

Rudolf Tschesche und Ernst Schwinum

Über Digitanolglykoside, 15¹⁾

Synthese von 12 α .20R-Epoxy-5 α .14 β .17 β H-pregnanen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 26. Juli 1966)

■
Ausgehend von Hecogeninacetat wurden auf zwei verschiedenen Wegen erstmals synthetisch 5 α .14 β .17 β H-Pregnane (**9**, **19**) mit einem 12 α .20R-Oxidring hergestellt, wie er im Diginigenin, dort allerdings in der 20S-Konfiguration, vorkommen soll.

■
Im Rahmen unserer Untersuchungen über das in Digitalisarten vorkommende Diginin²⁾ sollte versucht werden, die von *Shoppee* et al.³⁾ vor allem mit Hilfe moderner physikalischer Methoden ermittelte Struktur **1** des Diginigenins durch eine Partialsynthese zu beweisen. Diese Autoren beschrieben die reduktive Öffnung des Ätherringes mit LiAlH₄, die für eine Verknüpfung mit bekannten Steroiden besonders wertvoll gewesen wäre. Dieses Ergebnis konnte jedoch nicht bestätigt werden²⁾. Daher versuchten wir, ein 15-Desoxo-diginigenin zu synthetisieren. Es gelang uns, auf zwei verschiedenen Wegen den 12 α .20-Oxidring bei 5 α .14 β .17 β H-Pregnanen aufzubauen. Die Konfiguration unserer Verbindungen an C-20 ist jedoch R⁴⁾ (= 20 α _F-H), die für Diginigenin postulierte Stereochemie dagegen 20S (= 20 β _F-H). Ein direkter Vergleich unserer Verbindung **20** mit dem von *Shoppee* dargestellten Produkt **2** war daher noch nicht möglich.

In der Reihe der Digitanolglykoside ist eine Anzahl von 20-Ketonen bekannt, die eine Sauerstofffunktion an C-12 aufweisen⁵⁾. Zu ihrer Strukturaufklärung wurden wiederholt ORD- und CD-Messungen herangezogen. Um den Einfluß des Substituenten an C-12 auf den Cotton-Effekt des C=O-Chromophors zu untersuchen, synthetisierten wir die Verbindungen **3–6**. Die Ergebnisse der CD-Messungen wurden bereits eingehend diskutiert^{6a)}. Über den CD der Verbindungen **11–21** wird in anderem Zusammenhang eingehend berichtet werden^{6b)}.

¹⁾ 14. Mitteil.: R. Tschesche, M. Baumgarth und P. Welzel, *Tetrahedron* [London] **22**, im Druck.

²⁾ R. Tschesche und G. Brüggemann, *Tetrahedron* [London] **20**, 1469 (1964); frühere Literatur s. dort.

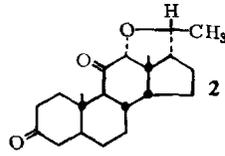
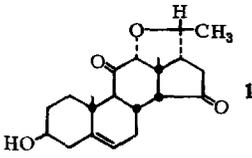
³⁾ C. W. Shoppee, R. E. Lack und A. V. Robertson, *J. chem. Soc.* [London] **1962**, 3610; frühere Literatur s. dort.

⁴⁾ R. S. Cahn, C. K. Ingold und V. Prelog, *Experientia* [Basel] **12**, 81 (1956); *Angew. Chem.* **78**, 413 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 385 (1966).

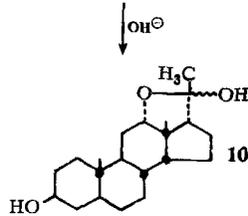
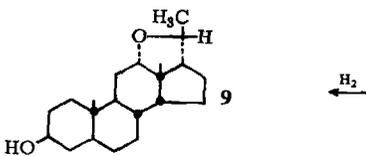
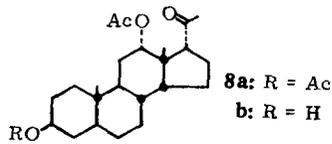
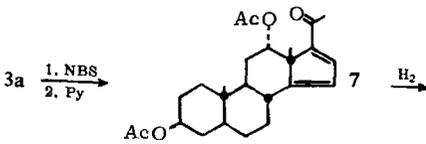
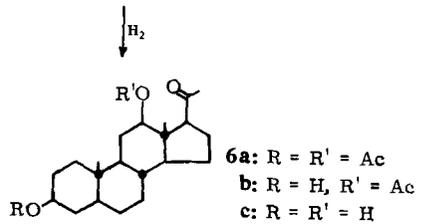
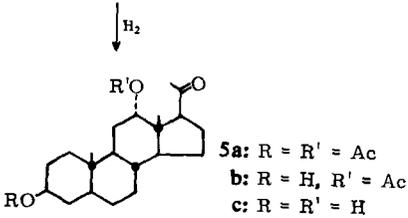
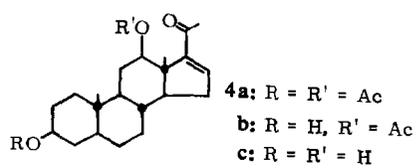
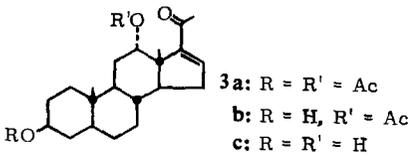
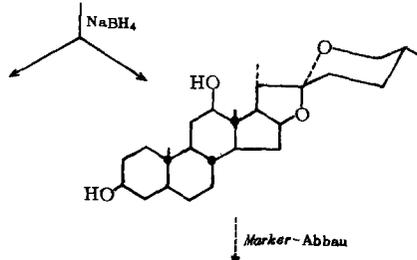
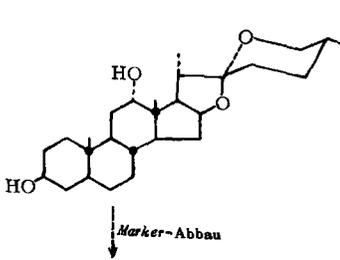
⁵⁾ Zusammenfassungen: R. Tschesche, *Angew. Chem.* **73**, 727 (1961); *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 1219.

⁶⁾ ^{6a)} G. Snatzke und E. Schwinum, *Tetrahedron* [London] **22**, 761 (1966); ^{6b)} G. Snatzke, P. Welzel, E. Schwinum und M. Baumgarth, *Tetrahedron* [London], in Vorbereitung.

Formelschema 1



Hecogeninacetat



Das Formelschema 1 gibt einen der beschrittenen Synthesewege wieder. Als Ausgangssubstanz wählten wir Hecogeninacetat, das mit NaBH_4 in Methanol zu einem Gemisch der beiden epimeren Rockogenine reduziert wurde; nach chromatographischer Trennung zeigte es sich, daß die Isomeren im Verhältnis 7:3 ($12\beta\text{-OH}$: $12\alpha\text{-OH}$) entstanden waren⁷⁾. Der Marker-Abbau zu den $\Delta^{16}\text{-En-20-ketonen}$ **3a** und **4a** erfolgte nach der von Wall et al.⁸⁾ angegebenen Vorschrift. Durch Hydrieren mit Palladium auf Tierkohle in Essigester wurden daraus **5a** und **6a** gewonnen. Bei der Verseifung von **3a**, **4a**, **5a** und **6a** mit wäßrigem KOH in tert.-Butylalkohol⁹⁾ erhielten wir neben den $3\beta,12\alpha\text{-}$ bzw. $3\beta,12\beta\text{-Diolen}$ die 12-Monoacetate . Da die $3\beta\text{-Monoacetate}$ von **4c** und **6c** in der Literatur^{10, 11)} beschrieben sind, diese aber nicht mit unseren Verbindungen **4b** und **6b** übereinstimmen, ist die $3\beta\text{-Hydroxy-12}\beta\text{-acetoxy-Struktur}$ anzunehmen. Die Stellung der Acetatgruppe in **3b** bzw. **5b** ergibt sich aus dem NMR-Spektrum (s. Tab.). Das Signal des Protons an C-12¹²⁾ entspricht dem der Verbindungen **3a** bzw. **5a**. Bei einem 3-Acetat (=12-Hydroxy-Produkt) wäre das Signal dieses Protons bei höheren Feldstärken, wie bei **3c** bzw. **5c**, zu erwarten gewesen.

NMR-Signale des $12\beta\text{-H-Protons}$ verschiedener $12\alpha\text{-Hydroxy-}$ bzw. $12\alpha\text{-Acetoxy-steroid}$ e

| | τ | | τ |
|-----------|-------------------|-----------|--------------------|
| 3a | 4.7 ^{a)} | 5a | 5.0 ^{a)} |
| 3b | 4.5 ^{b)} | 5b | 4.9 ^{b)} |
| 3c | 5.6 ^{b)} | 5c | 6.05 ^{b)} |

a) Gemessen in CCl_4 . b) Gemessen in CDCl_3 .

Es liegt also auch hier das 12-Monoacetat vor. Bei der Verseifung von **5a** und **6a** wurden 5–10% eines Nebenproduktes gebildet, vermutlich jeweils das $17\text{-Isoprenanon-(20)-Derivat}$ ¹³⁾. Im CD zeigten nicht ganz reine Proben einen negativen Cotton-Effekt¹⁴⁾.

Die wie üblich¹⁵⁾ vorgenommene Allylbromierung von **3a** führte zu dessen 15-Brom-Derivat . Im UV-Spektrum war zu erkennen, daß neben dem Bromprodukt ($\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ m}\mu$) bereits zum großen Teil das Dienon **7** ($\lambda_{\text{max}} \sim 320 \text{ m}\mu$, breite Vorbande) entstanden war. Das rohe Gemisch wurde daher direkt durch Erhitzen mit

7) R. K. Callow und V. H. T. James, J. chem. Soc. [London] 1956, 4744; die Autoren berichten lediglich über die Isolierung von Rockogenin-II.

8) M. E. Wall, H. E. Kenney und E. S. Rothman, J. Amer. chem. Soc. 77, 5665 (1955).

9) R. Tschesche, G. Brüggemann, H. Marquardt und H. Machleidt, Liebigs Ann. Chem. 648, 185 (1961).

10) W. J. Adams, D. N. Kirk, D. K. Patel, V. Petrow und I. A. Stuart-Webb, J. chem. Soc. [London] 1955, 870.

11) M. E. Wall, F. I. Carroll und G. S. Abernethy, J. org. Chemistry 29, 604 (1964).

12) Das Signal des äquatorialen $12\beta\text{-Protons}$ im NMR-Spektrum liegt bei tieferem Feld als das des axialen $3\alpha\text{-Protons}$ und weist eine geringe Halbwertsbreite von $W_{1/2} \sim 6 \text{ Hz}$ ($3\alpha\text{-H}$: $W_{1/2} \sim 15 \text{ Hz}$) auf; vgl. N. S. Bhacca und D. H. Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 80, Holden-Day, San Francisco 1964.

13) A. Butenandt und G. Fleischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 96 (1937).

14) P. Crabbe, Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, Holden Day, S. 140, San Francisco 1965.

15) L. Horner und E. H. Winkelmann, Angew. Chem. 71, 349 (1959).

Pyridin^{16a)} dehydrobromiert. Dabei bildete sich neben **7** zu etwa 10% **3a** zurück^{16b)}. Durch Hydrieren von **7** mit Pd/C gelangten wir zu **8a** mit einer C/D-*cis*-Verknüpfung¹⁷⁾.

Die sterische Hinderung durch die α -ständige COCH₃-Seitenkette in **8a** ist wahrscheinlich mit der Grund dafür, daß sich die 12 α -Acetatgruppe nur schwer verseifen läßt. Unter milden Bedingungen wurde nur in Stellung 3 entacetyliert (**8b**). Erst 24stdg. Reaktion mit NaOCH₃ in siedendem Methanol führte zur Abspaltung des 12 α -Acetatrestes. Dem Verseifungsprodukt (**10**) konnte auf Grund der Spektren und des chromatographischen Verhaltens die Struktur eines 12 \rightarrow 20-Cyclohemiketals zugeordnet werden: Im IR-Spektrum fehlen Absorptionen im Carbonylbereich, dagegen treten im OH-Bereich zwei scharfe Banden bei 3617 (3 β -OH) und 3592/cm (20-OH) auf. Im NMR-Spektrum — aufgenommen in Pyridin — zeigt die Lage des CH₃-21-Signals bei $\tau = 8.36$ das Fehlen der benachbarten 20-Ketogruppe an. Bei der zweidimensionalen Dünnschichtchromatographie (in methanolhaltigem Chloroform, 4%) erhält man vier Flecken in Karree-Anordnung, die durch die reversible Umwandlung des Hemiketals mit Methanol in das Vollketal entstehen. Beim Isodigipurpurogenin-I wurde schon früher beobachtet^{9,18)}, daß eine 12 α -OH-20-Keto-Gruppierung in 14 β .17 β H-Pregnanen in der Cyclohemiketalform vorliegt; dies gilt jedoch nicht bei 14 α .17 β H-Pregnanen^{18,19)}.

Durch Hydrieren des Cyclohemiketals **10** mit Pt in Eisessig wurde analog zum Holadyson²⁰⁾ die angestrebte Verbindung mit einem 12 α .20-Ätherring erhalten. Die Struktur **9** ist durch die Spektren gesichert: Im Massenspektrum²¹⁾ erhält man das richtige Molekulargewicht ($m/e = 318$) und durch die für Äther typische α -Spaltung^{22a)} die Fragment-Ionen $m/e = 317$ ($M^+ - H$) und $m/e = 303$ ($M^+ - CH_3$). Im IR-Spektrum sind keine intensiven Banden vorhanden, mittelstarke treten im Bereich 1000–1100/cm (charakteristisch für C—O—C-Schwingungen) auf. Das CH₃-21-Signal im NMR-Spektrum ist zu einem Dublett ($J = 6.5$ Hz) aufgespalten, das Signal des Wasserstoffs an C-20 erscheint als Quintuplett ($J = 6.5$ Hz) mit einem Intensitätsverhältnis von annähernd 1:4:6:4:1. Die Aufspaltung zu einem solchen Multiplett ist nur dann möglich, wenn die Kopplungskonstante zwischen dem 20-H und 17 β -H zumindest annähernd mit der von 6.5 Hz zwischen CH₃-21 und 20-H übereinstimmt. Diese ist nach der Karplus-Gleichung²³⁾ abhängig von dem Diederwinkel zwischen 17 β -H und 20-H:

- 16) 16a) Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und E. Anglicker, *Helv. chim. Acta* **30**, 385 (1947);
16b) Pl. A. Plattner, Kd. Meier und H. Heusser, *ebenda* **30**, 905 (1947).
17) Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. Segre, *Helv. chim. Acta* **31**, 249 (1948).
18) R. Tschesche, G. Brüggemann und G. Snatzke, *Tetrahedron Letters* [London] **9**, 473 (1964).
19) C. W. Shoppee und L. N. Mander, *J. chem. Soc. [London]* **1965**, 1971.
20) R. Tschesche, I. Mörner und G. Snatzke, *Liebigs Ann. Chem.* **670**, 103 (1963).
21) Für die Aufnahme und Diskussion der Massenspektren sei Herrn Dr. H. W. Fehlhaber bestens gedankt.
22) Über den Fragmentierungsmechanismus vgl.: 22a) H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds*, S. 50, Holden-Day, San Francisco 1964; 22b) H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry*, Vol. 2, S. 81, Holden-Day, San Francisco 1964.
23) 23a) M. Karplus, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2870 (1963); 23b) M. Karplus, *J. chem. Physics* **30**, 11 (1959).

| Konfiguration an C-20 | Dieder-Winkel zwischen 17 β -H und 20-H (an Drei- ding-Modellen gemessen) | Kopplungskonstante nach Karplus |
|-----------------------------------|---|------------------------------------|
| 20 β _F -H = 20S | 90–110° | 0–2 Hz |
| 20 α _F -H = 20R | 20–40° | 8.5–5.5 Hz |

In **9** liegt also die 20R-Konfiguration vor.

Das Formelschema 2 gibt den zweiten der Synthesewege wieder. Als Ausgangsmaterial benutzten wir wiederum Hecogeninacetat, das wir nach Lit.²⁴⁾ und ²⁵⁾ über 8 Stufen in das 3 β ,12 α -Diacetoxy-5 α ,25R-spirostanon-(11) (**11**) überführten. Der Marker-Abbau nach Wall et al.⁸⁾ lieferte das Δ^{16} -En-20-keton **13a**, welches bei der Reinigung durch Chromatographie an Al₂O₃ an C-12 teilweise entacetyliert wurde (**13b**). Die wie üblich¹⁵⁾ ausgeführte Bromierung mit N-Brom-succinimid gab das 15-Brom-Derivat ($\lambda_{\max} = 235 \text{ m}\mu$) neben wenig Dienon ($\lambda_{\max} \sim 310 \text{ m}\mu$); die anschließende Abspaltung von Bromwasserstoff aus dem rohen Bromierungsgemisch, ausgeführt durch Erhitzen mit Pyridin^{16a)}, führte zum Dienon **12** und zu ca. 8% zum Enon **13a**^{16b)}. Mit Palladium auf Tierkohle wurde **12** zum 14 β ,17 β H-Pregnanon-(20) **14a**¹⁷⁾ und **13a** zum Pregnanon-(20) **15** hydriert.

Verschiedene Versuche, durch Verseifung von **14a** mit Alkali die Acetatgruppen abzuspalten und so – analog zur Bildung von **10** – wiederum das Cyclohemiketal zu erlangen, führten stets zu einer Vielzahl von Produkten. Auch eine drastische Behandlung mit methanolisch-wäßrigem HCl lieferte ein komplexes Gemisch. Die Reaktion mit Säure bei Raumtemperatur ergab in der Hauptsache nur die an C-3 entacetylierte Verbindung **14b**.

Versuche, die 20-Ketofunktion durch Ketalisierung zu schützen, mißlangen. Doch wurden bei der Reaktion mit Methyläthylketon-äthylenketal²⁶⁾ unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure neben 56% unverändertem **14a** 27% eines isomeren Produktes gewonnen²⁷⁾. Das NMR-Spektrum dieser Substanz zeigte im Vergleich zu dem von **14a** eine starke Verschiebung des CH₃-18-Signals um 0.24 ppm zu höheren Feldstärken; die Änderung der molaren Drehung betrug $\Delta[M]_D = +164^\circ$. Diese Werte stimmen sehr gut mit denjenigen überein, die Tschesche et al.¹⁾ für eine Isomerisierung am C-Atom 17 bei 14 β ,17 β H-Progesteronen gefunden haben: $\Delta\tau_{18} = +0.21 \text{ ppm}$, $\Delta[M]_D = +169^\circ$. **16** kommt somit die Struktur eines 5 α ,14 β ,17 α H-Pregnans zu. Bei der Hydrierung von **14a** und **16** mit Pt in Eisessig erhielten wir jeweils fast ausschließlich einen der zwei möglichen 20-Alkohole, **17b** bzw. **18** (nach Acetylierung). Die Frage der Konfiguration an C-20 muß vorerst offen bleiben, da entsprechende Vergleichswerte fehlen. Bei der Reaktion von **17b** mit methanolisch-wäßriger HCl wurden als Hauptprodukt **19** und **21b** erhalten. Das Triol **21b** lieferte nach Acetylierung ein Triacetat **21a**, das nicht mit **17b** identisch war. Die Formulierung von **21a** als 12-Isomeres von **17b** stimmt mit der Beobachtung überein, daß sich 12 α -Hydroxy-11-ketone unter sauren und alkalischen Bedingungen im allgemeinen leicht

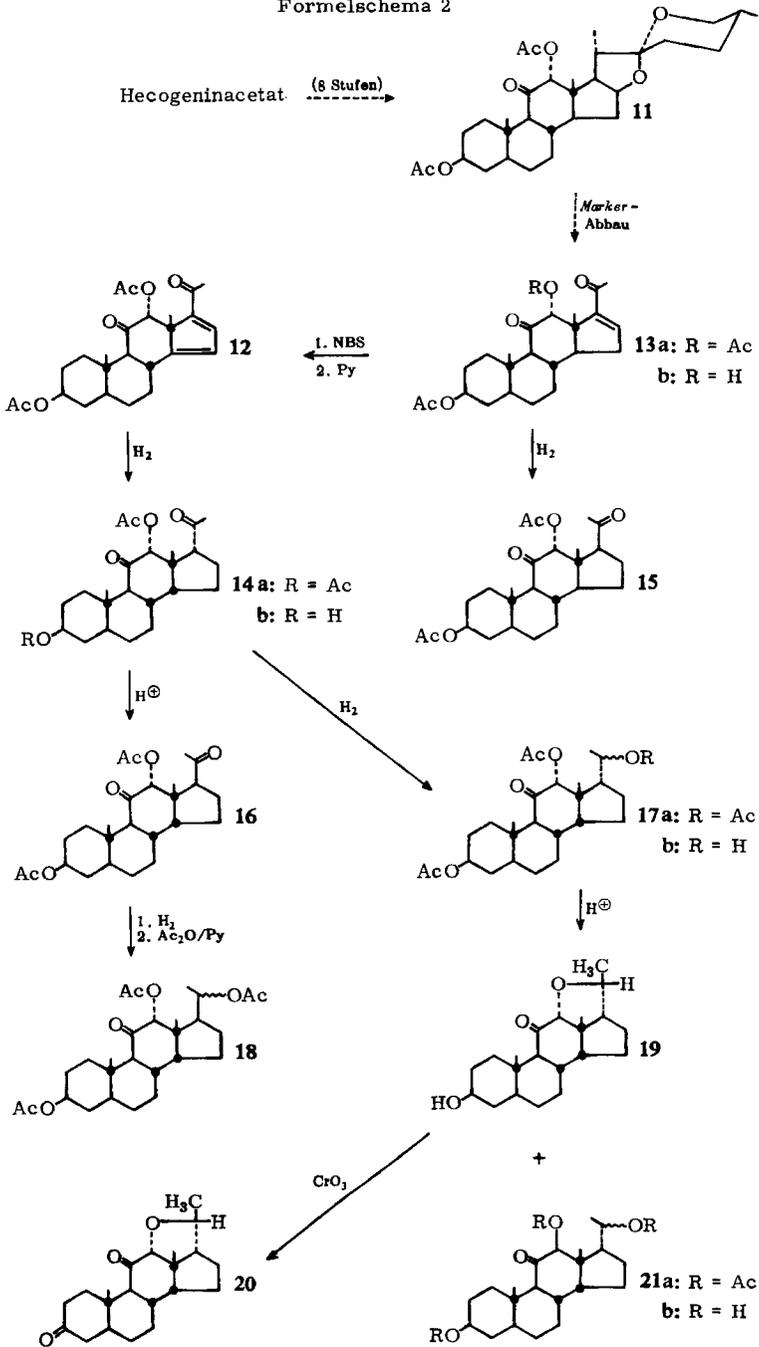
²⁴⁾ J. W. Cornforth, J. M. Osbond und G. H. Phillipps, J. chem. Soc. [London] **1954**, 907.

²⁵⁾ J. Elks, G. H. Phillipps, T. Walker und L. J. Wyman, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4330.

²⁶⁾ H. J. Dauben, B. Löken und H. J. Ringold, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1359 (1954).

²⁷⁾ J. Schmidlin und A. Wettstein, Helv. chim. Acta **45**, 331 (1962); die Autoren beobachteten unter Ketalisierungsbedingungen ebenfalls eine Isomerisierung an C-17.

Formelschema 2

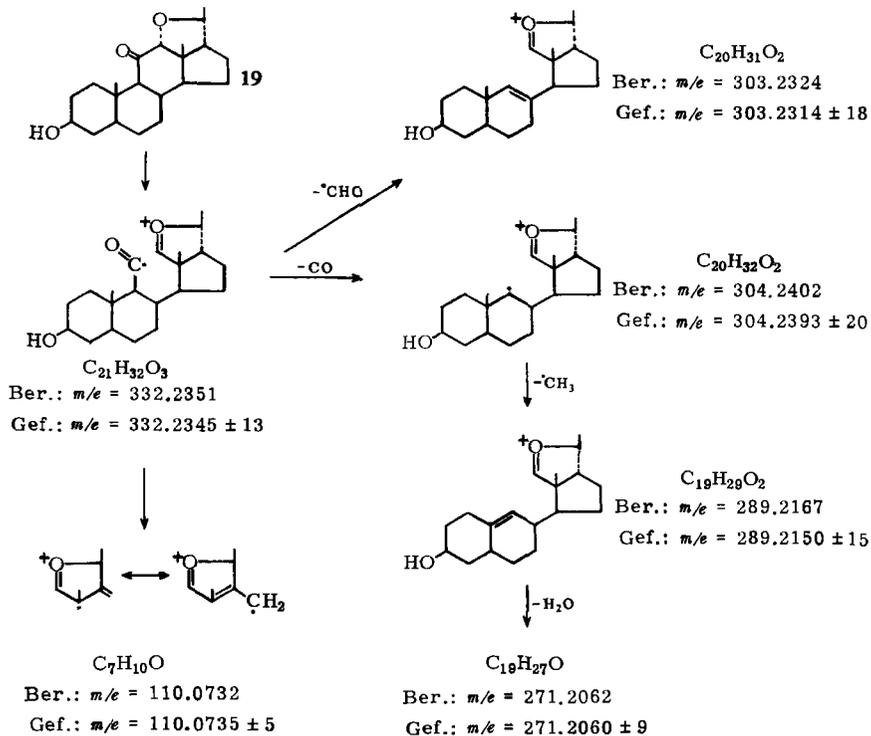


in die 12 β -Hydroxy-Isomeren umlagern²⁸⁾. Diese Isomerisierung verläuft nach der Verseifung der 12 α -Acetatgruppe offensichtlich in Konkurrenz zur Wasserabspaltung²⁹⁾ und Atherbildung. Daß es sich bei 19 um das angestrebte 12 α ,20-Epoxy-Derivat handelt, wurde durch die Spektren gesichert.

Im IR-Spektrum treten mittelstarke Absorptionsbanden im Bereich von 1000 bis 1100/cm (C—O—C-Schwingungen) auf. Das Signal des CH₃-21 im NMR-Spektrum ist zum Dublett ($J = 6.5$ Hz) aufgespalten, das des 20-H zum Quintuplett mit gleichem Linienabstand und einem Intensitätsverhältnis der Linien von etwa 1:4:6:4:1. Auf Grund der gleichen Betrachtung wie bei 9 ergibt sich für 19 ebenfalls die 20R-Konfiguration:

| Konfiguration an C-20 | Dieder-Winkel zwischen 17 β -H und 20-H | Kopplungskonstante nach Karplus |
|--------------------------|--|------------------------------------|
| 20 β -H = 20S | 100—120° | 0.5—3.5 Hz |
| 20 α -H = 20R | 15—35° | 8.5—6.5 Hz |

Formelschema 3



²⁸⁾ E. J. Becker, R. M. Palmere, A. I. Cohen und P. A. Diassi, *J. org. Chemistry* **30**, 2169 (1965); die Autoren untersuchten die Gleichgewichtsverhältnisse bei 11.12-Ketolen in der Progesteron-Reihe; weitere Literatur: s. dort.

²⁹⁾ Analoge Beispiele für die leichte Abspaltung von Wasser aus Diolen zu 5-Ringathern durch milde Behandlung mit Säuren: J. Schmidlin und A. Wettstein, *Helv. chim. Acta* **42**, 2636 (1959); R. H. Hesse und M. M. Pechet, *J. org. Chemistry* **30**, 1723 (1965).

Alle intensiven Peaks im Massenspektrum sind durch den angegebenen Fragmentierungsmechanismus (Formelschema 3) deutbar^{21,22a}, der durch die Spaltung der C-11—C-12-Bindung (α -Spaltung sowohl des Äthers als auch des Ketons) eingeleitet wird³⁰. Eine normale 11-Keton-Spaltung (Lit.^{22b}) wird offensichtlich durch den benachbarten Äthersauerstoff unterdrückt. Durch Oxydation von **19** mit Chromsäure nach Jones³¹) wurde **20** erhalten. Versuche, das 20-H-Signal im NMR-Spektrum von **20** durch Spin-Spin-Entkopplung aufzulösen³²), führten nicht zum Erfolg, da der Unterschied in der chemischen Verschiebung der CH₃-21- und der 17 β -H-Signale zu gering ist.

Damit ist die Bildung eines Sauerstoffringes zwischen dem Hydroxyl an C-12 (α) und einer Sauerstofffunktion an C-20 (bei α -ständiger Seitenkette an C-17) verwirklicht, allerdings liegt in den synthetischen Substanzen nicht die für das Diginenin postulierte 20*S*-, sondern die nicht erwünschte 20*R*-Konfiguration vor.

Wir danken dem *Amt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und der *Volkswagen-Stiftung* für die Überlassung der Massenspektrometer Atlas CH-4 und AEI MS-9.

Fräulein *G. Dumrese* sei für ihre experimentelle Mitarbeit vielmals gedankt.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Mikroskop-Heiztisch nach Kofler/Weygand (Leitz).

Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter, Modell 141; in CHCl₃.

IR: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 221, mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit; wenn nicht besonders vermerkt in CCl₄.

UV: Cary 14 in Methanol.

NMR: Varian A-60 und Varian-Zusatzgerät TAD C-1024; wenn nicht anders angegeben in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard.

Massenspektren: Atlas Massenspektrometer CH-4; Bedingungen s. Lit.³³). Es wird jeweils der „parent-peak“ angegeben.

Die CH-Analysen wurden in der analytischen Abteilung unseres Institutes ausgeführt.

Die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurde in der früher beschriebenen Art ausgeführt³⁴). Zur präparativen Schichtchromatographie³⁵) wurden Glasplatten 20 × 20 cm und 20 × 37 cm benutzt, die mit 20 g bzw. 40 g Kieselgel G (Merck) beschichtet wurden. Als Fluoreszenzindikator diente Anthracen (0.5 mg je ccm Laufmittel)³⁶).

Zur Säulenchromatographie wurden Kieselgel (Hermann, Köln) und Aluminiumoxid (Woelm, Eschwege) verwendet.

³⁰) Die einzelnen Fragment-Ionen wurden mit einem hochauflösenden Massenspektrometer MS 9 der Firma AEI, Auflösung 15 000, Referenz (C₄F₉)₃N, ausgemessen. Sie wiesen die der postulierten Bruttozusammensetzung zukommende Masse auf.

³¹) *K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon*, J. chem. Soc. [London] **1946**, 39.

³²) Herrn Dr. *von Philipsborn*, Zürich, der die Messungen an einem 100-MHz-Gerät ausführte, sei dafür vielmals gedankt.

³³) *R. Tschesche, P. Welzel und H. W. Fehlhaber*, Tetrahedron [London] **21**, 1797 (1965).

³⁴) *R. Tschesche, W. Freytag und G. Snatzke*, Chem. Ber. **92**, 3053 (1959).

³⁵) *H. Halpaap*, Chemie-Ing.-Techn. **35**, 488 (1963).

³⁶) *G. Snatzke, H. Pieper und R. Tschesche*, Tetrahedron [London] **20**, 107 (1964).

3 β -12 α -Diacetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20) (**3a**) wurde durch Marker-Abbau von *Rockogenin-I* nach Wall⁸⁾ dargestellt. Es wurde durch Säulenchromatographie an Al₂O₃ der Akt-Stufe III rein isoliert. Schmp. (Essigester): 160–161° (Lit.⁹⁾: 144–152°). [α]_D²⁵: +91° (*c* = 1.00). UV: λ_{\max} = 237 m μ (log ϵ = 3.99) (Lit.⁹⁾: 236 (3.88). IR: Banden bei 1730–1740 und 1239 (Acetat), 1670 und 1590/cm (Δ^{16} -20-Keton). NMR (CCl₄): Signale bei τ = 9.15 (s, CH₃-19), 9.08 (s, CH₃-18), 8.15 (s, 3 β -Acetat), 8.07 (s, 12 α -Acetat), 7.82 (s, CH₃-21), ~4.7 (m, 12 β -H), ~3.4 (m, 16-H).

C₂₅H₃₆O₅ (416.5) Ber. C 72.08 H 8.71 Gef. C 71.85 H 8.65

3 β -12 β -Diacetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20) (**4a**) wurde analog aus *Rockogenin-II* gewonnen. Schmp. (Methanol/Wasser) 139–140° (Lit.^{7,9,10)}: 134–143°). [α]_D²⁵: +21° (*c* = 0.96) (Lit.^{7,9,10)}: +18°, +19°). UV: λ_{\max} = 234 m μ , (log ϵ = 3.98) (Lit.^{9,10)}: 235 (3.64), 233 (3.96)). IR: Banden bei 1735 und 1240 (Acetat), 1680 und 1585/cm (Δ^{16} -20-Keton). NMR (CCl₄): Signale bei τ = 9.11 (s, CH₃-19), 9.01 (s, CH₃-18), 8.06 (s, 3 β -Acetat), 8.02 (s, 12 β -Acetat), 7.84 (CH₃-21), ~3.5 (m, 16-H).

C₂₅H₃₆O₅ (416.5) Ber. C 72.08 H 8.71 Gef. C 71.90 H 8.70

3 β -12 α -Diacetoxy-5 α -pregnanon-(20) (**5a**) wurde wie in Lit.⁹⁾ beschrieben durch Hydrieren mit Pd (5%) auf Tierkohle in Essigester bei 40° dargestellt. Schmp. (Essigester) 179–181° (Lit.⁹⁾: 173–176°). [α]_D²⁵: +129° (*c* = 1.00) (Lit.⁹⁾: +109°). IR: Banden bei 1734 und 1234 (Acetat), 1703/cm (20-Keton). NMR (CCl₄): Signale bei τ = 9.34 (s, CH₃-18), 9.16 (s, CH₃-19), 8.07 (s, 3 β -Acetat), 8.07 (s, 12 α -Acetat), 7.94 (s, CH₃-21), ~5.0 (m, 12 β -H).

C₂₅H₃₈O₅ (418.6) Ber. C 71.74 H 9.15 Gef. C 71.74 H 8.93

m/e = 418

3 β -12 β -Diacetoxy-5 α -pregnanon-(20) (**6a**) wurde wie **5a** gewonnen. Schmp. (Essigester) 110–111° (Lit.^{7,9)}: 107–113°). [α]_D²⁵: +49° (*c* = 1.00) (Lit.^{7,9)}: +50°, +48°). IR: Banden bei 1733 und 1233 (Acetat), 1709/cm (20-Keton). NMR (CCl₄): Signale bei τ = 9.20 (s, CH₃-18), 9.14 (s, CH₃-19), 8.08 (s, 3 β -Acetat), 8.08 (s, 12 β -Acetat), 8.02 (s, CH₃-21).

C₂₅H₃₈O₅ (418.6) Ber. C 71.74 H 9.15 Gef. C 71.84 H 9.32

m/e = 358 (418 – AcOH)

Behandlung der Verbindungen 3a, 4a, 5a und 6a mit Alkali

a) Die Lösung von 500 mg **3a** in 50 ccm tert.-Butylalkohol wurde unter N₂-Atmosphäre und bei Raumtemp. 22 Stdn. mit 10 ccm 10-proz. wäbr. *Kalilauge* gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 3mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, der Extrakt nacheinander mit 2*n* H₂SO₄, gesätt. NaHCO₃-Lösung und mit destilliertem Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es blieben 443 mg als weißer Schaum. Durch präparative DC (Benzol/Aceton 2 : 1) wurden 90 mg **3b** und 225 mg **3c** isoliert.

3 β -Hydroxy-12 α -acetoxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20) (**3b**): Schmp. (Essigester): bei 217° Bildung von Prismen, die bei 221° schmelzen. [α]_D²⁵: +106° (*c* = 1.14). UV: λ_{\max} 237 m μ (log ϵ = 3.97). IR (CHCl₃): Banden bei 3610 (Hydroxyl), 1722 und 1245 (Acetat), 1660 und 1588/cm (Δ^{16} -20-Keton). NMR: Signale bei τ = 9.18 (s, CH₃-19), 9.06 (s, CH₃-18), 8.08 (s, 12 α -Acetat), 7.76 (s, CH₃-21), ~4.5 (m, 12 β -H), ~3.3 (m, 16-H).

C₂₃H₃₄O₄ (374.5) Ber. C 73.76 H 9.15 Gef. C 74.07 H 9.18

3 β -12 α -Dihydroxy- Δ^{16} -5 α -pregnenon-(20) (**3c**): Schmp. (Methanol/Wasser) 189–192°. [α]_D²⁵: +99° (*c* = 1.00). UV: λ_{\max} 237 m μ (log ϵ = 4.01). IR (CHCl₃): Banden bei 1652 und 1586/cm (Δ^{16} -20-Keton); in CCl₄, stark verdünnt: 3618/cm (Hydroxyl). NMR: Signale bei τ = 9.18 (s, CH₃-19), 9.13 (s, CH₃-18), 7.70 (s, CH₃-21), ~5.6 (m, 12 β -H), ~3.25 (m, 16-H).

C₂₁H₃₂O₃ (332.5) Ber. C 75.86 H 9.70 Gef. C 76.06 H 9.69

b) 400 mg **4a** wurden analog zu **3a** 17 Stdn. mit Alkali behandelt. Nach Extraktion (425 mg gelblicher Schaum) und Auftrennung mittels präparativer DC konnten 235 mg **4b** und 115 mg **4c** erhalten werden.

3 β -Hydroxy-12 β -acetoxy- Δ ¹⁶-5 α -pregnenon-(20) (**4b**): Schmp. (Essigester) 170–173°. [α]_D²⁵: +22° (*c* = 1.04). UV: λ_{\max} = 234.5 m μ (log ϵ = 3.97). IR: Banden bei 3620 (Hydroxyl), 1733 und 1241 (Acetat), 1680 und 1585/cm (Δ ¹⁶-20-Keton). NMR (CCl₄): Signale bei τ = 9.12 (s, CH₃-19), 9.00 (s, CH₃-18), 8.00 (s, 12 β -Acetat), 7.83 (s, CH₃-21), ~3.5 (m, 16-H).

C₂₃H₃₄O₄ (374.5) Ber. C 73.76 H 9.15 Gef. C 73.81 H 9.17

3 β .12 β -Dihydroxy- Δ ¹⁶-5 α -pregnenon-(20) (**4c**): Schmp. (Essigester) 203–205°. [α]_D²⁵: +2.0° (*c* = 1.00). UV: λ_{\max} = 243 m μ (log ϵ = 3.85). IR (CHCl₃): Banden bei 1645 und 1580/cm (Δ ¹⁶-20-Keton); in CCl₄, stark verdünnt: 3619 (Hydroxyl), ~3430/cm (starke intramolekulare H-Brücke). NMR: Signale bei τ = 9.13 (s, CH₃-18), 9.13 (s, CH₃-19), 7.63 (s, CH₃-21), ~3.1 (m, 16-H).

C₂₁H₃₂O₃ (332.5) Ber. C 75.86 H 9.70 Gef. C 75.56 H 9.68

c) 300 mg **5a** wurden zunächst wie unter a) 18 Stdn. lang umgesetzt. Nach Ausschütten und Abdampfen verblieben 285 mg, aus denen das in der Hauptsache vorhandene **5b** durch zweimalige Kristallisation aus Essigester erhalten wurde (50 mg). Die Mutterlaugen wurden eingedampft und erneut, diesmal bei 50°, 24 Stdn. mit Alkali gerührt. Nach Isolierung und präparativer DC (Chlf./Methanol 24 : 1, 2fach entwickelt), konnten 68 mg **5b**, 131 mg **5c** und 35 mg einer nicht näher charakterisierten Substanz isoliert werden, bei der es sich wahrscheinlich um das 17 β H-Isomere von **5c** handelt (fast gleicher *R_F*-Wert, im IR kein Acetat; eine unreine Probe zeigte einen negativen CD).

3 β -Hydroxy-12 α -acetoxy-5 α -pregnanon-(20) (**5b**): Schmp. (Essigester): bei 205° Bildung von Prismen, die bei 208–210° schmelzen. [α]_D²⁵: +179° (*c* = 1.00). IR (CHCl₃): Banden bei 3605 (Hydroxyl), 1720 und 1248 (Acetat), 1698/cm (20-Keton). NMR: Signale bei τ = 9.32 (s, CH₃-18), 9.21 (s, CH₃-19), 7.98 (s, 12 α -Acetat), 7.87 (s, CH₃-21), ~4.9 (m, 12 β -H).

C₂₃H₃₆O₄ (376.5) Ber. C 73.36 H 9.64 Gef. C 73.52 H 9.56

3 β .12 α -Dihydroxy-5 α -pregnanon-(20) (**5c**): Schmp. (Methylenchlorid/Cyclohexan) 155 bis 158°. [α]_D²⁵: +95° (*c* = 1.01). IR (CHCl₃): Banden bei 1695/cm (20-Keton); in CCl₄, stark verdünnt: 3621/cm (Hydroxyl). NMR: Signale bei τ = 9.36 (s, CH₃-18), 9.20 (s, CH₃-19), 7.85 (s, CH₃-21), ~6.05 (m, 12 β -H).

C₂₁H₃₄O₃ (334.5) Ber. C 75.40 H 10.25 Gef. C 75.39 H 10.18

d) 200 mg **6a** wurden wie unter a) 17 Stdn. gerührt. Die Aufarbeitung erbrachte 232 mg farbloses Öl, das mittels präparativer DC (Chlf./Methanol 24 : 1, 3fach entwickelt) aufgetrennt wurde: 105 mg **6b**, 52 mg **6c** und 8 mg des vermutlich 17 β H-Isomeren von **6c**.

3 β -Hydroxy-12 β -acetoxy-5 α -pregnanon-(20) (**6b**): Schmp. (Essigester) 150–153°. [α]_D²⁵: +55° (*c* = 0.89). IR: Banden bei 3620 (Hydroxyl), 1740 und 1250 (Acetat), 1715/cm (20-Keton).

C₂₃H₃₆O₄ (376.5) Ber. C 73.36 H 9.64 Gef. C 73.37 H 9.79
m/e = 358 (376 – H₂O)

3 β .12 β -Dihydroxy-5 α -pregnanon-(20) (**6c**): Schmp. (Aceton/Cyclohexan) 169–172°. [α]_D²⁵: +2.0° (*c* = 0.5). IR (CHCl₃): Banden bei 1690/cm (20-Keton); in CCl₄, stark verdünnt: 3619 (Hydroxyl), ~3440/cm (starke intramolekulare H-Brücke). NMR: Signale bei τ = 9.29 (s, CH₃-18), 9.17 (s, CH₃-19), 7.78 (s, CH₃-21).

C₂₁H₃₄O₃ (334.5) Ber. C 75.40 H 10.25 Gef. C 75.10 H 10.26
m/e = 334

3 β .12 α -Diacetoxy- $\Delta^{14,16}$ -5 α -pregnadienon-(20) (7): 2.00 g **3a** wurden in 40 ccm CCl₄ mit 1.00 g *N*-Brom-succinimid unter Röhren und Belichtung mit zwei 220-W-Glühbirnen 11 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung 3 mal mit Wasser gewaschen, die Waschwässer extrahiert und die vereinigten CCl₄-Auszüge über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es hinterblieben 2.41 g gelber Schaum. Das UV-Spektrum zeigte neben der Bande des 15-Brom-Produktes bei 240 m μ bereits die des Dienons als breite Vorbande bei ca. 320 m μ . Der Versuch, das 15-Brom-Produkt mittels präparativer DC zu isolieren, scheiterte, da bei dieser Operation sich das Dienon bildete. Das Gemisch wurde daher sogleich in 35 ccm Pyridin 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 15 ccm Ac₂O blieb die Mischung über Nacht stehen. Der Acetylierungsansatz wurde bei 50° i. Vak. weitgehend eingeeengt und mit Methylenchlorid wie üblich extrahiert: 2.36 g dunkelbraunes Öl. Präparative DC (Benzol/Essigester 9 : 1, 3fach entwickelt) erbrachte 1.58 g **7** und 0.16 g Ausgangssubstanz **3a**. Nach Kristallisation aus Essigester/Cyclohexan, Äther und Methanol/Wasser verblieben 1.05 g des *Dienons* **7** als blaßgelbe Nadeln: Schmp. 147–149°. $[\alpha]_D^{25}$: +369° (*c* = 1.00). UV: λ_{\max} 311 m μ (log ϵ = 3.95). IR: Banden bei 1740 und 1250 (Acetat), 1652 und 1532/cm ($\Delta^{14,16}$ -20-Keton). NMR: Signale bei τ = 9.05 (s, CH₃-19), 8.71 (s, CH₃-18), 8.20 (s, 12 α -Acetat), 8.05 (s, 3 β -Acetat), 7.69 (s, CH₃-21), ~4.3 (m, 12 β -H), ~3.9 (m, 15-H), 2.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 16-H).

C₂₅H₃₄O₅ (414.5) Ber. C 72.43 H 8.27 Gef. C 72.10 H 8.34

3 β .12 α -Diacetoxy-5 α .14 β .17 β H-pregnanon-(20) (**8a**): 1.00 g **7** wurde in 25 ccm Essigester mit 100 mg Palladium (5%) auf Tierkohle bei 40° und Normaldruck hydriert. Nach 3 Stdn. war die H₂-Aufnahme beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, der Essigester abgedampft und der kristalline Rückstand (1.00 g) aus Methanol/Wasser und Essigester/Cyclohexan umkristallisiert: 0.85 g farblose büschelförmige Nadeln, Schmp. 146–159°. $[\alpha]_D^{25}$: +97° (*c* = 1.00). IR: Banden bei 1735 und 1250 (Acetat), 1705/cm (20-Keton). NMR: Signale bei τ = 9.19 (s, CH₃-19), 8.69 (s, CH₃-18), 8.00 (s, 3 β -Acetat), 7.97 (s, 12 α -Acetat), 7.87 (s, CH₃-21), ~4.87 (m, 12 β -H).

C₂₅H₃₈O₅ (418.6) Ber. C 71.74 H 9.15 Gef. C 71.91 H 9.00
m/e = 418

Behandlung der Verbindung **8a** mit Alkali

a) 316 mg **8a** in 50 ccm tert.-Butylalkohol wurden bei 60° 24 Stdn. mit 10-proz. wäßr. Kalilauge intensiv gerührt (N₂-Atmosphäre). Die übliche Aufarbeitung lieferte 360 mg gelbliches Öl. Nach präparativer DC im System Benzol/Aceton (4 : 1), 3fach entwickelt, wurden neben 35 mg **10** und zwei weiteren nicht identifizierten Nebenprodukten als Hauptverbindung 229 mg **8b** isoliert. Nach Umkristallisation aus Essigester/Cyclohexan verblieben 195 mg farblose große Säulen:

3 β -Hydroxy-12 α -acetoxy-5 α .14 β .17 β H-pregnanon-(20) (**8b**): Schmp. 182–186°. $[\alpha]_D^{25}$: +112° (*c* = 1.00). IR (CHCl₃): Banden bei 3605 (Hydroxyl), 1728 und 1250 (Acetat), 1700/cm (20-Keton). NMR: Signale bei τ = 9.21 (s, CH₃-19), 8.69 (s, CH₃-18), 7.99 (s, 12 α -Acetat), 7.85 (s, CH₃-21), ~4.85 (m, 12 β -H).

C₂₃H₃₆O₄ (376.5) Ber. C 73.36 H 9.64 Gef. C 73.40 H 9.60
m/e = 376

b) 200 mg **8a** wurden in 20 ccm wasserfreiem Methanol nach Zufügen von 5 ccm ~2*n* NaOCH₃ 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die übliche Aufarbeitung durch Extraktion mit Äther lieferte nach Kristallisation aus Äther 135 mg **10** und nach Eindampfen 27 mg Mutterlauge (gelbes Öl, sehr komplex zusammengesetzt). **10** wurde erneut aus Äther umkristallisiert: 106 mg farblose Würfel:

3 β -20-Dihydroxy-12 α -20-epoxy-5 α -14 β -17 β H-pregnan (10): Schmp. 180–183°, $[\alpha]_D^{25}$: +37° ($c = 1.00$ in Pyridin). IR (CCl₄, stark verdünnt): Banden bei 3617 (3 β -Hydroxyl), 3592 (20-Hydroxyl). NMR (Pyridin): Signale bei $\tau = 9.19$ (s, CH₃-19), 8.68 (s, CH₃-18), 8.36 (s, CH₃-21), ~ 5.5 (m, 12 β -H).

C₂₁H₃₄O₃ (334.5) Ber. C 75.40 H 10.25 Gef. C 75.32 H 10.24
 $m/e = 316$ (334 – H₂O)

3 β -Hydroxy-12 α -20R-epoxy-5 α -14 β -17 β H-pregnan (9): 100 mg 10 wurden in 20 ccm Eisessig und mit 200 mg vorher reduziertem Platinoxid bei 45° unter Normaldruck hydriert. Nach 20 Stdn. kam die Wasserstoff-Aufnahme praktisch zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert, der Eisessig abdestilliert und der Rückstand aus Essigester/Cyclohexan kristallisiert: 33 mg 9. Weitere Substanz (9) wurden neben etwas Ausgangssubstanz (10) durch präparative DC der Mutterlauge erhalten (Benzol/Aceton 2:1, 2fach entwickelt). Kristallisation aus Äther/Petroläther lieferte 48 mg reines 9. Schmp. (Äther/Petroläther) 152–155°. $[\alpha]_D^{20}$: +23° ($c = 0.47$ in Aceton). IR (CHCl₃): Banden bei 1067, 1051, 1034 und 1017/cm (C–O–C), in CCl₄, stark verdünnt: 3618/cm (Hydroxyl). NMR: Signale bei $\tau = 9.23$ (s, CH₃-19), 8.82 (s, CH₃-18), 8.79 (d, $J = 6.5$ Hz, CH₃-21), ~ 6.45 (m, 12 β -H), 6.02 (q, $J = 6.5$ Hz, 20 α -H).

C₂₁H₃₄O₂ (318.5) Ber. C 79.19 H 10.76 Gef. C 78.88 H 10.77
 $m/e = 318$

3 β -12 α -Diacetoxy-5 α -25R-spirostanon-(11) (11) wurde aus *Hecogeninacetat* in einer 8stufigen Synthese nach Lit.^{24,25} dargestellt: Schmp. (Methanol/Wasser) 191–195° (Lit.²⁵): 186–190°. $[\alpha]_D^{20}$: +5.6° ($c = 0.96$) (Lit.²⁵): +5.3°. IR (CS₂): Banden bei 1752 (11-Keton), 1730, 1720, 1241 und 1218/cm (Acetat). NMR: Signale bei $\tau = 9.24$ (s, CH₃-18), 9.20 (d, $J = 5$ Hz, CH₃-26), 9.10 (d, $J = 5$ Hz, CH₃-21), 8.91 (s, CH₃-19), 8.01 (s, 3 β -Acetat), 7.87 (s, 12 α -Acetat), 5.42 (s, 12 β -H).

C₃₁H₄₆O₇ (530.7) Ber. C 70.16 H 8.74 Gef. C 70.38 H 8.84

Marker-Abbau von 11 nach der Methode von Wall⁸⁾ und anschließende Reinigung des Endprodukts durch Säulenchromatographie an Al₂O₃ der Akt.-St. III – eluiert wurde mit Cyclohexan, Benzol + 0–20% Essigester – führte zu den Verbindungen 13a und 13b; die Verseifung erfolgte während des Verweilens der Substanz auf der Säule. Die Ausbeute an kristallisiertem Δ^{16-20} -Keton betrug 56%.

3 β -12 α -Diacetoxy- $\Delta^{16-5\alpha}$ -pregnendion-(11.20) (13a): Schmp. (Cyclohexan) 187–189°. $[\alpha]_D^{25}$: +103° ($c = 0.96$). UV: $\lambda_{\max} = 233$ m μ ($\log \epsilon = 3.98$). IR: Banden bei 1757 (11-Keton), 1732, 1240 und 1253 (Acetat), 1675 und 1595/cm (Δ^{16-20} -Keton). NMR: Signale bei $\tau = 9.13$ (s, CH₃-18), 8.90 (s, CH₃-19), 7.99 (s, 3 β -Acetat), 7.99 (s, 12 α -Acetat), 7.73 (s, CH₃-21), 4.89 (s, 12 β -H), ~ 3.2 (m, 16-H).

C₂₅H₃₄O₆ (430.5) Ber. C 69.74 H 7.96 Gef. C 69.66 H 7.91
 $m/e = 430$

12 α -Hydroxy-3 β -acetoxy- $\Delta^{16-5\alpha}$ -pregnendion-(11.20) (13b): Schmp. (Essigester/Cyclohexan) 208–220°. $[\alpha]_D^{25}$: +76° ($c = 0.94$). UV: $\lambda_{\max} = 233$ m μ ($\log \epsilon = 3.99$). IR (CHCl₃): Banden bei 1710, 1720 (Schulter) und 1246 (Acetat, 11-Carbonyl), 1660 und 1590/cm (Δ^{16-20} -Keton); in CCl₄ stark verdünnt: 3612/cm (Hydroxyl). NMR: Signale bei $\tau = 9.25$ (s, CH₃-18), 8.95 (s, CH₃-19), 8.01 (s, 3 β -Acetat), 7.74 (s, CH₃-21), 5.65 (d, $J = 4$ Hz, 12 β -H), ~ 3.2 (m, 16-H).

C₂₃H₃₂O₅ (388.5) Ber. C 71.10 H 8.30 Gef. C 70.93 H 8.25
 $m/e = 388$

3β,12α-Diacetoxy-Δ^{14,16}-5α-pregnadienion-(11.20) (**12**): 12.6 g **13a** wurden umgesetzt, wie bei der Darstellung von **7** beschrieben. λ_{\max} des 15-Brom-Produktes im UV: 235 m μ . Die Abtrennung des Dienons vom Enon erfolgte durch Säulenchromatographie an 120 g SiO₂. Mit Benzol wurden 1.1 g verunreinigtes Dienon mit unpolaren Vorläufern (Frakt. A), mit Benzol + 0–5% Essigester 8.7 g fast reines Dienon (Frakt. B) und mit Benzol + 5–10% Essigester 0.85 g Dienon-Enon-Gemisch (Frakt. C) eluiert. Durch zweimalige Kristallisation aus Methylenchlorid/Petroläther waren aus Frakt. B 4.3 g **12** als blaßgelbe Nadeln erhältlich: Schmp. 163–164°. $[\alpha]_D^{25}$: +303° ($c = 1.01$). UV: $\lambda_{\max} = 307$ m μ ($\log \epsilon = 4.00$). IR: Banden bei 1756 (11-Keton), 1732, 1250 und 1230 (Acetat), 1660 und 1537/cm ($\Delta^{14,16}$ -20-Keton). NMR: Signale bei $\tau = 8.79$ (s, CH₃-19), 8.79 (s, CH₃-18), 8.11 (s, 12 α -Acetat), 7.99 (s, 3 β -Acetat), 7.69 (s, CH₃-21), 4.96 (s, 12 β -H), 3.72 (t, $J = 2.5$ Hz, 15-H), 2.69 (d, $J = 2.5$ Hz, 16-H).

C₂₅H₃₂O₆ (428.5) Ber. C 70.07 H 7.53 Gef. C 70.10 H 7.55
m/e = 428

3β,12α-Diacetoxy-5α-pregnandion-(11.20) (**15**) wurde dargestellt, wie für **5a** beschrieben. 300 mg **13a** ergaben nach Hydrierung und zweimaliger Kristallisation des Reaktionsproduktes aus Äther/Petroläther 216 mg **15** als farblose feine Nadeln: Schmp. 162–165°. $[\alpha]_D^{25}$: +120° ($c = 1.01$). IR: Banden bei 1758, 1735 (Schulter), 1730 und 1710 (Acetat und Carbonyl), 1245 und 1225/cm (Acetat). NMR: Signale bei $\tau = 9.35$ (s, CH₃-18), 8.91 (s, CH₃-19), 7.98 (s, 3 β -Acetat), 7.93 (s, 12 α -Acetat), 7.79 (s, CH₃-21), 5.24 (s, 12 β -H).

C₂₅H₃₆O₆ (432.5) Ber. C 69.42 H 8.39 Gef. C 69.50 H 8.42
m/e = 432

3β,12α-Diacetoxy-5α,14β,17βH-pregnandion-(11.20) (**14a**): 3.0 g **12** wurden hydriert, wie für **8a** beschrieben. Nach Kristallisation aus Methanol/Wasser (2mal) wurden 2.5 g **14a** in feinen Plättchen erhalten: Schmp. 166–167°. $[\alpha]_D^{25}$: –23.8° ($c = 0.953$). IR: Banden bei 1753, 1728 und 1710 (Schulter) (Acetat und Carbonyl), 1228 und 1245/cm (Acetat). NMR: Signale bei $\tau = 9.06$ (s, CH₃-19), 8.64 (s, CH₃-18), 8.00 (s, 3 β -Acetat), 7.87 (s, 12 α -Acetat), 7.81 (s, CH₃-21), 5.05 (s, 12 β -H).

C₂₅H₃₆O₆ (432.5) Ber. C 69.42 H 8.39 Gef. C 69.47 H 8.49
m/e = 432

Behandlung von 14a mit Alkali führte zu sehr komplexen Gemischen, aus denen kein reines Produkt isoliert werden konnte. Im einzelnen wurde folgendes versucht:

- 100 mg **14a** in 5 ccm Dioxan + 90 mg KOH in 6 ccm Wasser bei Raumtemp. 15 Min. bis 1 Stde.
- 30 mg **14a** in 10 ccm tert.-Butylalkohol + 6 ccm 10-proz. wäbr. Kalilauge bei 70° 30 Min. – 12 Stdn.
- 30 mg **14a** in 5 ccm Methanol + 50 mg KOH bei Raumtemp. 1–20 Stdn.
- 100 mg **14a** in 5 ccm Methanol + 1 ccm 2*n* NaOCH₃ 1–24 Stdn. unter Rückfluß.

Schonende Verseifung mit NaHCO₃-Lösung nach Lit.³⁷⁾ ergab lediglich Ausgangsprodukt zurück.

Behandlung von 14a mit Säure: 200 mg **14a** wurden in 50 ccm methanolisch-wäbr. Salzsäure, bereitet aus 6.4 ccm konz. Salzsäure, 43.6 ccm Wasser und 250 ccm Methanol, bei Raumtemp. stehengelassen. — Ein Versuch, bei dem **14a** mit dem gleichen Reagenz 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt wurde, ergab ein äußerst komplexes Gemisch. — Nach 22 Stdn. wurde Wasser zugesetzt, das Methanol bei 30° i. Vak. abgedampft und der Rückstand wie üblich

³⁷⁾ M. Zingg und K. Meyer, Helv. chim. Acta **43**, 145 (1960).

aufgearbeitet. Die Auftrennung der erhaltenen 183 mg (gelbliches Öl) mittels präparativer DC, System Benzol/Essigester (4:1), 4fach entwickelt, lieferte vier Verbindungen: 5 mg 16, 27 mg **14a** (Ausgangssubstanz), 117 mg **14b** und 16 mg vermutlich an C-3 entacylierte Verbindung **16** (IR: Hydroxyl- und Acetat-Banden, R_F fast gleich mit **14b**). **14b** wurde aus Essigester/Cyclohexan umkristallisiert: 110 mg farblose Säulen.

3 β -Hydroxy-12 α -acetoxy-5 α .14 β .17 β H-pregnandion-(11.20) (**14b**): Schmp. 179–182°. $[\alpha]_D^{25}$: –24.6° ($c = 0.972$). IR (CHCl₃): Banden bei 1743, 1718 und 1703 (Schulter) (Carbonyl und Acetat), 1230/cm (Acetat); in CCl₄, stark verdünnt: 3618/cm (Hydroxyl). NMR: Signale bei $\tau = 9.08$ (s, CH₃-19), 8.62 (s, CH₃-18), 7.89 (s, 12 α -Acetat), 7.80 (s, CH₃-21), 5.02 (s, 12 β -H).

C₂₃H₃₄O₅ (390.5) Ber. C 70.74 H 8.78 Gef. C 70.66 H 8.79
 $m/e = 390$

Die nachstehend aufgeführten Versuche zur Ketalisierung der 20-Keto-Gruppe in **14a** führten zu komplexen Gemischen:

a) 100 mg **14a** wurden mit 1 ccm Äthylenglykol + 2 ccm Orthoameisensäureester + 30 mg *p*-Toluolsulfonsäure 15 Min. unter Rückfluß erhitzt.

b) 100 mg **14a** in 90 ccm Benzol wurden mit 20 ccm Äthylenglykol + 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure 16 Stdn. unter Verwendung eines Wasserabscheiders erhitzt.

Versuch zur Ketalisierung der 20-Keto-Gruppe in 14a mit Methyläthylketon-äthylenketal: 1.00 g **14a** wurde in 50 ccm des Dioxolans gelöst und mit 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit gesätt. NaHCO₃-Lösung neutralisiert, i. Vak. weitgehend eingengt und wie üblich aufgearbeitet. Auftrennung mittels präparativer DC im System Benzol/Essigester 6:1 (2fach entwickelt) gab neben kleinen Mengen polarer Anteile 560 mg Ausgangsprodukt **14a** und 400 mg **16**. Zweimalige Kristallisation aus Äther/Petroläther ergab 268 mg **16** als farblose Kristalle:

3 β .12 α -Diacetoxy-5 α .14 β .17 α H-pregnandion-(11.20) (**16**): Schmp. 167–168°. $[\alpha]_D^{25}$: +15.3° ($c = 0.965$). IR: Banden bei 1753, 1732 und 1710 (Acetat und Carbonyl), 1244 und 1227/cm (Acetat). NMR: Signale bei $\tau = 8.97$ (s, CH₃-19), 8.88 (s, CH₃-18), 7.98 (s, 3 β -Acetat), 7.84 (s, 12 α -Acetat), 7.73 (s, CH₃-21), 4.94 (s, 12 β -H).

C₂₅H₃₆O₆ (432.5) Ber. C 69.42 H 8.39 Gef. C 69.94 H 8.45
 $m/e = 432$

20 ξ -Hydroxy-3 β .12 α -diacetoxy-5 α .14 β .17 β H-pregnanon-(11) (**17b**): 290 mg **14a** wurden in 20 ccm Eisessig mit 500 mg vorher reduziertem Platinoxid bei 40° unter Normaldruck hydriert. Nach 17 Stdn. war die Wasserstoff-Aufnahme praktisch beendet, nach weiteren 12 Stdn. wurde der Katalysator abfiltriert und die Essigsäure i. Vak. abdestilliert: 320 mg farbloses Öl, das durch präparative DC (Benzol/Aceton 4:1 als Laufmittel) in 260 mg **17b** (farbloses Öl) und 28 mg eines deutlich unpolareren Gemisches von mindestens zwei Komponenten fast gleichen R_F -Wertes aufgetrennt wurde. **17b** war dünnschichtchromatographisch in mehreren Systemen einheitlich, kristallisierte jedoch nicht. Im NMR traten Signale auf bei $\tau = 8.93$ (s, CH₃-19), 8.73 (d, $J = 6$ Hz, CH₃-21), 8.71 (s, CH₃-18), 7.99 (s, 3 β -Acetat), 7.83 (s, 12 α -Acetat), 5.03 (s, 12 β -H).

3 β .12 α .20 ξ -Triacetoxy-5 α .14 β .17 β H-pregnanon-(11) (**17a**) wurde durch Acetylierung von 120 mg **17b** mit je 5 ccm Pyridin und Eisessig über Nacht bei Raumtemp. dargestellt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde aus Äther/Petroläther zweimal umkristallisiert: 93 mg **17a**. Schmp. 139–141°. $[\alpha]_D^{25}$: +39° ($c = 1.136$). IR: Banden bei 1728 (breit, Acetat und Carbonyl), 1246 und 1226/cm (Acetat). NMR: Signale bei $\tau = 8.93$ (s, CH₃-19), 8.80 (d, $J = 6$ Hz,

CH₃-21), 8.60 (s, CH₃-18), 7.99 (s, 3 β -Acetat), 7.99 (s, 20-Acetat), 7.89 (s, 12 α -Acetat), 5.36 (s, 12 β -H).

C₂₇H₄₀O₇ (476.6) Ber. C 68.04 H 8.46 Gef. C 67.99 H 8.48
m/e = 476

Behandlung von 17b mit Säure: 200 mg **17b** wurden, wie für **14b** beschrieben, mit 100 ccm methanolisch-wäßr. HCl 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte 190 mg farbloses Öl. Nach Trennung des entstandenen Gemisches mit präparativer DC (Benzol/Aceton 4:1, 2fach entwickelt) wurden in der Reihenfolge steigender Polarität vier Zonen A—D eluiert: A) 75 mg **19** als farblose Kristalle; B) 19 mg farbloses Öl (NMR-Spektrum: Gemisch mindestens zweier Substanzen); C) 56 mg **21b** als farblose Kristalle, D) 28 mg gelbliches Öl (NMR: mindestens zwei Substanzen).

3 β .12 β .20 ξ -Trihydroxy-5 α .14 β .17 β H-pregnanon-(11) (**21b**): Schmp. (41 mg aus Cyclohexan/Essigester) 180—202°. [α]_D²⁵: +85° (c = 1.08). IR (CHCl₃): Banden bei 1700/cm (Carbonyl); in CCl₄, stark verdünnt: 3618 (Hydroxyl), 3525 und 3435/cm (starke intramolekulare H-Brücken). NMR: Signale bei τ = 9.01 (s, CH₃-18), 8.92 (s, CH₃-19), 8.85 (d, J = 6 Hz, CH₃-21), 5.97 (s, 12 α -H).

C₂₁H₃₄O₄ (350.4) Ber. C 71.96 H 9.78 Gef. C 71.81 H 9.73
m/e = 350

3 β -Hydroxy-12 α .20R-epoxy-5 α .14 β .17 β H-pregnanon-(11) (**19**): Schmp. (61 mg aus Cyclohexan) 135—137°. [α]_D²⁵: -8.1° (c = 0.925). IR (CHCl₃): Banden bei 1706 (Carbonyl), 1068, 1040, 1035 (Schulter) und 1013/cm (C—O—C); in CCl₄, stark verdünnt: 3618/cm (Hydroxyl). NMR: Signale bei τ = 8.97 (s, CH₃-19), 8.75 (s, CH₃-18), 8.75 (d, J = 6.5 Hz, CH₃-21), 6.55 (s, 12 β -H), 5.90 (q, J = 6.5 Hz, 20-H).

C₂₁H₃₂O₃ (332.2) Ber. C 75.86 H 9.70 Gef. C 75.64 H 9.79
m/e = 332

Acetylierung von 190 mg **21b** mit Pyridin/Eisessig während 3 Stdn. bei 40° und übliche Aufarbeitung ergab nach Kristallisation aus wassergesättigtem Cyclohexan 168 mg kristallisiertes 3 β .12 β .20 ξ -Triacetoxy-5 α .14 β .17 β H-pregnanon-(11) (**21a**): Schmp. 197—198°. [α]_D²⁵: -3.5° (c = 1.02). IR: Banden bei 1733 und 1752 (Schulter) (Carbonyl und Acetat); 1254 und 1237/cm (Schulter) (Acetat). NMR: Signale bei τ = 8.90 (s, CH₃-19), 8.90 (s, CH₃-18), 8.50 (d, J = 6 Hz, CH₃-21), 7.99 (s, 3 β -Acetat), 7.95 (s, 20-Acetat), 7.90 (s, 12 β -Acetat), 5.01 (s, 12 α -H).

C₂₇H₄₀O₇ (476.6) Ber. C 68.04 H 8.46 Gef. C 67.99 H 8.32
m/e = 476

3 β .12 α .20 ξ -Triacetoxy-5 α .14 β .17 α H-pregnanon-(11) (**18**) wurde, wie für **17b** beschrieben, durch Hydrieren von **16** mit Pt in Eisessig gewonnen. Ausgehend von 200 mg **16** lieferte die Aufarbeitung nach 24stdg. Hydrieren und Trennung mittels präparativer DC (Benzol/Essigester 4:1) 90 mg farbloses Öl und 113 mg kristallines Ausgangsprodukt **16**. Aus diesem konnten unter gleichen Bedingungen noch 45 mg Reaktionsprodukt neben 65 mg **16** gewonnen werden. Das hydrierte Produkt wurde wie üblich acetyliert und durch präparative DC (Benzol/Essigester 9:1, 2fach entwickelt) gereinigt; dabei wurden 3 mg einer nur unwesentlich unpolaren Substanz vom Hauptprodukt **18** (143 mg) abgetrennt. **18** wurde zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert: 91 mg große Säulen, Schmp. 125—127°. [α]_D²⁵: -13.7° (c = 1.03). IR: Banden bei 1727, 1732 und 1745 (Schulter), (Carbonyl, Acetat), 1245 und 1227/cm (Schulter) (Acetat). NMR: Signale bei τ = 8.97 (s, CH₃-19), 8.83 (s, CH₃-18), 8.82 (d, J = 6.5 Hz, CH₃-21), 7.98 (s, 3 β -Acetat), 7.98 (s, 20-Acetat), 7.83 (s, 12 α -Acetat), 5.02 (s, 12 β -H).

C₂₇H₄₀O₇ (476.6) Ber. C 68.04 H 8.46 Gef. C 68.18 H 8.44
m/e = 476

12a.20R-Epoxy-5a.14β.17βH-pregnandion-(3.11) (20) wurde durch Oxydation von 100 mg 19 in 50 ccm Aceton mit 0.8 ccm CrO₃-Lösung nach Jones³¹⁾ (4 Min. bei 0°) gewonnen. Nach Zerstören des überschüss. Oxydationsmittels mit Isopropylalkohol wurde mit NaHCO₃-Lösung neutralisiert, das Aceton i. Vak. abdestilliert und das Umsetzungsprodukt mit Methylenchlorid extrahiert. 96 mg farblose Kristalle, die aus Äther/Petroläther umkristallisiert wurden: 71 mg grobe Säulen, Schmp. 113–116°. $[\alpha]_D^{25}$: +36.2° (*c* = 0.683 in Aceton); $[\alpha]_D^{25}$: +15.4° (*c* = 0.943). IR: Banden bei 1708 (Carbonyl), 1066, 1058 (Schulter), 1038 und 1016/cm (C–O–C). NMR: Signale bei τ = 8.75 (s, CH₃-19), 8.75 (d, *J* = 6.5 Hz, CH₃-21), 8.73 (s, CH₃-18), 6.52 (s, 12β-H), 5.90 (q, *J* = 6.5 Hz, 20-H).

C₂₁H₃₀O₃ (330.5) Ber. C 76.32 H 9.15 Gef. C 76.40 H 9.15
m/e = 330

[308/66]