

CIRCULARDICHROISMUS—XVII¹

TIEFTEMPERATURMESSUNGEN AN 12-SUBSTITUIERTEN 20-KETO-PREGNANEN UND - Δ^{16} -PREGNENEN

G. SNATZKE und E. SCHWINUM
Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received 8 October 1965)

Zusammenfassung—Es wurde die Abhängigkeit des CD von gesättigten und 16:17-ungesättigten 20-Ketosteroiden von der Substitution an C-12 untersucht. Die erhaltenen Daten stehen mit der Konformationsanalyse dieser Verbindungen in Einklang. Die stabilste Konformation der Seitenkette in Δ^{16} -Pregnen-3 β -ol-20-on (transoides Enon, Carbonylsauerstoff oberhalb der Ebene C-15, C-16, C-17, C-13) und seinen 12-Substitutionsprodukten wurde abgeleitet.

Abstract—The variation of the CD of saturated and 16:17-unsaturated 20-keto steroids with substitution at position 12 has been investigated. The obtained data are consistent with the result of the conformation analysis of these compounds. The most stable conformation of the side chain in Δ^{16} -pregnen-3 β -ol-20-one (transoid enone, carbonyl oxygen above the plain C-15, C-16, C-17, C-13) and its 12-substituted derivatives was deduced.

IN DEN letzten Jahren wurden ORD- und CD-Messungen von verschiedenen Arbeitskreisen zur Bestimmung der Seitenketten-Konfiguration bei 20-Ketosteroiden herangezogen.²⁻¹⁵ Dabei wurde eine deutliche Beeinflussung des Cotton-Effekts

¹ XVI. Mitteilung: K. Schaffner und G. Snatzke, *Helv. Chim. Acta* **48**, 347 (1965).

² C. Djerassi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 741 (1957); C. Djerassi, I. Fornaguera und O. Mancera, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 2383 (1959).

³ R. Neher, P. Desaulles, E. Vischer, P. Wieland und A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **41**, 1667 (1958).

⁴ W. A. Struck und R. L. Houtman, *J. Org. Chem.* **26**, 3883 (1961).

⁵ P. Crabbé, *Tetrahedron* **19**, 51 (1963); P. Crabbé, M. Pérez und G. Vera, *Canad. J. Chem.* **41**, 156 (1963); P. Crabbé und J. Romo, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **72**, 208 (1963); J. Romo, L. Rodriguez-Hahn, P. Joseph-Nathan, M. Martinez und P. Crabbé, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1276 (1964); P. Crabbé, F. McCapra, F. Comer und A. I. Scott, *Tetrahedron* **20**, 2455 (1964).

⁶ G. Snatzke, H. Pieper und R. Tschesche, *Tetrahedron* **20**, 107 (1964).

^{7a} H. Mitsuhashi und T. Nomura, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **11**, 1333 (1963); ^b H. Mitsuhashi, T. Sato, T. Nomura und I. Takemori, *Ibid.* **12**, 981 (1964); ^c H. Mitsuhashi und T. Nomura, *Steroids* **3**, 271 (1964); ^d H. Mitsuhashi, T. Nomura und M. Fukuoka, *Ibid.* **4**, 483 (1964).

⁸ R. Tschesche, G. Brüggmann, H. Marquardt und H. Machleidt, *Ann. Chem.* **648**, 185 (1961); R. Tschesche, G. Brüggmann und G. Snatzke, *Tetrahedron Letters* 473 (1964).

⁹ C. W. Shoppee, R. E. Lack und A. V. Robertson, *J. Chem. Soc.* 3610 (1962); C. W. Shoppee und R. E. Lack, *Ibid.* 3611 (1964); C. W. Shoppee und R. E. Lack, *Ibid.* 3619 (1964).

¹⁰ K. A. Jaeggi, Ek. Weiss und T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **46**, 694 (1963).

¹¹ D. Satoh und M. Horie, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **12**, 979 (1964).

^{12a} J. C. Danilewicz, D. C. F. Garbutt, A. Horeau und W. Klyne, *J. Chem. Soc.* 2254 (1964); ^b J. C. Danilewicz und W. Klyne, *Ibid.* 1306 (1965).

¹³ M. B. Rubin und E. C. Blossey, *J. Org. Chem.* **29**, 1932 (1964).

¹⁴ K. M. Wellman und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **87**, 60 (1965).

¹⁵ R. Tschesche, P. Welzel und G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 1777 (1965).

durch Substituenten im Ring D festgestellt, die auf eine abweichende Seitenkettenkonformation gegenüber der des nichtsubstituierten 20-Ketopregnums zurückgeführt wurde. Mit einer Ausnahme^{12b} wurden mögliche Änderungen der Konformation von Ring D in diesen Betrachtungen vernachlässigt. Da in der Reihe der Digitanoglykoside¹⁸ eine Anzahl von 20-Ketonen bekannt ist, die eine Sauerstofffunktion an C-12 tragen, schien es von Interesse, deren Einfluss auf den Cotton-Effekt des C=O-Chromophors zu prüfen. In diesem Fall sollten Konformationsänderungen von Ring D noch weniger ins Gewicht fallen. Die entsprechenden Δ^{16} -Pregnen-20-one haben wir in unsere Untersuchungen mit einbezogen, uns aber im wesentlichen auf 14α -Verbindungen beschränkt. In der C/D-*cis*-Reihe haben Mitsuhashi und Mitarbeiter^{7a} bereits den Einfluss eines 12β -OH- und 12β -Acetoxy-Substituenten auf die Lage und Grösse der anomalen ORD beschrieben. Über die Darstellung der bisher nicht in der Literatur angegebenen Substanzen wird in einer späteren Arbeit berichtet.

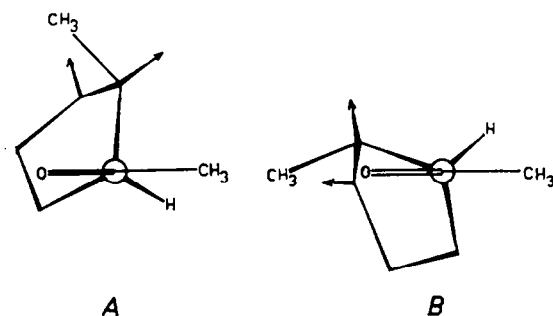


FIG. 1. Projektion des Ringes D für die beiden bevorzugten Konformationen A und B bei Verbindung I; Blickrichtung C-20 \rightarrow C-17.

12-Substituierte-20-Keto-pregnane. Wellmann und Djerassi¹⁴ haben die Temperaturabhängigkeit des CD von verschiedenen 20-Ketopregnanen in EPA₅₅₂¹⁷ untersucht und die Änderung der Rotatorstärke durch die Verschiebung des Gleichgewichts zwischen den Konformationen A und B erklärt (Fig. 1). Nach ihrer Abschätzung soll A, die zu einem positiven Cotton-Effekt führt, um etwa 1.1 kcal/Mol stabiler sein als B (negativer Cotton-Effekt nach der Octantenregel).¹⁸ Damit sollten bei Zimmertemperatur mehr als 85%, bei -192° praktisch 100% der energetisch bevorzugten Form A vorliegen,¹⁹ was mit dem Temperaturgang des CD übereinstimmt. Im unpolareren Lösungsmittel MI₁₃ fanden wir ähnliche Werte (Tab. 1; die übrigen Verbindungen konnten in MI₁₃ nicht untersucht werden, da sie zumindest bei tiefer Temperatur darin zu unlöslich waren), wobei die Änderung des CD beim Aufwärmen vom eingefrorenen Zustand auf Zimmertemperatur für Substanz I⁶ -24% betrug. In EPA₅₅₂ wurde eine Verringerung der Rotatorstärke um 16% für 3β -Acetoxy- 5α -pregnan-20-on beobachtet.¹⁴

Die Einführung einer 12α -Acetoxy-gruppe scheint nach dem Modell keinen direkten Einfluss auf die Konformation der Seitenkette zu haben. Dagegen kommt es neben 1:3-diaxialen Wechselwirkungen mit dem 9α - und 14α -H zu einer analogen mit

¹⁶ Zusammenfassungen: R. Tschesche, *Angew. Chem.* 73, 727 (1961); *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1219 (1965).

¹⁷ EPA₅₅₂ = Äther/Isopentanol/Äthanol 5:5:2.

¹⁸ W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 4013 (1961).

¹⁹ E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*. McGraw-Hill, New York (1962).

TABELLE 1. ÄNDERUNG DES CD DES HAUPTMAXIMUMS MIT DER TEMPERATUR

Substanz	$\Delta\epsilon(\lambda_{\max})$ (MI ₁₂) ^a bei 20°	$\Delta\epsilon'(\lambda_{\max})$ (MI ₁₂) bei -188°	$\frac{\Delta\epsilon - \Delta\epsilon'}{\Delta\epsilon'} \cdot 100(\%)$ ³⁰
3 β -Acetoxy- Δ^8 -pregnen-20-on (I)	+ 2.77 (296) ^b	+ 3.63 (293) ^b	-24
3 β ,12 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (IIc)	+ 0.77 (300) ^b	+ 2.58 (295) ^b	-70
3 β ,12 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (IIIc)	+ 2.24 (296) ^b	+ 3.24 (292) ^b	-31
3 β -Acetoxy- Δ^{14} -5 α -pregnen-20-on (VI)	+ 1.80 (331) ^b	+ 2.38 (337.5) ^b	-24
3 β ,12 β -Diacetoxy- Δ^{14} -5 α -pregnen-20-on (VIIc)	+ 1.66 (320) ^b	+ 0.71 (325) ^b	+134
3 β ,12 α -Diacetoxy- Δ^{14} -5 α -pregnen-20-on (VIIIc)	+ 2.36 (330) ^b	+ 2.55 (333) ^b	-7.5
3 β -Acetoxy- Δ^{14} ,1 α -5 α -pregnadien-20-on (X)	+16.08 (295) ^c	+ 8.58 (305) ^c	+87.5
3 β ,12 α -Diacetoxy- Δ^{14} ,1 α -5 α -pregnadien-20-on (XI)	+41.35 (300) ^c	+25.25 (300) ^c	+64

^a MI₁₂: Methylcyclohexan/Isopentan 1:3.

^b n \rightarrow π^* -Bande.

^c $\pi \rightarrow \pi^*$ -Bande.

dem 17 α -H. Diese können verringert werden, wenn Ring C eine twist-Form annimmt (C-9 und C-13 in den "Points" des twist²¹), zum Teil aber auch schon, wenn nur Ring D in die C₈-Form mit C-13 oberhalb der Ebene C-14, C-15, C-16 und C-17²² übergeht. Diese Konformationsänderung drückt sich in einer Verkleinerung von $\Delta\epsilon$ aus (das Steroidgerüst nähert sich mehr der x,y-Knotenfläche), der Temperaturgang der Elliptizität wird ein wenig grösser. Dies ist wahrscheinlich auf eine Vergrößerung des Absolutwertes von $\Delta\epsilon$ der Konformation B zurückzuführen, da C-15 jetzt ebenfalls deutlich in einen negativin Octanten tritt. Die 12 α -Acetylgruppe gibt in beiden Konformationen einen schwach positiven Beitrag zum CD.

Ein 12 β -Substituent wirkt sich dagegen direkt auf die Seitenkettenkonformation aus, wie sehr deutlich ein Beispiel aus der Dammaran-Reihe (ohne Methylgruppe an C-13) zeigt.²³ Bei tiefer Temperatur, bei der auch die Rotation der 12 β -Acetoxy-Gruppe in ihrer stabilsten Lage eingefroren ist (Fig. 2 und 4 für IIc), wird die Konformation B praktisch nicht beeinflusst werden, während A ein wenig destabilisiert ist. Dadurch wird entweder der Torsionswinkel τ ²⁵ zwischen der C=O-Bindung der Seitenkette und 17 α -H vergrößert oder das Gleichgewicht bei tiefer Temperatur ein wenig zu Gunsten von B verschoben. Beides führt zu einem verkleinerten positiven CD (gefunden $\Delta\epsilon_{\max} = +2.58$ bei -188°). Bei Temperaturanstieg wird die 12 β -Acetoxy-Gruppe zu rotieren oder zumindest zu schwingen beginnen, wodurch ihre

²⁰ G. Snatzke, D. Becher und J. R. Bull, *Tetrahedron* **20**, 2443 (1964).

²¹ C. Djerassi und W. Klyne, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **48**, 1093 (1962)

²² F. V. Brutcher und W. Bauer, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 2233, 2236 (1962).

²³ P. Witz, Dissertation Strassburg (1964); zitiert nach Lit.²⁴

²⁴ P. Crabbé, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*. Holden-Day, San Francisco (1965).

²⁵ W. Klyne und V. Prelog, *Experientia* **16**, 521 (1960); Wir beziehen den Torsionswinkel τ wie in dieser Arbeit auf das geminale H an C-17.

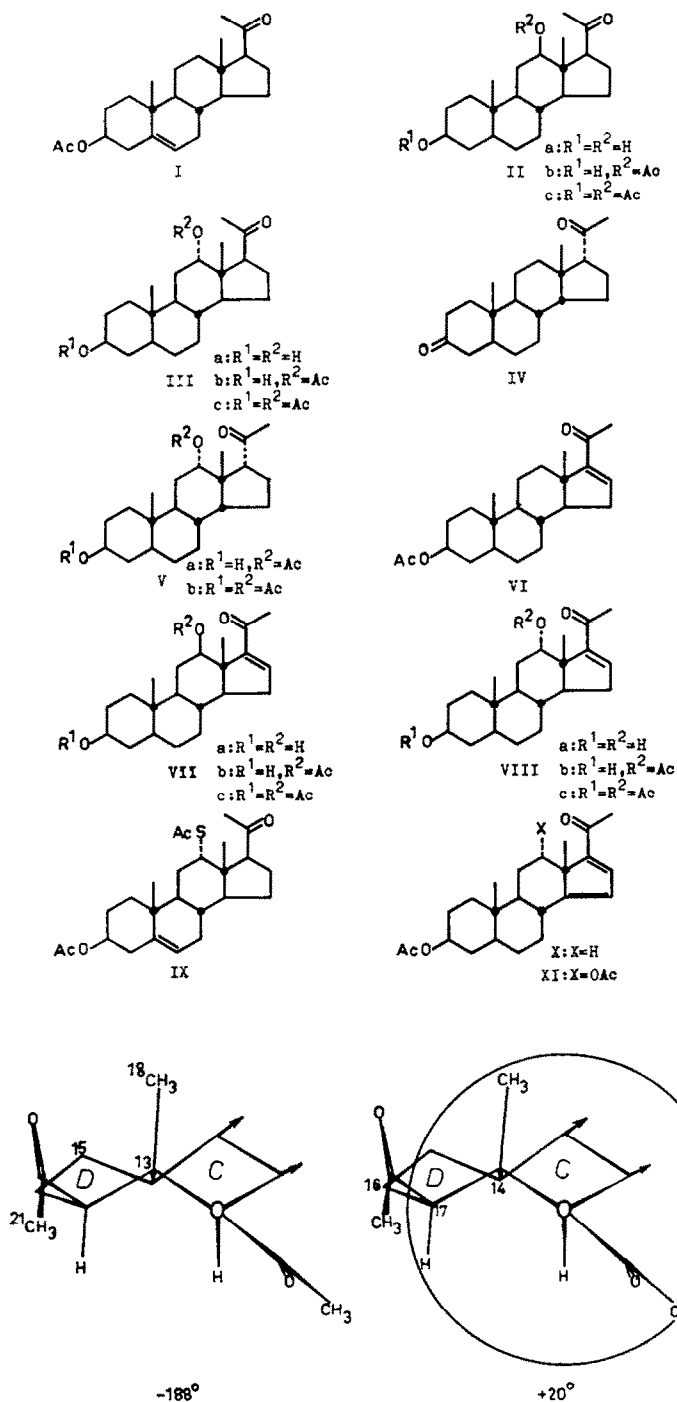


FIG. 2. Bevorzugte Lage der eingefrorenen 12 β -Acetoxygruppe bei -188° und Wirk-sphäre bei deren Rotation für Verbindung IIc; Blickrichtung "Äther" Sauerstoff der Acetoxygruppe \rightarrow C-12.

Wirkungssphäre stark vergrößert wird, was zu einer deutlichen Destabilisierung von *A* aber kaum von *B* führt. ΔG ist somit in diesem Fall bestimmt nicht als konstant anzusehen und der Anteil von *B* bei Zimmertemperatur muss daher gegenüber dem der nichtsubstituierten Verbindung erheblich überwiegen. Dies zeigt sich in der drastischen Abnahme von $\Delta\epsilon_{\max}$ auf weniger als ein Drittel beim Übergang von -188° auf $+20^\circ$.

In Dioxanlösung bei 20° konnten außer den bereits erwähnten auch noch einige weitere analoge Verbindungen vermessen werden. Eine 12α -Acetoxy-Gruppe in IIIb und IIIc hat praktisch keinen Einfluss auf den CD des 20-Ketons. In den 12β -Isomeren IIb und IIc dagegen findet man wieder eine Verkleinerung von $\Delta\epsilon_{\max}$, die aber hier nicht so stark ist, wie in MI_{13} als Lösungsmittel. Möglicherweise ist in Dioxan die

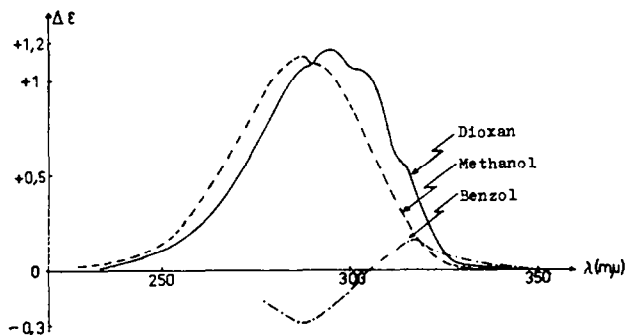


FIG. 3. CD der Verbindung IIa in Abhängigkeit vom Lösungsmittel.

Carbonylgruppe schon etwas solvatisiert, so daß ihre Raumerfüllung grösser ist. Dadurch wird die Konformation *B* stärker destabilisiert als *A* und deshalb eine positivere Elliptizität erhalten.

Die grössere Raumerfüllung des Schwefelatoms im 12α -Acetylthioderivat IX²⁶ gegenüber dem des entsprechenden Sauerstoffs von IIIb und IIIc bewirkt eine stärkere Wechselwirkung mit dem 17α -H und führt damit zu einem stark verminderten positiven CD.

Auch im 12α -Hydroxy-keton IIIa ist $\Delta\epsilon_{\max}$ kleiner als in seinem Acetat. Die OH-Gruppe bildet hier sicherlich eine H-Brücke zum Lösungsmittel Dioxan aus, was ihr effektives Volumen beträchtlich vergrößert und daher ebenfalls eine Abschwächung der Elliptizität hervorruft. In dem 12β -Isomeren IIa kann eine H-Brücke zum Chromophor ausgebildet werden. Der Einfluss einer solchen auf den CD ist nicht genau bekannt, bei Vernachlässigung desselben resultiert jedoch nach der Octantenprojektion¹⁸ für eine derartige Konformation ein negativer CD. Eine Beteiligung dieser Species am Konformationsgleichgewicht sollte dann zu einem weniger positiven CD führen. In einem unpolaren Lösungsmittel wie Benzol treten tatsächlich zwei circulardichroitische Banden auf, von denen die kurzwelligere negativ, die langwelligere positiv ist (Fig. 3). Dies stimmt mit der bekannten hypsochromen Verschiebung einer $n \rightarrow \pi^*$ -Bande durch Wasserstoffbrückenbildung überein. Damit in Einklang stehen die Ergebnisse von Kuriyama²⁷ an den 12-Methylderivaten von IIa und IIIa

²⁶ Wir danken Herrn Dr. K. Brückner, E. Merck AG, Darmstadt, auch hier sehr für die Überlassung dieser Substanz.

²⁷ K. Kuriyama, zitiert nach Lit.²⁴

(mit zusätzlichen Acetylresten am 3β -OH). So ist z.B. der Cotton-Effekt von 12α -Methyl-IIa-3-acetat in Methanol noch schwach positiv, in Heptan, in dem überwiegend interne H-Brücken ausgebildet werden, kehrt der Cotton-Effekt dagegen sein Vorzeichen um.

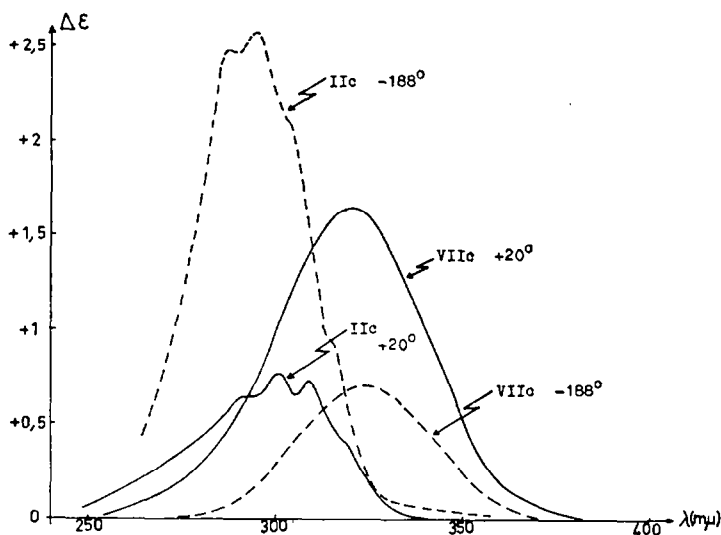


FIG. 4. CD der Verbindungen IIc und VIIc bei $+20^\circ$ und -188° in MI_{18} .

12-substituierte 20-Keto-14 β ,17 β H-pregane. Ähnlich wie bei den 14α , 17α H-Verbindungen sind für die Seitenkettenkonformation zwei bevorzugte Lagen zu diskutieren, in denen der Carbonylsauerstoff einen Torsionswinkel τ von -60° bzw. 180° aufweist. In ersterer haben wir eine Wechselwirkung des Methyls C-21 mit dem 12α -H und dem 16α -H sowie des Carbonyl-Sauerstoffs mit dem 12β -H in Betracht zu ziehen.

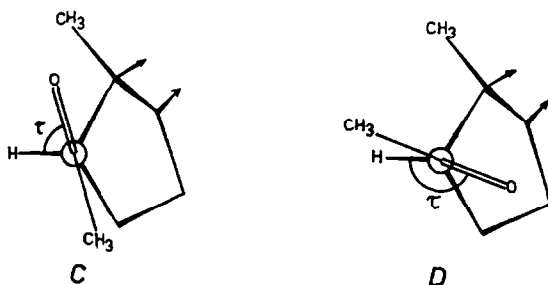


FIG. 5. Projektion des Ringes D für die beiden bevorzugten Konformationen C und D bei Verbindung IV; Blickrichtung C-20 \rightarrow C-17.

Bei der antiplanaren Anordnung steht das CH_3 -21 ekliptisch zum 17β -H und der Carbonyl-Sauerstoff kommt nahe an die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe C-12 heran. Die Summe der Wechselwirkungen nimmt ab, wenn in der syn-Konformation der Torsionswinkel etwas vergrößert wird (Fig. 5, C), bzw. der anti-Konformation der Carbonylsauerstoff in den $+\text{ap}$ -Sektor²⁵ tritt (Fig. 5, D). Die letztere Konformation ist aufgrund einer ähnlichen Abschätzung, wie sie von Wellman und Djerassi¹⁴

vorgenommen wurde, die stabilere. In ihr hat C-13 im rechten oberen Octanten eine Lage wie ein axialer Substituent am α -C-Atom eines Cyclohexanons, C-15 wie ein äquatorialer. CH_3 -19 liegt ebenfalls in einem negativen Octanten, der Rest des Gerüsts etwa in der x,y -Knotenfläche. Dafür ist also ein negativer CD zu erwarten, während die Konformation *C* zu einem relativ stark positiven Cotton-Effekt führen müsste. Der gefundene Wert⁸ für den 20-Keto-Chromophor von Verbindung IV von $\Delta\epsilon_{\text{max}} = -1.39$ stützt die angegebene Betrachtungsweise.

Ein 12 α -Acetoxy-rest wird die Anordnung D stärker destabilisieren als die Konformation *C*, da der Carbonyl-Sauerstoff in ersterer dem Acetoxyrest viel näher kommt als das CH_3 -21 in letzterem. Der Anteil der zu einem positiven CD führenden Konformation *C* muss hier im Gleichgewichtsgemisch daher grösser werden, was zu einer Verringerung des negativen Cotton-Effekts auf -0.55 für Va und -0.75 für Vb führt. Der CD des 12 α -Hydroxy-Produkts kann nicht vermessen werden, da diese Verbindung bekanntlich sofort ein Halbacetae bildet.⁸

12-Substituierte 20-Keto- Δ^{16} -pregnene. In Abwesenheit interferierender Substituenten wird der Enon-Chromophor eine ebene (transoide oder cisoide) Konformation annehmen, die aber durch Einbau in ein starres Gerüst oder bei Gegenwart sterisch hindernder Gruppen oft unmöglich gemacht wird. Obwohl der stark positive Cotton-Effekt von Δ^{16} -En-20-ketonen schon lange bekannt ist²⁴ wurde bisher nicht versucht, daraus die bevorzugte Konformation der Acetylseitenkette abzuleiten. Dies gelang uns nun unter Heranziehung der Beziehung, die kürzlich für den Zusammenhang zwischen dem Vorzeichen des CD der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande und der Chiralität des Enon-Systems angegeben wurde.²⁸

Aus dem Verhältnis der integrierten Absorptionsintensitäten der Keto- zur C=C-Bande im IR-^{29,30} und der molaren Extinktion der K-Bande im UV-Spektrum³⁰ lässt sich zwischen der transoiden und cisoiden Anordnung eines Enon-Systems unterscheiden. Die an VI, VIIc und VIIIc gefundenen Werte (VI: $A_{\text{C=O}}/A_{\text{C=C}} = 3.83$, $\log \epsilon = 3.99$; VIIc: $A_{\text{C=O}}/A_{\text{C=C}} = 5.88$, $\log \epsilon = 3.98$; VIIIc: $A_{\text{C=O}}/A_{\text{C=C}} = 4.38$, $\log \epsilon = 3.99$) sprechen eindeutig für das Vorliegen der auch sonst stabileren transoiden Konformation. Die koplanare Einstellung des Chromophors ist durch die Wechselwirkung des CH_3 -21 mit dem dazu ekliptischen 16-H nicht möglich. Die Methyl-Gruppe C-21 kann nach oben oder nach unten ausweichen, was zu einem negativen (*E*) bzw. positiven (*F*) CD führen muß (Fig. 6). In Konformation *E* wird das Seitenketten-Methyl, bei *F* dagegen der Carbonyl-Sauerstoff dem CH_3 -18 stärker genähert. Da letztere Wechselwirkung geringer ist als erstere, wird *F* bevorzugt sein und dies stimmt mit dem gefundenen Vorzeichen des Cotton-Effekts überein. Durch Temperaturniedrigung muß sich das Konformationsgleichgewicht noch mehr zu Gunsten von *F* verschieben und dementsprechend wird die Rotatorstärke dabei grösser (vgl. Tab. 1, Fig. 4).

Eine 12 α -Acetoxy-Gruppe hat in Konformation *F* einen zu großen Abstand von

²⁸ G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 413 (1965).

²⁹ D. A. Ramsey, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 72 (1952); R. L. Erskine und E. S. Waight, *J. Chem. Soc.* 3425 (1960).

³⁰ R. B. Turner und D. M. Voitle, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 1403 (1951); S. Rakhit und Ch. R. Engel, *Canad. J. Chem.* **40**, 2163 (1962); G. P. Mueller, R. E. Stobaugh und R. S. Winniford, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 4888 (1953).

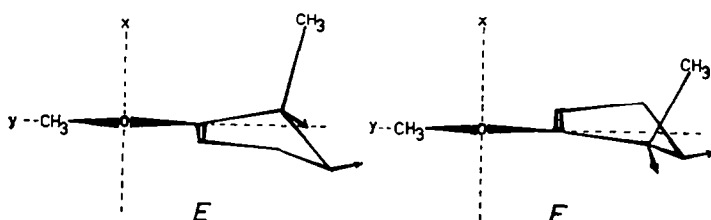


FIG. 6. Octantenprojektion des Ringes D für die beiden bevorzugten transoiden Konformationen *E* und *F* bei Verbindung VI.

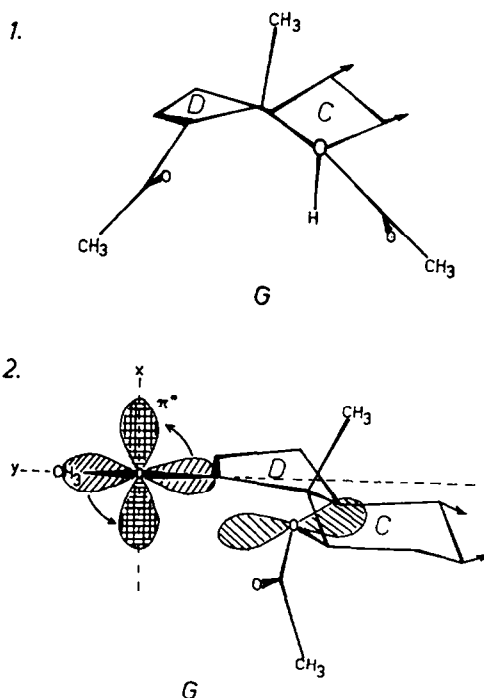


FIG. 7. 1. Projektion der Ringe C und D für die Konformation *G* bei Verbindung VIIc; Blickrichtung "Äther"-Sauerstoff der Acetoxygruppe \rightarrow C-12
2. Octantenprojektion der Konformation *G* bei Verbindung VIIc. Die Pfeile deuten den Einfluß des p-Orbitals vom "Äther"-Sauerstoff der 12 β -Acetoxygruppe auf das magnetische Übergangsmoment der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande des 20-Carbonyls an.

CH₃-21 und Carbonyl-Sauerstoff, um einen direkten Einfluss auszuüben. Konformation *E* wird dagegen durch die Wechselwirkung zwischen Acetoxy-Gruppe und Keto-Sauerstoff destabilisiert, so dass die Population von Konformation *F* gegenüber der von *E* vergrößert wird. Damit geht eine Erhöhung der Elliptizität sowohl in Dioxan wie in MI₁₃ einher, der prozentuale Temperaturgradient von $\Delta\epsilon_{\max}$ wird kleiner. In der 12 α -Hydroxy-Verbindung VIIIa ist die OH-Gruppe zu weit vom Carbonyl entfernt, um eine starke H-Brücke geben zu können. Sie wird daher, eventuell in solvatisiertem Zustand (Lösungsmittel Dioxan), einen ähnlichen aber kleineren Effekt auf den CD haben wie die 12 α -Acetoxy-Gruppe und dies wird durch die Messung bestätigt.

Die 12 β -Acetoxy-Gruppe in VIIb und VIIc liegt dagegen viel näher an der Seitenkette, ist aber etwa in der Ebene der Δ^{16} -Doppelbindung angeordnet, so dass die sterische Hinderung für die Konformationen *E* und *F* praktisch gleich sein sollte. Der CD bei Zimmertemperatur ist bereits niedriger als bei der unsubstituierten Verbindung VI und fällt durch Temperaturerniedrigung, insbesondere zwischen -120° und -135° , ausserordentlich stark ab. Auch dies ist durch eine reine sterische Wechselwirkung nicht zu erklären. In diesem Temperaturintervall wird aber die Rotation der Acetoxy-Gruppe einfrieren, was zur Ausbildung der Konformation *G* führt (Fig. 7). In dieser ragt nun der Orbital des freien p-Elektronenpaares am "Äther"-Sauerstoffatom der Acetoxy-Gruppe bis sehr nahe an den 20-Keto-Sauerstoff heran und wird dadurch einen ähnlichen Einfluss auf die Richtung des Übergangs des angeregten Elektrons in den π^* -Orbital haben, wie dies früher²⁸ für eine benachbarte dissymmetrische π -Elektronenwolke diskutiert wurde. Diese Beeinflussung wirkt der der Δ^{16} -Doppelbindungselektronen entgegen und muss daher zu einer starken Verringerung von $\Delta\epsilon_{\max}$ führen. Dieser Effekt wird auch noch bei höherer Temperatur wirksam sein, infolge der dabei einsetzenden Torsionsschwingungen der Acetoxy-Gruppe aber nur mehr stark vermindert auftreten.

Im 12 β -Hydroxy-Derivat VIIa beträgt die kürzeste Distanz zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff und dem Wasserstoffatom der OH-Gruppe nur etwa 1.5 Å, was die Ausbildung einer sehr starken Wasserstoffbrücke zur Folge hat. Dabei wird das Enon-System weitgehend eingeebnet werden, so dass es nicht mehr direkt das Vorzeichen des CD determinieren kann. Vernachlässigt man wieder den Einfluss der Wasserstoffbrücke (auch hier liegt sie in einer Knotenebene des Chromophors), so sollte das Vorzeichen durch die normale Octantenregel gegeben werden. Das gesamte Steroidgerüst von VIIa liegt praktisch in der γ, z -Knotenebene und damit wird das Methyl C-18, das in einem negativen Octanten liegt, für den CD determinierend. Tatsächlich fanden wir in verschiedenen Lösungsmitteln $\Delta\epsilon_{\max}$ -Werte zwischen -0.17 und -0.37 . Auch in einem polaren Solvens wie Methanol wird diese H-Brücke im Gegensatz zu den Verhältnissen am gesättigten Produkt IIa demnach nicht gesprengt.

20-Keto- $\Delta^{14,16}$ -pregnadiene. In einer früheren Arbeit³¹ hatten wir bereits den CD von X vermessen. Das 12 α -Acetoxy-Derivat XI hat eine viel stärker circulardichroitische K-Bande, deren Elliptizität in MI_{13} einen besonders hohen Wert annimmt ($\Delta\epsilon_{\max} = +41.35$). Bei Temperaturerniedrigung auf -188° sinken die $\Delta\epsilon_{\max}$ -Werte von X und XI auf je etwa die Hälfte. Eine einfache Interpretation dieser Ergebnisse scheint uns derzeit ohne mehr Vergleichsmaterial noch nicht möglich.

EXPERIMENTELLES

Die Circulardichrogramme wurden mit einem Dichrographen von Roussel-Jouan aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, betrug die Temperatur 20° , die Schichtdicke war 1.478 cm für die Messungen in MI_{13} , ansonsten 2 cm. Die Tieftemperaturmessungen wurden mit der früher beschriebenen³⁰ Küvette aufgenommen. Eine exakte Bestimmung der Dichteänderung des dafür verwendeten Lösungsmittelgemisches MI_{13} ergab einen Faktor von 1.31 für den Übergang von $+20^\circ$ auf -192° .³² Die früher publizierten^{30,33} $\Delta\epsilon'$ -Werte sind entsprechend umzurechnen. Die Konzentration c ist in

³¹ R. Tschesche, F. Riemhofer und G. Snatzke, *Chem. Ber.* **98**, 1188 (1965).

³² Wir danken Herrn Dr. D. Marquarding und Herrn J. Himmelreich auch hier sehr für die Ausführung dieser Bestimmungen.

³³ G. Snatzke und D. Becher, *Tetrahedron* **20**, 1921 (1964).

mg/g angegeben, vom Kurvenzug werden jeweils die Schnittpunkte mit der λ -Achse, alle Maxima und Inflexionen (i) in $m\mu$ ($\Delta\epsilon$) aufgeführt. Die molaren Elliptizitäten ergeben sich daraus durch Multiplikation mit 3300.

3 β ,12 β -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on (IIa)

Dioxan, $c = 1.44$: 340(0), 315(+0.54)(i), 303(+1.06)(i), 295(+1.17), 287(+1.06)(i).

Methanol, $c = 1.29$: 330(0), 288.5(+1.13).

Benzol, $c = 0.71$: 350(0), 316(+0.16), 305(0), 288.5(-0.28).

3 β -Hydroxy-12 β -acetoxy-5 α -pregnan-20-on (IIb)

Dioxan, $c = 0.72$: 335(0), 305(+1.43)(i), 297(+1.77).

3 β ,12 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (IIc)

Dioxan, $c = 1.27$: 335(0), 305(+1.55)(i), 297(+1.85), 290(+1.76)(i).

MI₁₈, $c = 1.02$: 340(0), 320(+0.38)(i), 309(+0.73), 300(+0.77), 291(+0.64)(i).

MI₁₈, -188° , $c = 1.02$: 360(0), 315(+0.94)(i), 303(+2.12)(i), 295(+2.58), 287(+2.38)(i).

3 β ,12 α -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on (IIIa)

Dioxan, $c = 1.54$: 340(0), 292.5(+3.07).

3 β -Hydroxy-12 α -acetoxy-5 α -pregnan-20-on (IIIb)

Dioxan, $c = 1.16$: 335(0), 293(+3.50).

3 β ,12 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on (IIIc)

Dioxan, $c = 1.82$: 335(0), 293(+3.67), 242(0), 225(-0.77).

MI₁₈, $c = 0.835$: 340(0), 318(+0.81)(i), 305(+1.85)(i), 296(+2.24), 289(+2.16)(i).

MI₁₈, -188° , $c = 0.835$: 345(0), 300(+2.83), 292(+3.24).

3 β -Hydroxy-12 α -acetoxy-5 α ,14 β ,17 β H-pregnan-20-on (Va)

Dioxan, $c = 0.89$: 330(0), 314(-0.18)(i), 303(-0.42)(i), 293.5(-0.55).

3 β ,12 α -Diacetoxy-5 α ,14 β ,17 β H-pregnan-20-on (Vb)

Dioxan, $c = 0.48$: 330(0), 292.5(-0.75).

MI₁₈, $c = 0.91$: 330(0), 315.5(-0.25)(i), 306(-0.57)(i), 296(-0.82).

3 β -Acetoxy- Δ^{18} -5 α -pregnan-20-on (VI)

Dioxan, $c = 1.74$: 395(0), 333(+1.88).

MI₁₈, $c = 1.64$: 400(0), 342(+1.76)(i), 331(+1.80).

MI₁₈, -188° , $c = 1.64$: 385(0), 370(+0.52)(i), 352(+1.66)(i), 337.5(+2.20), 327(+2.01).

3 β ,12 β -Dihydroxy- Δ^{18} -5 α -pregnan-20-on (VIIa)

Dioxan, $c = 2.13$: 370(0), 335(-0.37), 325(-0.33)(i).

Methanol, $c = 3.00$: 360(0), 329(-0.17), 315(-0.15)(i).

Benzol, $c = 0.61$: 365(0), 335(-0.21).

3 β -Hydroxy-12 β -acetoxy- Δ^{18} -5 α -pregnan-20-on (VIIb)

Dioxan, $c = 2.00$: 385(0), 320(+1.47).

3 β ,12 β -Diacetoxy- Δ^{18} -5 α -pregnan-20-on (VIIc)

Dioxan, $c = 1.95$: 385(0), 320(+1.49).

MI₁₈, $c = 1.09$: 380(0), 320(+1.66).

MI₁₈, -188° , $c = 1.09$: 370(0), 325(+0.71).

3 β ,12 α -Dihydroxy- Δ^{18} -5 α -pregnan-20-on (VIIIa)

Dioxan, $c = 2.08$: 395(0), 329(+1.96).

3 β -Hydroxy-12 α -acetoxy- Δ^{14} -5 α -pregnan-20-on (VIIIb)

Dioxan, $c = 2.02$: 395(0), 330(+2.04).

3 β ,12 α -Diacetoxy- Δ^{14} -5 α -pregnan-20-on (VIIIc)

Dioxan, $c = 2.39$: 390(0), 330(+2.16).

MI₁₃, $c = 0.64$: 390(0), 355(+1.41)(i), 340(+2.22)(i), 330(+2.36).

MI₁₃ -188° , $c = 0.64$: 385(0), 343(+2.09)(i), 333(+2.55).

3 β -Acetoxy-12 α -acetylthio- Δ^5 -pregnan-20-on (IX)

Dioxan, $c = 1.77$: 345(0), 310(+0.48), 301(+0.55).

3 β -Acetoxy- $\Delta^{14,16}$ -5 α -pregnadien-20-on (X)

Dioxan, $c = 0.032$: 345(0), 301(+11.73).

MI₁₃, $c = 0.0233$: 325(0), 295(+15.61).

MI₁₃ -188° , $c = 0.0233$: 330(0), 305(+8.13), 296(0), 220(−19.86).

3 β ,12 α -Diacetoxy- $\Delta^{14,16}$ -5 α -pregnadien-20-on (XI)

Dioxan, $c = 0.019$: 345(0), 301(+17.40).

MI₁₃, $c = 0.021$: 335(0), 300(+41.35).

MI₁₃ -188° , $c = 0.021$: 340(0), 300(+25.25).

Herrn Professor Dr. R. Tschesche danken wir sehr für die stete Förderung dieser Arbeit, Frl. A. Schmitz, I. Schäffer, Frau M. Fricke und R. Morgenstern für die gewissenhafte Ausführung der Messungen, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung.