isoliert, die nach Umkristallisation aus Äther-Hexan einen konstanten Smp. von 109–109,5° zeigte. $[\alpha]_D = +110^\circ$ ($c = 0,49$). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3075, 1680, 1648, 1623, 952, 915, 897 cm^{-1} (Schwefelkohlenstoff, Fig. 10). UV.-Absorptionsspektrum (Feinsprit): λ_{max} bei 242 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,23$).

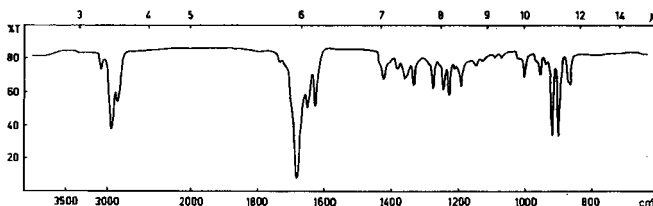
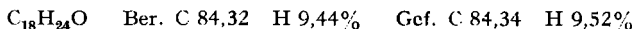


Fig. 10

Mikrohydrierung von XXI. 10,46 mg der dreifach ungesättigten Verbindung XXI wurden in 2 ml Feinsprit gelöst und in Gegenwart von 10 mg 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Der Wasserstoffverbrauch betrug 2,85 ml. Der theoretische Sollwert für 3 Doppelbindungen beträgt 2,76 ml Wasserstoff (beide Werte berechnet für 760 mm Hg und 273° K). Die Lösung wurde durch Filtration vom Katalysator befreit und eingedampft, wobei ein öliges Produkt resultierte, das eine negative Tetranitromethanprobe zeigte. Das IR.-Spektrum zeigte lediglich noch die Bande eines gesättigten Sechsring-Ketons bei 1708 cm^{-1} (Chloroform), und das UV.-Absorptionsspektrum war leer.

*Belichtung von $\Delta^5:13^{(18)}$ -13,17-*seco*-3,3-Äthylendioxy-20-keto-pregnen (XIX).* 150 mg des Fragmentierungsproduktes XIX wurden 2 Std. in 200 ml Hexan belichtet. Nach dem Eindampfen der Lösung wurde das Rohprodukt an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(4:1) wurden als einzige kristalline Fraktion 71 mg eines Produktes isoliert, das nach Smp., Mischprobe und IR.-Absorptionsspektrum mit dem Fragmentierungsprodukt XX identisch war.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung, Leitung W. MANSER, ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Frl. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Mod. 21, aufgenommen.

SUMMARY

It is shown that irradiation of the 20-keto-pregnane derivatives I, XI and XVI leads predominantly to cyclisation between the carbon atoms 18 and 20 with formation of the novel pentacyclic steroid compounds II, XII and XVII. Simultaneously fragmentation reactions occur yielding products of type XIX and XX.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

230. Über Steroide und Sexualhormone

213. Mitteilung¹⁾

Über neue 18-Hydroxy-Steroide

von H. Heusser²⁾, J. Wohlfahrt³⁾, M. Müller³⁾ und R. Anliker⁴⁾

(14. III. 59)

In einer vorangehenden Mitteilung^{1a)} dieser Reihe konnten wir erstmals über die Synthese des 18-Nor-progesterons berichten. Dabei gingen wir von Methylencarbonsäuren⁵⁾ vom Typus I und II aus, welche auch als Ausgangsmaterial für die in dieser Arbeit beschriebenen 18-Hydroxy-Steroide dienten.

Unter Einhaltung spez. Reaktionsbedingungen liess sich die Methylencarbonsäure I mit Lithiummethyl in das entsprechende Methylketon Ia überführen, wobei die Bildung des Carbinols IV praktisch vollständig unterdrückt werden kann^{1a)}. Bei der nachfolgenden Oxydation dieser Zwischenstufe nach OPPENAUER entstand das α,β -ungesättigte Keton V, dessen 13,18-Doppelbindung sich mit Benzoesäure selek-

¹⁾ 212. Mitteilung: P. BUCHSCHACHER, M. CEREGHETTI, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGGER, *Helv.* **42**, 2122 (1959).

^{1a)} R. ANLIKER, M. MÜLLER, M. PERELMAN, J. WOHLFAHRT & H. HEUSSER, *Helv.* **42**, 1071 (1959).

²⁾ Gegenwärtige Adresse: F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel.

³⁾ Ein Teil dieser Arbeit ist in den Dissertationen M. MÜLLER und J. WOHLFAHRT, ETH, Zürich 1958, enthalten.

⁴⁾ Gegenwärtige Adresse: CIBA AG., Basel.

⁵⁾ H. HEUSSER, J. WOHLFAHRT, M. MÜLLER & R. ANLIKER, *Helv.* **38**, 1399 (1955); R. ANLIKER, M. MÜLLER, J. WOHLFAHRT & H. HEUSSER, *Helv.* **38**, 1404 (1955).