

CIRCULARDICHROISMUS—II

STEREISOIMERE 15- UND 20-KETOPREGNAN-DERIVATE¹

G. SNATZKE, H. PIEPER und R. TSCHESCHE

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received 29 July 1963)

Zusammenfassung—Von 15 α -Hydroxy-progesteron ausgehend wurden einige stereoisomere 15- und/oder 20-Keto-pregnan-Derivate dargestellt und deren Circular dichroismus vermessen. Das 15, 20-Diketon zeigt bei normaler Stereochemie keine Vicinalwirkung, während bei Isomerisierung in 14 und 17 eine gegenseitige Beeinflussung der Chromophore stattfindet. Die Einführung einer 16 β -Methylgruppe ändert den Circular dichroismus der 20-Ketone völlig.

Abstract—Some 15- and/or 20-pregnanones have been prepared, starting with 15 α -hydroxy-progesterone and their circular dichroism has been measured. The 15,20-diketone with normal stereochemistry shows no vicinal effect, whereas isomerization in 14 and 17 causes mutual influence. A 16 β -methyl group alters the circular dichroism of 20-ketones drastically.

IN DER Digitolenreihe² wurde eine Anzahl von Pregnan-Derivaten aufgefunden, die in Stellung 15 und/oder 20 eine Ketogruppe tragen. Zur Konstitutions- und Konfigurationsaufklärung verwendeten Shoppee³ sowie Reichstein⁴ und Mitarb. die Methode der optischen Rotations-Dispersions (ORD).⁵ Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem gleichen Gebiet⁶ stellten wir einige stereoisomere C₂₁-Steroide mit Sauerstofffunktionen in diesen Positionen dar und untersuchten den Einfluss von Konfiguration und Substitution auf den Circular dichroismus,⁷ da diese Methode in vielen Fällen zu leichter interpretierbaren Kurven führt.⁸

20-Ketone mit normaler Konfiguration in Stellung 14 und 17 geben einen starken positiven Cotton-Effekt,^{5,7} der bei Isomerisierung an C-17 sein Vorzeichen wechselt.^{5,9,10} Zusätzliche OH- oder O-Acetyl-Gruppen beeinflussen nur in quantitativer Hinsicht. Inversion an C-14 lässt bei β -ständiger Seitenkette den Effekt auf etwa $\frac{1}{2}$ absinken, bei 17 β H-20-Ketonen bewirkt sie praktisch keine Änderung.^{4*} Die 15-Oxo-Gruppe bei C/D-*trans*-Verknüpfung gibt Anlass zu einem starken positiven Cotton-Effekt, bei 14 β H-Steroiden ist er von gleicher Grösse, nur negativ.^{5,11} Substitution in

* Die beiden 14 β -Steroide enthielten allerdings eine zusätzliche OH-Gruppe an C-14.

¹ Als erste Mitteilung gilt: G. Snatzke, B. Zech u. Eu. Müller, *Tetrahedron Letters* 1425 (1963).

² R. Tschesche, *Angew. Chem.* 73, 727 (1961).

³ C. W. Shoppee, R. E. Lack u. A. V. Robertson, *J. Chem. Soc.* 3610 (1962).

⁴ K. A. Jaeggi, Ek. Weiss u. T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 46, 694 (1963).

⁵ C. Djerassi, *Optical Rotatory Dispersion* McGraw-Hill, New York (1960); ⁶ W. Klyne, T. A. Raphael, E. C. Taylor u. W. Wynberg, *Advances in Organic Chemistry* Bd. 1 S.239, Interscience; New York (1960).

⁷ VIII. Mitteilung: R. Tschesche, I. Mörner u. G. Snatzke, *Liebigs-Ann.* im Druck.

⁸ L. Velluz u. M. Legrand, *Angew. Chem.* 73, 603 (1961).

⁹ Auf den Circular dichroismus der Digitole selbst werden wir in einer späteren Arbeit eingehen.

¹⁰ W. A. Struck u. R. L. Houtman, *J. Org. Chem.* 26, 3883 (1961).

¹¹ P. Crabbé, *Tetrahedron* 19, 51 (1963).

¹² A. Lardon, H. P. Sigg u. T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 42, 1457 (1959).

Stellung 16 reduziert dagegen in einigen Fällen die Amplitude des Cotton-Effekts beträchtlich.^{9,10}

Ausgangsmaterial für unsere Synthesen war 15 α -Hydroxy-progesteron (I), das durch mikrobielle Hydroxylierung aus Progesteron dargestellt worden war.¹² Partielle Enolacetylierung nach Westphal¹³ gab $\Delta^{3,5}$ -Pregnadien-3,15 α -diol-20-on-diacetat (II), das mit NaBH₄ zu Δ^5 -Pregnen-3 β ,15 α ,20 β -triol-15-acetat (IIIa) reduziert wurde,¹⁴ als Nebenprodukt trat das freie Triol IIIb auf. IIIa liess sich mit CrO₃ in Dimethylformamid¹⁵ partiell in Position 20 zu IV rückoxydieren, wobei nur in geringer Menge die Δ^4 -En-3- β -ol-Gruppe unter Ausbildung des Δ^4 -En-3-ons angegriffen wurde. Behandlung mit starkem Alkali¹⁶ führte zu einem Gemisch von überwiegend Δ^5 -Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on (V) und seinem 17 β H-Isomeren VI.

Da die partielle Oxydation mit mässiger Ausbeute verlief, wurde für den nächsten Schritt versucht, die OH-Gruppe an C-3 selektiv zu schützen. Der Unterschied der Reaktionsfähigkeit des 3 β - und 15 α -Hydroxyls war aber so gering, dass mit Dihydropyran, Cathylchlorid oder Acetanhydrid/Pyridin (bei -20°)¹⁷ fast ausschliesslich Diäther bzw. Diester gebildet wurden. Mit Triphenylchlormethan trat dagegen kein Umsatz ein.¹⁷ V musste deshalb direkt nach obiger Methode oxydiert werden und gab in 25% iger Ausbeute das Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-15,20-dion (VII). Das oben erwähnte freie Triol IIIb lieferte unter denselben Reaktionsbedingungen ein durch Säulenchromatographie trennbares Gemisch des 3 β , 20 β -Diol-15-on VIII, 3 β , 15 α -Diol-20-on IX und VII. Bei Verminderung der Schwefelsäurekonzentration auf die Hälfte entstanden nur die beiden partiell oxydierten Produkte. VII wurde in Analogie zu ähnlichen 15,20-Dionen mit methanolischer KOH zum 14 β , 17 β H-Isomeren X umgelagert.¹⁸ Zur Darstellung der 14 α , 17 β H-Form XI oxydierten wir das Diolon VI wieder partiell an C-15.

Die gefundenen Circular dichroismen dieser und einiger weiterer Substanzen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Daraus geht hervor, dass ein 15 α -OH oder -O-Acetyl den Cotton-Effekt sowohl bei normaler als auch 17 β H-Konfiguration wenig, aber signifikant, erniedrigt, während dieselben Gruppen in Stellung 11 α von meist sehr geringem Einfluss sind. Eine α -ständige Methylgruppe an C-16 erhöht den Dichroismus bei Pregnan-20-onen um ein geringes, während ein 16 β -CH₃ ihn nicht nur stark erniedrigt, sondern auch zu einer sehr ausgeprägten Feinstruktur Anlass gibt, die vom Negativen bis ins Positive reicht (vgl. Tabelle 1). Durch die Einführung dieser Methylgruppe muss die Konformation der -CO-CH₃-Seitenkette somit wesentlich geändert worden sein, wegen des teils positiven, teils negativen Effekts ist eine eindeutige Festlegung der bevorzugten Lage der -CO-CH₃-Gruppe derzeit aber noch nicht möglich. * Struck und Houtman⁹

* Der Zusammenhang zwischen Stereochemie und Circular dichroismus solcher gesättigter Ketone, die sowohl positive wie negative Anteile der Elliptizität ergeben, wird gegenwärtig von Prof. G. Ourisson, Strassburg, untersucht. (Privatmitteilung).

¹² Wir danken der Firma E. Merck A. G., Darmstadt—insbesondere Herrn Dr. K. Brückner—sehr für die Ausführung dieser Reaktion.

¹³ U. Westphal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70**, 2128 (1937).

¹⁴ W. G. Dauben u. J. F. Eastman, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 4463 (1951).

¹⁵ G. Snatzke, *Chem. Ber.* **94**, 729 (1961).

¹⁶ A. Butenandt u. G. Fleischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70**, 96 (1937).

¹⁷ H. J. E. Loewenthal, *Tetrahedron* **6**, 269 (1959).

¹⁸ D. Satoh, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **8**, 270 (1960) und Literatur dortselbst.

TABELLE I.—CIRCULARDICHROISMUS VON 15- UND 20-KETONEN

	$\Delta\epsilon_{\max}$	$[\Theta]_{\max}10^{-3}$	$\lambda_{\max}(m\mu)$
Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on-acetat	+ 3.37 ^a	+ 11.12	294
20-Keto-Chromophor von Progesteron	+ 3.52	+ 11.62	292
20-Keto-Chromophor von 11 α -Hydroxyprogesteron ¹⁰	+ 3.62	+ 11.95	293
20-Keto-Chromophor von 11 α -Acetoxyprogesteron	+ 3.44	+ 11.35	291
Δ^5 -Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on (V)	+ 2.65	+ 8.73	294
Δ^5 -Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on-15-monoacetat (IV)	+ 2.75	+ 9.07	293
Δ^5 , δ^5 -Pregnadien-3,15 α -diol-20-on-diacetat (II)	+ 3.21	+ 10.59	293
Δ^5 , δ^5 -Pregnadien-3,11 α ,15 α -triol-20-on-triacetat	+ 2.93	+ 9.67	293
20-Keto-Chromophor von 5 β -Pregnan-11 α ,15 α -diol-3,20-dion ¹⁰	+ 3.37 ^a	+ 11.12	~293
5 β -Pregnan-3 α ,6 α -diol-20-on ¹⁰	+ 3.55	+ 11.73	293
5 β -Pregnan-3 α ,6 α ,11 α -triol-20-on ¹⁰	+ 3.28	+ 10.81	293
16 α -Methyl- Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-on-acetat ¹¹	+ 3.66	+ 12.07	294
20-Keto-Chromophor von 6 α ,16 α -Dimethyl- Δ^4 -pregnen-3,20-dion ¹¹	+ 3.51	+ 11.58	292
20-Keto-Chromophor von 6 β -Fluor-16 α -methyl- Δ^4 -pregnen-3,20-dion ²¹	+ 4.10 ^b	+ 13.53	294
16 β -Methyl-5 α -pregnan-3 β -ol-20-on-acetat ²¹	+ 0.25	+ 0.83	287
	- 0.20	- 0.66	294
	- 0.07	- 0.23	304
	+ 0.12	+ 0.40	313
	+ 0.16	+ 0.53	324
16 β -Methyl- Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-on-acetat ²¹	- 0.19	- 0.63	286
	- 0.15	- 0.51	293
	- 0.04	- 0.13	304
	+ 0.13	+ 0.43	312
	+ 0.16	+ 0.53	323
Δ^5 -17 β H-Pregnen-3 β -ol-20-on-acetat ¹⁰	- 2.60	- 8.57	292
Δ^5 -17 β H-Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on (VI)	- 2.29	- 7.56	291
20-Keto-Chromophor von 5 α ,14 β ,17 β H-Pregnan-3,20-dion ¹⁰ (XII)	- 1.39 ^c	- 4.59	~286
Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 β -diol-15-on (VIII)	+ 3.02	+ 9.98	299
Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-15,20-dion (VII)	+ 6.44	+ 21.25	294
Δ^5 -17 β H-Pregnen-3 β -ol-15,20-dion (XI)	- 0.70	- 2.31	~280
	+ 0.36	+ 1.19	308
	+ 0.29	+ 0.96	316
	- 0.18	- 0.59	~330
Δ^5 -14 β ,17 β H-Pregnen-3 β -ol-15,20-dion (X)	- 2.47	- 8.15	302

^a + 2.96 - (-0.41; Mittelwert für 5 β -3-Ketone⁷)

^b ein Beispiel mit isoliertem 6 β -Fluor- Δ^4 -en-3-on-Chromophor stand nicht zur Verfügung

^c - 0.35 - (+1.05; Mittelwert für 5 α -3-Ketone⁷)

Die Kurven wurden in Dioxanlösung mit dem Dichrographen von Roussel-Jouan bei 20-22° aufgenommen.

¹⁰ A. Schubert u. R. Siebert, *Chem. Ber.* **91**, 1856 (1958).

A. Schubert, K. Heller u. R. Siebert, *Tetrahedron* **18**, 993 (1962); Wir danken Herrn Prof. Dr. A. Schubert, Jena, auch an dieser Stelle sehr für die Überlassung seiner Substanzen.

¹⁰ D. H. R. Barton, A. da S. Campos-Neves u. A. I. Scott *J. Chem. Soc.* 2698 (1957); Wir danken Herrn Prof. Dr. D. H. R. Barton, London, sehr für die Überlassung dieser Substanz.

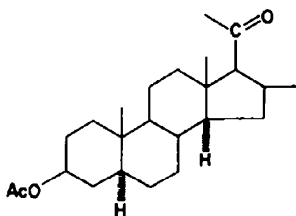
¹¹ K. Heusler et al., *Helv. chim. Acta* **42**, 2043 (1959). D. P. 1094258 (E. Merck), A. Wettstein et al. *Ibid.* **27**, 1803 (1944); D. N. Kirk et al., *J. Chem. Soc.* 2821 (1961). Wir danken Herrn Dr. Brückner, von der Fa. E. Merck, Darmstadt, sehr für die Überlassung seiner Substanzen.

²¹ Wir danken Herrn Dr. Petersen der Firma Upjohn, Kalamazoo, sehr für die Überlassung einer größeren Menge von 11 α -Hydroxyprogesteron.

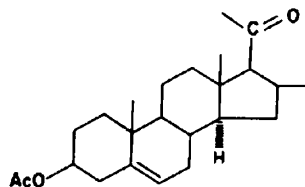
hatten schon die Verkleinerung des Cotton-Effekts erwähnt, die Umkehr des Vorzeichens beim Übergang zum Kurzwelligen war aber aus apparativen Gründen nicht feststellbar. Auch Crabbé¹⁰ fand bei einigen anderen 16-Substituenten eine deutliche Beeinflussung der ORD-Amplitude des 20-Ketons.

Der Circular dichroismus des 17 β H-20-Ketons entspricht in Grösse und Vorzeichen wie zu erwarten der früher gemessenen ORD-Amplitude.⁵ In diesem Fall geht die maximale molare Elliptizität bei Isomerisierung an 14 jedoch im Gegensatz zur 14-Hydroxy-Verbindung⁴ auf etwa die Hälfte zurück. Für das 15-Keton gilt annähernd ebenfalls die nur bei Vorliegen Gauss'scher Kurven streng gültige Regel, dass das Verhältnis von reduzierter ORD-Amplitude^{5b} zu $\Delta\epsilon$ gleich 40 ist.²³

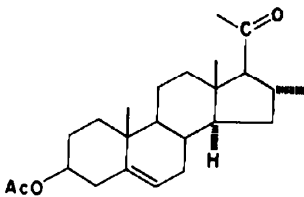
Von besonderem Interesse ist der Circular dichroismus der Diketone, da sich daraus das eventuelle Vorhandensein von Vicinalwirkungen ablesen lässt. Wie Fig. 2 zeigt, stimmen gefundene und berechnete Kurve für das 15,20-Diketon VII mit normaler Stereochemie außerordentlich gut überein. Daraus geht hervor, dass hier die beiden Keto-Gruppen keinerlei Wechselwirkung aufeinander ausüben. Für das an C-17 isomere Dion XI (vgl. Fig. 3) haben experimentelle und berechnete Kurve zwar fast die gleiche Form, aber nicht mehr gleiche Grösse. In diesem γ -Diketon beeinflussen sich die beiden Oxogruppen doch etwas, es rechnet somit der Klasse (b) nach



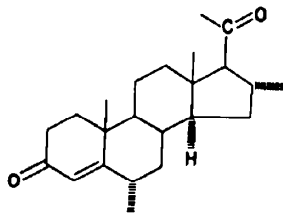
16 β -Methyl-5 α -pregnan-
3 β -ol-20-one-acetat



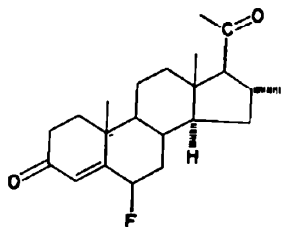
16 β -Methyl- Δ^5 -pregnen-
3 β -ol-20-one-acetat



16 α -Methyl- Δ^5 -pregnen-
3 β -ol-20-one-acetat

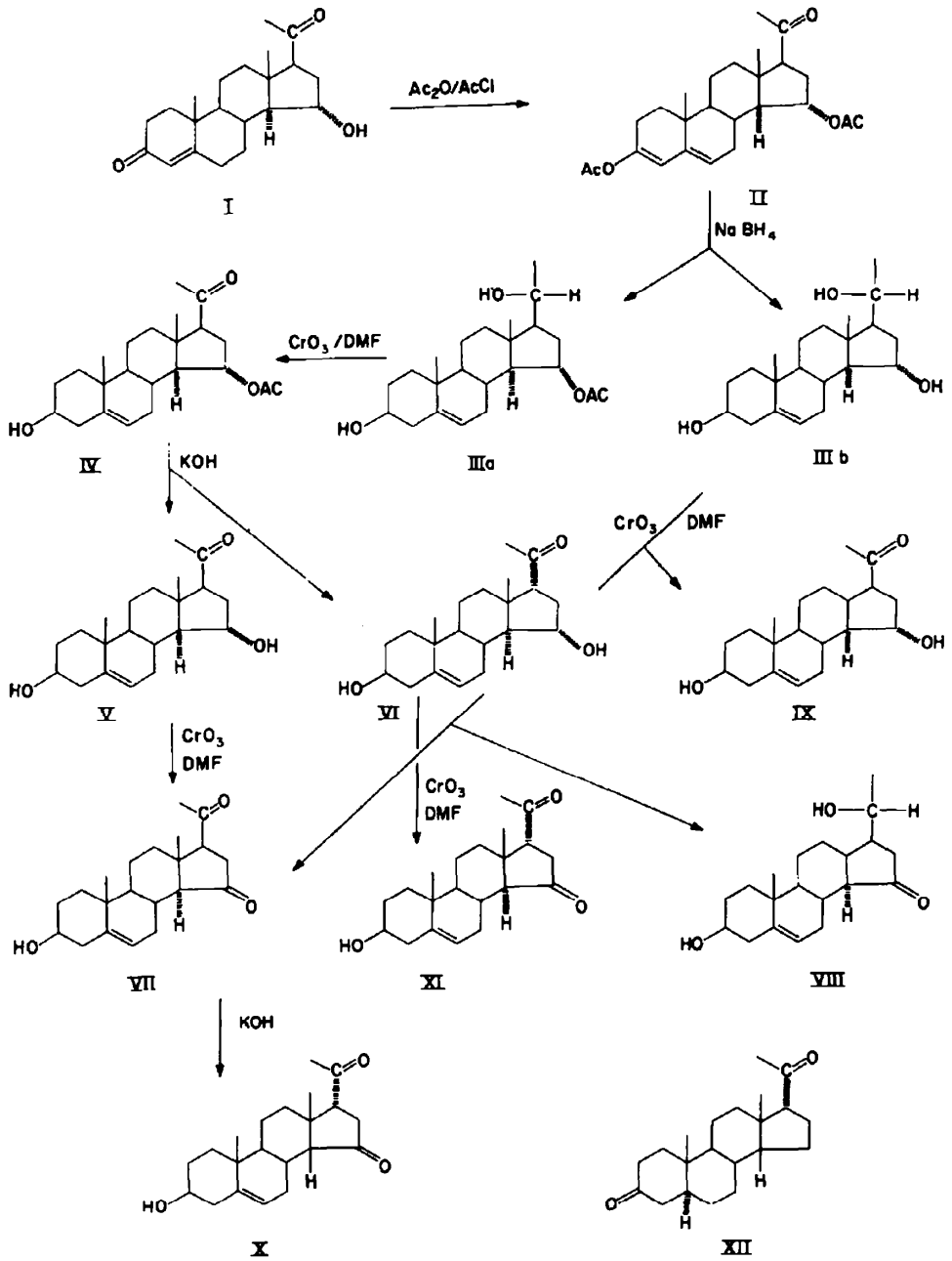


6 α ,16 α -Dimethyl- Δ^4 -pregnen-
3,20-dion



6 β -Fluor-16 α -methyl
 Δ^4 -pregnen-3,20-dion

²³ S. F. Mason, *Quart. Rev.* 17, 20 (1963).



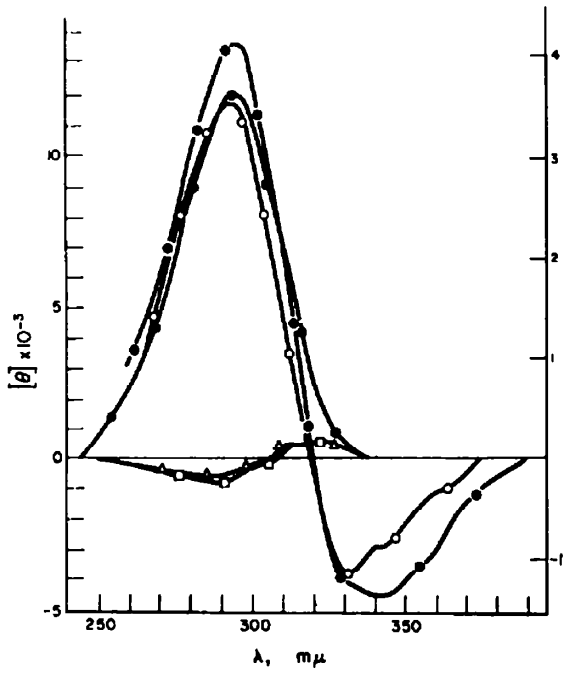
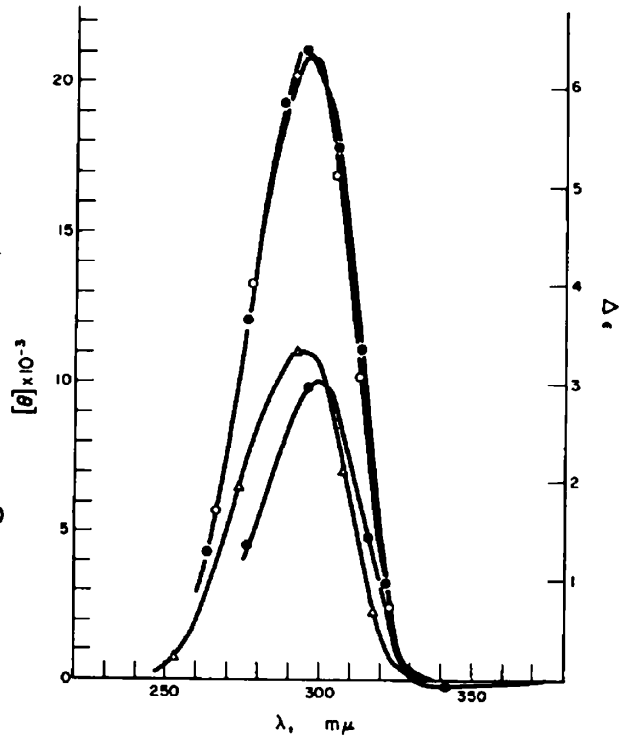


FIG. 1

- 6α,16α-Dimethyl-Δ⁴-pregnen-3,20-dion
- 6β-Fluor-16α-methyl-Δ⁴-pregnen-3,20-dion
- ⊕—⊕—⊕— 16α-Methyl-Δ⁴-pregnen-3β-ol-20-on-acetat
- △—△—△— 16β-Methyl-Δ⁴-pregnen-3β-ol-20-on-acetat
- 16β-Methyl-5α-pregnan-3β-ol-20-on-acetat

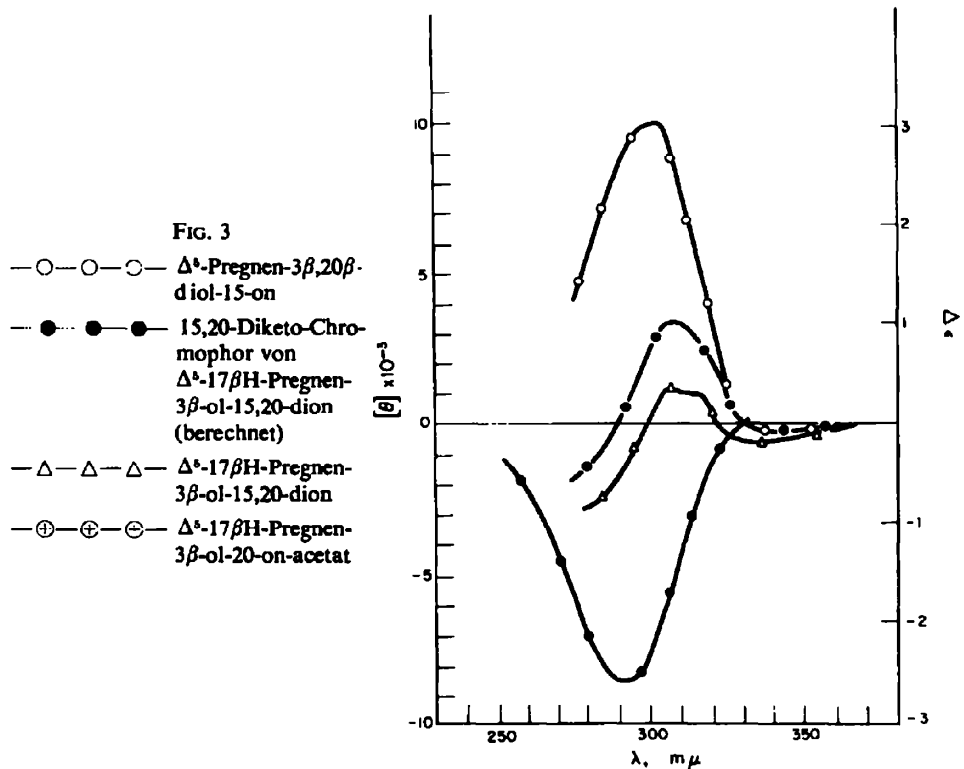
FIG. 2

- △—△—△— Δ⁴-Pregnen-3β-ol-20-on-acetat
- ⊕—⊕—⊕— Δ⁴-Pregnen-3β,20β-diol-15-on
- Δ⁴-Pregnen-3β-ol-15,20-dion
- 15,20-Diketo-Chromophor von Δ⁴-Pregnen-3β-ol-15,20-dion (berechnet)



Velluz und Legrand⁷ zu. Auch in dem Dion X das in 14 und 17 isomerisiert ist, dürfte eine gewisse Vicinalwirkung vorliegen, da sich aus seinem Dichroismus und dem des 14 β , 17 β H-20-Ketons XII ein $\Delta\epsilon$ von $-1,05$ ergibt, während aus der ORD-Amplitude verschiedener 14 β -15-Ketone^{5,11} ein Wert von etwa $-2,5$ bis -3 errechnet werden kann.^{23,24}

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auch bei dem hier vorliegenden Typ von Steroidketonen (bei gleicher Entfernung der betrachteten Gruppen voneinander) allein durch Änderung der Stereochemie ein Vicinaleffekt hervorgerufen wird.²⁵ Ausserdem kann ein Substituent im Ring D bei geeigneter Konfiguration den Charakter des Cotton-Effekts und damit die Konformation der CO-CH₃-Seitenkette völlig verändern.



EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeines. Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroskop-Heiztisch der Firma E. Leitz, Wetzlar, bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Spektrophotometern Modell 21 und 221 (mit Gitterprismen-Austausch-Einheit) von Frl. Schmitz und Frl. Johann-Eusterhus im hiesigen Institut aufgenommen. Die C—H-Analysen wurden von Frl. Alex, ebenfalls im hiesigen Institut angefertigt. Zur Messung des Circulardichroismus wurde ein "Dichrographe" der Firma Roussel-Jouan, Paris, verwendet (aufgenommen von Frl. Schmitz). Zur Adsorptionschromatographie wurde Al₂O₃ der Aktivitätsstufe I, neutral, alkalifrei, der Firma Woelm, Eschwege, und Kieselgel der Firma Hermann, Köln, verwendet. Beide Materialien waren durch Sieben in Fraktionen gleicher

²⁴ 3 β -Acetoxy-15-keto-5 β -ätiansäure-methylester¹⁰ $a = -124$; 15-Keto-14 β -spirostan⁵ $a \sim -100$.

²⁵ Vgl. die ähnlichen Verhältnisse bei 3,6-Diketonen in der Steroidreihe, G. Snatzke u. H. W. Fehlhaber, spätere Mitteilung.

Teilchengröße aufgetrennt worden. Das Kieselgel war mit Essigsäure ausgekocht, anschließend mit Wasser säurefrei gewaschen und bei 120° 24 Stunden lang reaktiviert worden. Die Dünnschicht-Chromatographien wurden nach Stahl^{26,27} ausgeführt. Neben den R_f -Werten wurden R_F - und R_{RP} -Werte angegeben; $R_F = R_{\text{Progesteron}}$; $R_{RP} = R_{15\alpha\text{-Hydroxy-Progesteron}}$.

Zur präparativen Dünnschicht-Chromatographie wurden Glasplatten von 20 × 20 cm Fläche benutzt. Diese Platten wurden mit einem Brei aus 15 g Kieselgel G (Merck) und 45 ccm Wasser möglichst gleichmäßig beschichtet. Nach Trocknen über Nacht an der Luft wurden sie noch $\frac{1}{2}$ Stunde lang bei 130° aktiviert. Sie waren mit bis zu 50 mg Substanz belastbar. Zur Sichtbarmachung der Substanzflecke enthielt das Laufmittel pro ccm $\frac{1}{2}$ mg Anthracen. An den Stellen grösster Substanzkonzentration zeigte sich nach dem Chromatographieren und Trocknen an der Luft im UV-Licht entweder eine Fluoreszenzverstärkung oder Löschung. An diesen Stellen wurde das Kieselgel herausgekratzt und zunächst das Anthracen mit Petroläther eluiert. Anschliessend wurde die chromatographierte Substanz mit einem jeweils für sie günstigen Lösungsmittel herausgewaschen.

15 α -Hydroxy-progesteron.

Die Reinigung des noch etwa 25% Progesteron enthaltenden Präparats¹² erfolgte durch Chromatographie an Al_2O_3 in üblicher Weise.

Δ^5 -Pregnadien-3,15 α -diol-20-on-diacetat (II)

15 g 15 α -Hydroxy-progesteron wurden in einem Gemisch aus 300 ccm Essigsäureanhydrid und 450 ccm Acetylchlorid 5 Stunden unter Stickstoff bei Ausschluss von Luftfeuchtigkeit im Ölbad erhitzt, wobei die Temperatur des Ölbadess allmählich von 100° auf 140° gesteigert wurde. Die Lösung hatte eine grüne Farbe angenommen. Nach dem Erkalten wurde sie i.V. eingedampft. Der grünlich-braune Rückstand wurde in Äthanol aufgenommen, mit Aktivkohle gekocht und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Grosse farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 174–177°. Ausbeute: 12.3 g = 65% der Theorie. Dünnschichtchromatographie mit Benzol : Essigester (5 : 1) $R_f = 0.5$ brauner Fleck; $R_F = 1.2$; $[\alpha]_D^{25} = +29$ (Chloroform). $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_5$ (414.52) Ber. C 72.44 H 8.20; Gef. C 72.75 H 8.08. UV-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 230 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 21.50 \cdot 10^4$); IR-Spektrum: (in Chloroform; Mod. 21). Acetat-Banden 1750–60, 1732, 1370, 1252, 1235 cm^{-1} . Keto-Banden 1707–08 cm^{-1} .

Δ^5 -Pregnen-3 β ,15 α ,20 β -triol-15-acetat (IIIa) und Δ^5 -Pregnen-3 β ,15 α ,20 β -triol (IIIb)

Die Reaktion wurde in zwei Portionen durchgeführt. Zu einer siedenden Lösung von 18 g II in 760 ccm Methanol und 760 ccm Äther wurden während eines Zeitraumes von 1 $\frac{1}{2}$ Stunden 9.4 g Natriumborhydrid in 380 ccm Methanol gegeben. Nach weiterem 3 stündigen Rückflußkochen wurden tropfenweise 120 ccm konz. HCl zugegeben und das Erhitzen noch 30 Minuten fortgesetzt. Dann wurde mit NaHCO_3 -Lösung fast neutralisiert, das Methanol und der Äther i.V. abgezogen und die wässrige Phase mit insgesamt 750 ccm Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Es blieben 14.8 g weisser Schaum zurück. Dünnschichtchromatographie mit Essigester: Benzol (10 : 1) zeigte zwei blau-graue Hauptflecke von IIIa und IIIb und 5 Nebenflecke. IIIa $R_f = 0.7$ $R_{RP} = 1.32$; IIIb $R_f = 0.5$ $R_{RP} = 0.97$.

Trennung durch Chromatographie an Al_2O_3 (0.09–0.071) mit Benzol und Benzol : Essigester-Gemischen mit steigendem Essigesteranteil. Es wurden 8.635 g IIIa und 1.703 g IIIb eluiert.

Substanz IIIa

Durch Umkristallisieren aus Essigester und aus Äther erhielt man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt: 177–179°. $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4$ (376.52) Ber. C 73.40 H 9.57; Gef. C 72.62 H 9.57. IR-Spektrum in Chloroform (Mod. 21) Acetat-Banden 1725, 1375, 1260 cm^{-1} , OH-Banden 3400, 3575, 3650 cm^{-1} .

Substanz IIIb

Aus Essigester kristallisierten farblose, verfilzte, lange Nadeln vom Schmelzpunkt: 244–247°. Durch zweistündiges Kochen einer Probe der Substanz IIIa in 5% iger methanolischer KOH entstand IIIb.

²⁶ R. Tschesche, W. Freytag u. G. Snatzke, *Chem. Ber.* **92**, 3053 (1959).

²⁷ E. Stahl, *Chemikerzeitung* **82**, 875 (1958).

Δ^4 -Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on-15-monoacetat (IV)

8 g IIIa wurden in 400 ccm Dimethylformamid mit 8.4 g CrO₃ und 0.8 ccm H₂SO₄ zur Oxydation angesetzt. Nach 5 Stunden Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde wie üblich aufgearbeitet.¹⁶ Der Rückstand wurde in Benzol gelöst. Über Nacht kristallisierten 2 g Ausgangsprodukt aus, die wie Flecke, oben oxydiert wurden. Dünnschichtchromatographie mit Chloroform : Methanol (10 : 1) zeigte 9 von denen 3 Hauptflecke waren.

Das Rohprodukt wurde an 240 g Kieselgel (0.063–0.125) chromatographiert, wobei teilweise Zersetzung eintrat. Man eluierte mit Chloroform und Chloroform mit steigenden Anteilen Methanol und erhielt so 152 mg Δ^4 -Pregnen-15 α -ol-3,20-dion-15-acetat und 959 mg IV neben 3.07 g Ausgangsprodukt.

Das Ausgangsprodukt wurde wieder zur Oxydation angesetzt und lieferte nach erneuter Chromatographie weitere 386 mg IV, so daß insgesamt 1.345 g IV gewonnen wurden.

Umkristallisation aus Äther ergab einmal farblose lange Nadeln und ein anderes Mal farblose polyedrische (pfeilspitzenähnliche) kompakte Kristalle vom Schmelzpunkt 218–218.5°. Ausbeute 1.345 g = 17% d. Theorie. Auf dem Dünnschichtchromatogramm mittel-brauner bis braunvioletter Fleck. Unter UV rehbraun. Laufmittel : Äther : Essigester (20 : 1) R_f = 0.55–0.6 ; R_{RP} = 2.9. Äther : Essigester (10 : 1) R_f = 0.6 ; R_{RP} = 2.65. Chloroform : Methanol (10 : 1) R_f = 0.65–0.7 ; R_{RP} = 1.35. $[\alpha]_D^{25}$ = +69° in Chloroform. C₂₈H₄₄O₄ (374.52) Ber. C 73.80 H 9.09 ; Gef. C 73.91 H 9.09. IR-Spektrum in Chloroform (Mod. 221) Acetat-Banden 1725, 1248 cm⁻¹ ; Keto-Bande 1703 cm⁻¹ ; CH₂ neben CO 1363 cm⁻¹ ; OH-Bande 3600 cm⁻¹.

 Δ^4 -Pregnen-15 α -ol-3,20-dion-15-acetat

IR-Spektrum in Chloroform (Mod. 221) Acetat-Banden 1725, 1245 cm⁻¹ ; Keto-Banden 1703, 1660 cm⁻¹ ; CH₂ neben CO 1363 cm⁻¹ ; C—C konj. 1610 cm⁻¹.

 Δ^5 -Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on (V) und Δ^5 -17 β H-Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on (VI)

1.187 g IV wurden in 100 ccm 5% iger methanolischer KOH gelöst und unter Stickstoff 30 Minuten lang auf 55° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2n-H₂SO₄ neutralisiert, das Methanol i.V. abgezogen und die wässrige Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kristallisation aus Essigester gab feine farblose Nadelchen, in denen V angereichert war. Das Kristallisat wurde einer erneuten Alkalibehandlung unterworfen, wobei die entsprechend verringerte Menge methanolische KOH zur Anwendung kam. Die Lösung wurde wieder 30 Minuten auf 55° gehalten. Wie beim ersten Mal wurde aus Essigester umkristallisiert und das Kristallisat erneut zur Isomerisierung eingesetzt. Durch 3 malige Kristallisation des letzten Isomerisierungsproduktes liessen sich 404 mg reines Δ^5 -Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on in Form feiner farbloser Nadelbüschel gewinnen. Die Mutterlaugen, in denen Δ^5 -17 β H-Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on angereichert war, wurden vereinigt und nach 2 maliger vergeblicher Säulenchromatographie an Al₂O₃ mit Benzol : Essigester und Äther : Essigester mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie getrennt. Als Laufmittel wurde Chloroform : Methanol (10 : 1) benutzt. So wurden noch 132 mg V erhalten, die nach Umkristallisation aus Essigester bei 187–189° schmolzen, und 169 mg VI, die nach Umkristallisation aus Äther bei 152.5–153.5° schmolzen.

 Δ^5 -Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on

Ausbeute 536 mg = 51% d. Theorie
Dünnschicht mit R_f = 0.43
Chloroform : MeOH R_{RP} = 0.8
(10 : 1) braun-violett
Unter UV grün mit braunem Kern
Optische Drehung $[\alpha]_D^{25}$ = +54°
Analyse C₂₁H₃₂O₃ (332.46)
Ber. C 75.93 H 9.64 Gef. C 76.34 H 9.73
IR-Spektren in Chloroform, Mod. 221
Ketobande 1700 cm⁻¹
CH₂ neben CO 1350
OH-Bande 3605–10

 Δ^5 -17 β H-Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on

169 mg = 16% d. Th.
 R_f = 0.5
 R_{RP} = 0.9
braun-violett
grün mit braunem Kern
 $[\alpha]_D^{25}$ = -56°
C₂₁H₃₂O₃ (332.46)
Ber. C 75.93 H 9.64 Gef. C 76.28 H 9.71
Ketobande 1700 cm⁻¹
CH₂ neben CO 1350
OH-Bande 3605–10

Oxydation von Δ^8 -Pregnen-3 β ,15 α ,20 β -triol (IIIb)

(a) 100 mg IIIb wurden in 3 ccm Dimethylformamid gelöst, das pro 10 ccm 2 Tropfen konz. H_2SO_4 enthält. Zu diesem Gemisch gab man 100 mg CrO_3 und liess 15 Stunden lang stehen. Aufarbeitung wie üblich.

Nach dem Abdampfen des Chloroforms hinterblieben 107 mg Rohprodukt, das laut Dünnschichtchromatogramm aus 5 Substanzen bestand, wovon neben dem Ausgangsprodukt zwei weitere die grösste Intensität besaßen. Es handelte sich dabei um Δ^8 -Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on (IX) und Δ^8 -Pregnen-3 β ,20 β -diol-15-on (VIII). Das 15,20-Dion VII war nur in ganz geringer Konzentration entstanden.

(b) 1.25 g Δ^8 -Pregnen-3 β ,15 α ,20 β -triol wurden in 35 ccm Dimethylformamid gelöst, das pro 10 ccm 4 Tropfen konz. H_2SO_4 enthält. Zu diesem Gemisch gab man 1.25 g CrO_3 und liess 24 Stunden lang stehen. Die Aufarbeitung geschah wie üblich. Nach dem Abdampfen des Chloroforms verblieben 1.23 g gelbes teilweise kristallines Rohprodukt. Dieses Rohprodukt wurde aus Essigester kristallisiert. Dabei reicherte sich in der Mutterlauge das 15,20-Dion VII an. Das Kristallisat (812 mg) bestand zum grössten Teil aus Δ^8 -Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on (IX), Δ^8 -Pregnen-3 β ,20 β -diol-15-on (VIII) und Ausgangsprodukt und wurde erneut 24 Stunden lang der Oxydation unterworfen. Das Rohprodukt wurde wieder aus Essigester kristallisiert und die Mutterlauge vereinigt, eingedampft, in 5 ccm Chloroform gelöst und auf eine Säule aus 25 g Al_2O_3 (0.125-0.1), die mit Äther eingeschlammert war, aufgebracht. Hierbei trat teilweise Zersetzung ein. Eluiert wurde mit Äther: Essigester-Gemischen. Die Säule brachte keine gute Trennung, sondern nur eine Anreicherung des 15,20-Dions. Aus diesem Grund wurde das angereicherte Produkt anschliessend an Al_2O_3 (Akt I + 5% H_2O , 0.125-0.1) mit Benzol + $\frac{1}{4}$ % Methanol und Benzol + $\frac{1}{4}$ % Methanol chromatographiert. Ausbeute: 306 mg = 24.8% d.Th. an Δ^8 -Pregnen-3 β -ol-15,20-dion (VII). Aus den Mischreaktionen konnten durch zweimalige Kristallisation aus Essigester 27 mg Δ^8 -Pregnen-3 β ,20 β -diol-15-on (VIII) isoliert werden.

 Δ^8 -Pregnen-3 β -ol-15,20-dion

Schmelzpunkt	Umkristallisiert aus Äthanol fächerförmige farblose Kristallplättchen 235-238°
Dünnschicht mit Chloroform Methanol 10:1	rot-brauner Fleck Unter UV: braunviolett $R_f = 0.55$ $R_{RP} = 1.15$
Opt. Drehung	$[\alpha]_D^{25} = -41^\circ$ in Chloroform
Analyse	$C_{21}H_{30}O_3$ (330.44) Ber. C 76.32 H 9.15 Gef. C 76.58 H 9.04
IR-Spektrum in Chloroform Mod. 221	Ketobanden 1709, 1742 CH_2 neben CO 1353 OH-Bande 3605 cm^{-1} CH_2 neben 5-Ring-Keton 1415 cm^{-1}

 Δ^8 -Pregnen-3 β ,20 β -diol-15-on

Umkristallisiert aus Essigester büschelförmig angeordnete Kristallplättchen, 201-204°
brauner Fleck Unter UV schwach violette Fluoreszenz $R_f = 0.45$ $R_{RP} = 0.85$
$[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$ in Chloroform
Ketobande 1738 cm^{-1} OH-Bande 3610 cm^{-1} CH_2 neben 5-Ring-Keton 1412 cm^{-1}

 Δ^8 -Pregnen-3 β -ol-15,20-dion (VII) aus Δ^8 -Pregnen-3 β ,15 α -diol-20-on (V)

410 mg V wurden in 12 ccm Dimethylformamid gelöst, das pro 10 ccm 4 Tropfen konz. H_2SO_4 enthält. Zu diesem Gemisch gab man 410 mg CrO_3 und liess 24 Std. lang stehen. Aufgearbeitet wurde wie üblich.

Kristallisation aus Essigester und anschliessend aus Äthanol gab farblose fächerförmige Kristalle, die durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel G von Verunreinigungen befreit wurden. Laufmittel: Chloroform-Methanol = 10 : 1 Umkristallisation aus Äthanol. Ausbeute: 178 mg = 43.5% d.Theorie.

Δ^5 -14 β ,17 β H-Pregnen-3 β -ol-15,20-dion (X)

304 mg VII wurden in 40 ccm 5% iger methanolischer KOH gelöst und 2 Stunden unter Stickstoff auf 60° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2n-H₂SO₄ neutralisiert, das Methanol i.V. abgezogen und die wässrige Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Phase wurde mit NaHCO₃ und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 270 mg gelber Schaum zurück. Dünnschichtchromatographie mit Diisopropyläther : Essigester (5:1) gab einen rot-braunen Fleck (unter UV schwach violette Fluoreszenz) neben unverändertem Ausgangsprodukt. $R_f = 0.24$ Laufmittel Chloroform:Methanol (10:1); $R_f = 0.5$; $R_{MP} = 1.15$. 115 mg wurden an 11 g Kieselgel mit Benzol: Diisopropyläther (3:2) und Diisopropyläther chromatographiert. Es wurden 35 mg Substanz X, 23.6 mg Substanz VII und X und 28 mg Substanz VII eluiert.

Umkristallisation aus Diisopropyläther gab kurze farblose büschelförmige Nadeln, die bei 208–211° schmolzen. C₂₁H₃₀O₃ (330.44) $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ in Chloroform; IR-Spektrum in Chloroform (Mod. 221) Keto-Banden 1703, 1735 cm⁻¹; CH₃ neben CO 1353 cm⁻¹; OH-Bande 3600 cm⁻¹.

 Δ^5 -17 β H-Pregnen-3 β -ol-15,20-dion XI

118 mg VI wurden in 3.5 ccm Dimethylformamid gelöst, das pro 10 ccm 4 Tropfen konz. H₂SO₄ enthält. Zu dieser Lösung gab man 120 mg CrO₃ und liess 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Aufarbeitung wie üblich. Nach Abdestillieren des Chloroforms verblieben 109 mg gelbes öliges Produkt. Im Dünnschichtchromatogramm zeigten sich neben dem Ausgangsprodukt noch weitere 5 Flecke, von denen aber XI den intensivsten bildete.

Das rohe Gemisch wurde an Al₂O₃ (Akt I + 5% H₂O, 0.125–0.1) mit Benzol, Benzol + $\frac{1}{4}$ % Methanol und Benzol + $\frac{1}{2}$ % Methanol chromatographiert.

Ausbeute 45 mg (38.5% d.Th.) reines Produkt, das aus Methanol in Form farbloser rhombischer Plättchen vom Schmelzpunkt 199–200° kristallisierte.

Dünnschichtchromatographie mit Chloroform : Methanol (10 : 1) hell-brauner Fleck. Unter UV schwach violette Fluoreszenz. $R_f = 0.6$; $R_{MP} = 1.15$. $[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$ in Chloroform. C₂₁H₃₀O₃ (330.44) Ber. C 76.38 H 9.15; Gef. C 75.72 H 9.06. IR-Spektren in Chloroform (Mod. 221) Keto-Banden 1702, 1735 cm⁻¹; CH₃ neben CO 1350 cm⁻¹; OH-Bande 3600 cm⁻¹.