

Rudolf Tschesche und Hans Gerd Berscheid

Digitalanloglykoside, XX<sup>1)</sup>

## Partialsynthese von Dihydro-digacetigenin-3-acetat

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 18. Oktober 1968)

Die Struktur des Digacetigenins, Aglykon des aus portugiesischen Digitalis-Drogen gewonnenen Digacetinins, wird durch Partialsynthese des Dihydro-digacetigenin-3-acetats (**10**) aus Hecogenin (**1**) gesichert. Damit ist für Digacetigenin die Struktur **11** eines 3 $\beta$ .14-Dihydroxy-12 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -14 $\beta$ .17 $\alpha$ H-pregnendions-(15.20) bewiesen.

1967 schlugen *Tschesche* und Mitarbb.<sup>2)</sup> für Digacetigenin, das Aglykon des aus portugiesischen Digitalispflanzen isolierten Digacetinins, die Formel **11** vor. *Shoppee* und Mitarbb.<sup>3)</sup> kamen kurze Zeit später zu demselben Ergebnis. — Von *Chandler* et al.<sup>4)</sup> wurde in Bezug auf die Konfiguration an C-17 und die Stellung der Acetoxygruppe ein abweichender Strukturvorschlag veröffentlicht. Er kann aufgrund der den Autoren unterlaufenen Irrtümer, auf die bereits ausführlich eingegangen wurde<sup>5)</sup>, als hinfällig angesehen werden. — Die Ableitung der Strukturformel **11**<sup>2)</sup> stützte sich im wesentlichen auf spektroskopische Methoden und eine Verknüpfung mit dem damals noch nicht endgültig aufgeklärten Purprogenin<sup>6)</sup>. Deshalb wurde zur Bestätigung eine Partialsynthese durchgeführt, über die nachfolgend berichtet wird:

Wir wählten den bei der Synthese von Digitalolen<sup>8)</sup> schon mehrfach benutzten Weg<sup>7,9,10)</sup> zur Einführung einer 14 $\beta$ -OH-Gruppe in das Pregnangerüst, der auf

<sup>1)</sup> XIX. Mittel.: *R. Tschesche* und *H. Kohl*, *Tetrahedron* [London] **24**, 4359 (1967).

<sup>2)</sup> *R. Tschesche*, *H. G. Berscheid*, *H.-W. Fehlhaber* und *G. Snatzke*, *Chem. Ber.* **100**, 3289 (1967).

<sup>3)</sup> *C. W. Shoppee*, *N. W. Hughes*, *R. E. Lack* und *B. C. Newman*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 3171; *C. W. Shoppee*, *N. W. Hughes* und *R. E. Lack*, *J. chem. Soc.* [London] **C** **1968**, 786.

<sup>4)</sup> *R. F. Chandler*, *R. G. Coombe* und *T. R. Watson*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 1729.

<sup>5)</sup> *R. Tschesche*, *H. G. Berscheid*, *H.-W. Fehlhaber* und *G. Snatzke*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 3243; vgl. auch *C. W. Shoppee*, *N. W. Hughes* und *R. E. Lack*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 3897.

<sup>6)</sup> Inzwischen wurde die Struktur des Purprogenins von *Fukuoka* und *Mitsuhashi*<sup>7)</sup> durch Partialsynthese eines Derivates gesichert.

<sup>7)</sup> *M. Fukuoka* und *H. Mitsuhashi*, *Chem. pharmac. Bull.* [Tokyo] **15**, 2007 (1967).

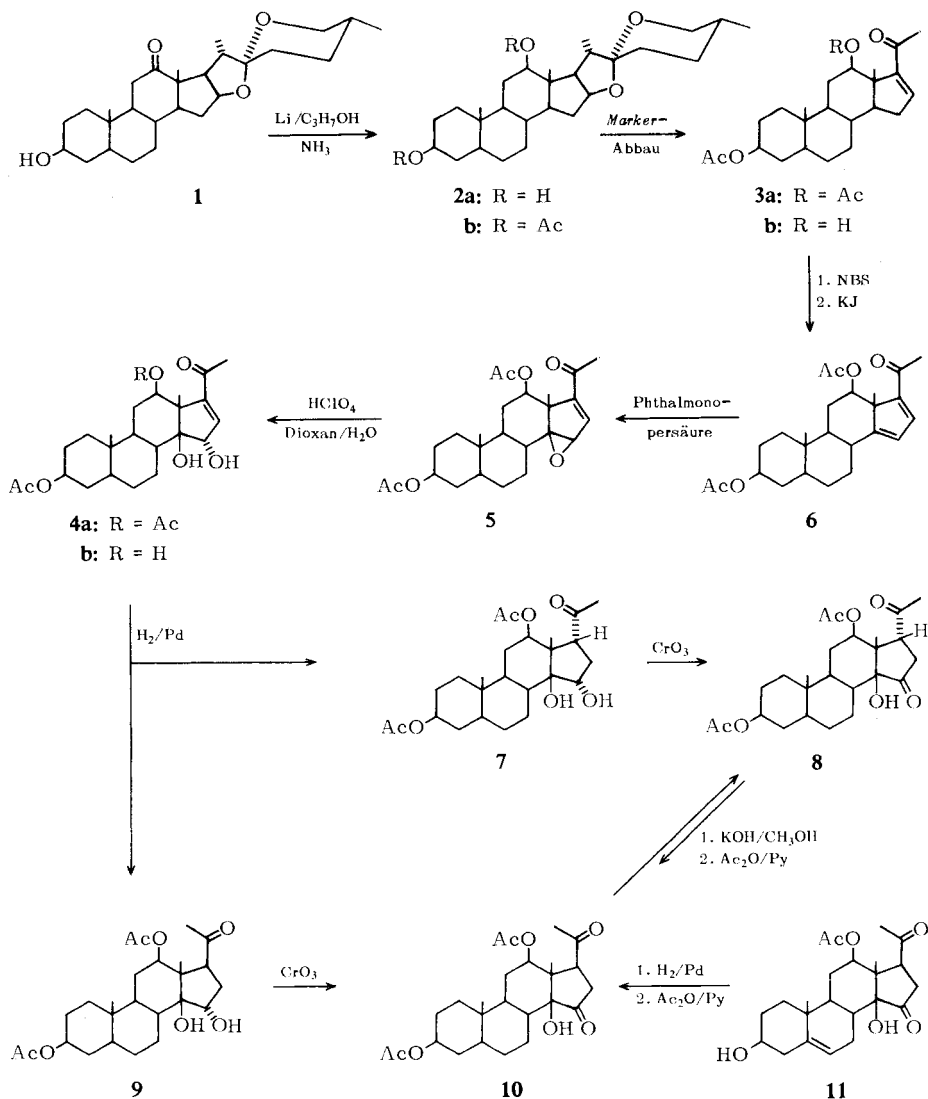
<sup>8)</sup> Vgl. die Übersicht von *T. Reichstein*, *Naturwissenschaften* **54**, 53 (1967).

<sup>9)</sup> *H. Mitsuhashi* und *T. Nomura*, *Steroids* **3**, 271 (1964), und *Chem. pharmac. Bull.* [Tokyo] **13**, 1332 (1965), *C. A.* **65**, 15447h (1966).

<sup>10)</sup> *D. Satoh* und *S. Kobayashi*, *Chem. pharmac. Bull.* [Tokyo] **15**, 248 (1967), *C. A.* **67**, 91008f (1967).

Arbeiten von *Plattner et al.*<sup>11, 12)</sup> zurückgeht. Geeignete Ausgangsverbindungen erhält man durch Abbau von Spirostanolen mit Sauerstofffunktionen an den jeweils gewünschten Positionen im Ring C.

Für die Synthese von Dihydro-digacetenin-3-acetat bot sich die 12 $\beta$ -Hydroxy-Verbindung Rockogenin (**2a**) an, die wir nach *Huffman et al.*<sup>13)</sup> bei der Reduktion



<sup>11)</sup> *Pl. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meyer, Helv. chim. Acta* **29**, 942 (1946).

<sup>12)</sup> Vgl. die Übersicht von *F. Sondheimer, Chem. in Britain* **1965**, 454.

<sup>13)</sup> *J. W. Huffman, D. M. Alabran und T. W. Bethea, J. org. Chemistry* **27**, 3381 (1962).

von Hecogenin (1) mit Lithium und Propanol in flüssigem Ammoniak fast ausschließlich erhielten. Setzte man Hecogeninacetat ein, entstand durch teilweise Verseifung ein Gemisch. Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol lieferte zwar die  $12\beta$ -Hydroxy-Verbindung, aber im Gemisch mit ihrem  $12\alpha$ -Epimeren<sup>14)</sup> und weiteren zusätzlichen Verseifungsprodukten. Die entstandenen Substanzen ließen sich chromatographisch trennen, aber das gewünschte Rockogenin-3-acetat war nur mühsam und in begrenzten Ausbeuten zu gewinnen<sup>9)</sup>.

Der Abbau der Spirostanolseitenkette des Rockogenin- $3\beta,12\beta$ -diacetats (2b) nach Marker in der Variante von Wall et al.<sup>15)</sup> führte zum  $\Delta^{16}$ -En-20-on 3a<sup>9)</sup>, das wie üblich mit *N*-Brom-succinimid<sup>9,10,16)</sup> in der Allylstellung an C-15 bromiert wurde. Mit KJ in Aceton<sup>17)</sup> ließ sich daraus bei Raumtemperatur<sup>10,18)</sup> HBr zum bekannten<sup>9)</sup>  $\Delta^{14,16}$ -Dien-20-on 6 eliminieren. Die chromatographische Abtrennung vom nicht umgesetzten Enon 3a lieferte 6 in relativ geringen Ausbeuten; von ähnlichen Schwierigkeiten bei analogen Verbindungen berichteten erst kürzlich Bach et al.<sup>19)</sup>. Das bei der Epoxidierung von 6 mit Phthalmonopersäure in Chloroform<sup>9)</sup> entstandene Reaktionsprodukt entsprach in seinen Eigenschaften dem von Mitsuhashi und Nomura<sup>9)</sup> beschriebenen  $\Delta^{16}$ -En-20-on-14.15-epoxid 5\*). Daneben fand man ein schwer abzutrennendes Nebenprodukt, das leicht mit 5 zusammen kristallisierte.

Es besaß nach dem Massenspektrum das Mol.-Gewicht 446 – das entspricht einer Zunahme von 32 Masseneinheiten gegenüber dem Ausgangsprodukt 6 – und nach dem IR-Spektrum keine Enon-Gruppierung mehr. Möglicherweise handelte es sich hierbei um ein 14.15;16.17-Diepoxid, womit die NMR-Spektren und die massenspektrometr. Fragmentierung zu deuten wären. Dies zeigte sich besonders beim Vergleich mit einem Diepoxid ohne 12-Acetoxy-Gruppe, das aus dem entsprechenden Enon-epoxid mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in alkalischem Medium dargestellt worden war<sup>18)</sup>.

Bei der Öffnung des Epoxids 5 mit katalytischen Mengen  $\text{HClO}_4$  in Dioxan/Wasser<sup>18,20)</sup> traten durch eine gleichzeitige Verseifung der  $12\beta$ -Acetoxy-Gruppe wiederum mehrere unerwünschte Verbindungen auf.

Anscheinend wird die Entacetylierung unter dem Einfluß der räumlich eng benachbarten 20-Ketogruppe begünstigt. Auf diese Nachbargruppenwirkung läßt sich wohl auch die erschwerte Acetylierung der freien  $12\beta$ -Hydroxygruppe zurückführen, die beim  $\Delta^{16}$ -En-20-on

\*) Das gereinigte Epoxid 5 wandelte sich bei längerem Lagern zum Teil in eine isomere Verbindung vom Schmp.  $134^\circ$  (aus Aceton/Wasser) um, bei der es sich möglicherweise um das entsprechende  $\Delta^{16}$ -En-15.20-diketon handelte.

14) R. Tschesche und E. Schwinum, Chem. Ber. **100**, 464 (1967).

15) M. E. Wall, H. E. Kenney und E. S. Rothmann, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5665 (1955).

16) L. Horner und E. H. Winkelmann in W. Foerst (Herausg.), Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Bd. III, S. 98, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961.

17) A. J. Solo und B. Singh, J. org. Chemistry **30**, 1658 (1965).

18) D. Lenoir, Dissertat., Univ. Bonn 1967.

19) G. Bach, J. Capitaine und Ch. R. Engel, Canad. J. Chem. **46**, 733 (1968).

20) H. Ishii, T. Tojyo und D. Satoh, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **10**, 645 (1962), C. A. **58**, 5759 (1963).

**3b** im Gegensatz zu den im Ring D gesättigten 12 $\beta$ -Hydroxy-Verbindungen (Desacetyl-derivate von **8**, **10** und **11**<sup>21</sup>) schon früher festgestellt worden ist<sup>21</sup>) und zur Isolierung von **3b** nach dem *Marker*-Abbau führte.

Bei der chromatographischen Auftrennung der Hydrolyseprodukte wurde neben dem benötigten 14.15 $\alpha$ -Dihydroxy-3 $\beta$ .12 $\beta$ -diacetoxy- $\Delta^{16-5\alpha}$ .14 $\beta$ -pregnenon-(20) (**4a**) dessen Desacetyl-derivat **4b**<sup>7)</sup> isoliert. Die Struktur von **4a** läßt sich aus seinen spektroskopischen Daten ermitteln: Das NMR-Spektrum zeigt die Anwesenheit zweier Acetoxygruppen (Singulets für 3 H bei  $\tau$  8.00 und 8.02) und der Acetylseitenkette (Singulett bei  $\tau$  7.73) an. Man erkennt die Öffnung des Epoxidringes am Verschwinden des Signals bei  $\tau$  6.23 (15 $\alpha$ -H am Oxiranring in **5**), am Auftreten eines Dubletts ( $J = 3$  Hz) bei  $\tau$  5.52 für das 15 $\beta$ -H in **4a** und durch die Verschiebung des Dubletts ( $J = 3$  Hz) für das benachbarte Proton an C-16 von  $\tau$  3.04 in **5** nach 3.25 in **4a**. Auch die Signale der angulären Methylgruppen und der Methylgruppe CH<sub>3</sub>-21 erleiden beim Übergang vom Epoxid **5** zum Endiol **4a** Verschiebungen, die auch bei an C-12 unsubstituierten Verbindungen gefunden werden<sup>18)</sup>. Beim Behandeln der Probe mit D<sub>2</sub>O verringert sich das breite Signal  $\tau$  6.3 um den Wert von 2 Protonen, wodurch die Anwesenheit von 2 OH-Gruppen in **4a** festgestellt ist. Die IR-Spektren lassen diese Hydroxylgruppen durch eine Bande bei 3595/cm (in verdünnter Lösung bei 3612/cm) erkennen und außerdem den Verbleib der Enon-Gruppierung durch Banden bei 1675 und 1605/cm (UV-Maximum bei 230 m $\mu$ , log  $\epsilon = 3.8$ ). Das Molekulargewicht von **4a** ergibt sich aus dem intensiven Molekül-Ion im Massenspektrum bei  $m/e$  448. Bemerkenswert ist die starke Veränderung des CD-Spektrums, die auch bei an C-12 unsubstituierten Verbindungen zu beobachten ist<sup>18)</sup>; ein analoges Ergebnis wurde von *Mitsuhashi* und Mitarb.<sup>7)</sup> aus ORD-Messungen erhalten.

Nach zahlreichen aus der Literatur bekannten Untersuchungen führt die Epoxidierung von  $\Delta^{14,16}$ -Pregnadien- und  $\Delta^{14,16}$ -Ätiadiensäure-Verbindungen stets zu 14 $\beta$ .15 $\beta$ -Epoxiden<sup>11,12)</sup>. Die hydrolytische Öffnung der gebildeten  $\Delta^{16}$ -En-epoxide erfolgt offensichtlich ohne Ausnahme *trans*-diaxial unter Bildung von 14 $\beta$ .15 $\alpha$ -Diolen<sup>22,23)</sup>. Damit ist die  $\beta$ -Konfiguration der 14-OH-Gruppe im Endiol **4a** und in den daraus abgeleiteten Verbindungen festgelegt.

Bei der katalytischen Hydrierung des Endiol-diacetats **4a** beobachteten wir sowohl mit 10proz. Pd/C als auch mit 10proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> die Bildung zweier gesättigter Produkte, eines unpolaren (ca. 15%) und eines polaren (ca. 85%), die sich chromatographisch und auch durch Kristallisation trennen ließen. Wir nehmen an, daß es sich dabei um die an C-17 epimeren Verbindungen **9** und **7** handelt.

Die NMR-Spektren der beiden Verbindungen unterscheiden sich signifikant in der Lage der Signale für die Methylgruppe CH<sub>3</sub>-18: Das zugehörige Singulett erscheint bei der unpolaren Verbindung **9** wie bei analogen 20-Keto-steroiden mit 17 $\alpha$ -H-Konfiguration bei höherem Feld (hier + 0.4 ppm) als bei dem 17 $\beta$ -H-Epimeren

<sup>21)</sup> *H. Mitsuhashi, K. Shibata und N. Uehara*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **14**, 301 (1966), C. A. **65**, 2328 b (1966).

<sup>22)</sup> *H. Mitsuhashi und M. Fukuoka*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **14**, 809 (1965), C. A. **65**, 20181 h (1966).

<sup>23)</sup> Regel von *Fürst* und *Plattner*, zitiert nach *R. E. Parker und N. S. Isaacs*, Chem. Reviews **59**, 781 (1959), dort S. 793.

72.3, 18.24.25). Zusätzlich findet man eine diamagnetische Verschiebung des Signals der 12 $\beta$ -Acetoxygruppe um 0.2 ppm bei **7** gegenüber **9**, die ebenfalls auf eine Isomerisierung an C-17 zurückgeführt werden kann.

Im IR-Spektrum war in verdünnter Lösung nur beim unpolaren Produkt **9** eine intramolekulare Wasserstoffbrücke durch eine breite Bande um 3450 neben einer scharfen bei 3627/cm erkennbar; das polarere **7** zeigte dagegen bei 3619/cm nur eine scharfe Bande für freies Hydroxyl. Die Banden für die freie tertiäre 14 $\beta$ -OH-Gruppe und die sekundäre 15 $\alpha$ -OH-Gruppe fallen zusammen.

Die Zuordnung der Konfiguration ergab sich auch aus dem Circular dichroismus: Das einem  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang der 20-Ketogruppe zuzuordnende Maximum um 290 m $\mu$ <sup>26)</sup> besaß bei **9** einen Cotton-Effekt von  $\Delta\epsilon = +2.22$ , bei **7** hingegen von  $-2.57$ . Diese Änderung von etwa  $-4.8$  Einheiten fällt in den Bereich der bei 17-epimeren 20-Keto-pregnanen auftretenden Differenz von  $-3$  bis  $-6$  Einheiten<sup>2, 27)</sup>.

Auch die Massenspektren bestätigten die getroffene Zuordnung. Beide Produkte zeigten neben den mit geringer Intensität bei  $m/e$  450 auftretenden Molekül-Ionen gleichartige Fragmentierung, aber mit stark unterschiedlicher Häufigkeitsverteilung. Bei  $m/e$  406 finden sich Bruchstück-Ionen, die aus der bei ähnlichen 15-Hydroxy-Verbindungen beobachteten Abspaltung der C-Atome 15 und 16 mit ihren Substituenten hervorgehen. Diese Fragmentierung tritt nun allerdings bei 17-epimeren Diastereomeren mit beträchtlichen Intensitätsdifferenzen auf, wie *Fehlhaber* et al. feststellten<sup>29)</sup>. Die Verbindung **9** lieferte das Ion der Masse 406 in weit stärkerem Maße als die Substanz **7**. Diese wies andererseits dominierende peaks bei  $m/e$  350, 290 und 230 auf, die im Massenspektrum von **9** kaum zu finden waren; das Fragment-Ion der Masse 350 entsteht durch eine Abspaltung der C-Atome 15–21 und geht durch nachfolgenden Verlust von Essigsäure in die Ionen  $m/e$  290 und 230 über. Dieses Bild der massenspektrometrischen Fragmentierung ist für 17-epimere 14 $\beta$ .15-Dihydroxy-20-ketosteroide als charakteristisch bekannt<sup>29)</sup>.

Die Hydrierung des Endiols **4a** war also nicht spezifisch von der Vorderseite ( $\beta$ -Seite) des Moleküls erfolgt, sondern hatte zum Teil auch durch rückwärtigen Angriff zur thermodynamisch instabileren<sup>30)</sup> 17 $\alpha$ -H-Verbindung geführt. In dem nicht streng analogen Fall der

24) Nach *N. S. Bhacca* und *D. H. Williams*, *Application of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry*, S. 24, Holden-Day, San Francisco, London, Amsterdam 1964, liegt das Signal der Methylgruppe CH<sub>3</sub>-18 bei 14 $\beta$ -Steroiden mit 17 $\beta$ -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe um 0.23 ppm zu höherem Feld verschoben als bei den 17 $\alpha$ -Epimeren.

25) *R. Tschesche*, *M. Baumgarth* und *P. Welzel*, *Tetrahedron* [London] **23**, 249 (1967), fanden bei 3 $\beta$ .11 $\alpha$ .12 $\beta$ -Trihydroxy-5 $\alpha$ .14 $\beta$ .17 $\alpha$ -H-pregnanon-(20) das Signal für CH<sub>3</sub>-18 bei  $\tau$  9.05, beim 17 $\beta$ -H-Isomeren dagegen bei  $\tau$  8.84.

26) Zu Größe und Vorzeichen des Cotton-Effektes von 20-Keto-steroiden vgl. *P. Crabbé*, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, S. 134–143, Holden-Day, San Francisco, London, Amsterdam 1965, sowie l. c.<sup>9)</sup>

27) *G. Snatzke* et al.<sup>28)</sup> fanden für 3 $\beta$ .15 $\alpha$ -Dihydroxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20) bei 294 m $\mu$  einen Cotton-Effekt von  $\Delta\epsilon_{\max} = +2.65$ , für das 17 $\beta$ -H-Isomere bei 291 m $\mu$  von  $\Delta\epsilon_{\max} = -2.29$ .

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

29) *H.-W. Fehlhaber*, *D. Lenoir* und *R. Tschesche* in *Advances in Mass Spectrometry*, Vol. 4, S. 183, The Institute of Petroleum, London 1968.

30) *A. Lardon*, *Helv. chim. Acta* **32**, 1517 (1949).

Hydrierung von 14 $\beta$ .15 $\beta$ -Epoxy- $\Delta^{16}$ -ätiensäureestern und 14 $\beta$ .15 $\beta$ -Epoxy- $\Delta^{16}$ -pregnenon-(20)-Verbindungen beobachteten schon *Plattner* et al. die Bildung von 14 $\beta$ -OH.17 $\alpha$ -H-Derivaten in stark von den weiteren Substituenten abhängiger Menge <sup>11,12,31)</sup>.

Aus Anhydrodigitoxigenin, einem 14 $\beta$ -Hydroxysteroid mit **4a** analoger Lage der Doppelbindung, erhielten *Satoh* und *Ishii*<sup>32)</sup> ebenfalls in geringer Menge die 17 $\alpha$ -H-Verbindung Digitoxigenin neben dem 17 $\beta$ -H-Isomeren.

Das Diol **9** ließ sich glatt nach *Jones*<sup>33)</sup> zum 14 $\beta$ -Hydroxy-15-keton **10**, das Diol **7** ebenso glatt zum 17-Isomeren **8** oxydieren. Durch Behandlung mit Alkali und anschließende milde Acetylierung lieferte **8** ein Gleichgewichtsgemisch von **8** mit **10**, aus dem das Hydroxy-diketon **10** mit der bei vielen natürlich vorkommenden Digitanolen <sup>7,8,10)</sup> üblichen 17 $\alpha$ -H-Konfiguration chromatographisch isoliert werden konnte. Daneben wurde in geringem Ausmaß die Bildung eines nicht identifizierten Nebenprodukts beobachtet, dessen NMR-Spektrum eine Verschiebung sämtlicher Methylsignale gegenüber **8** aufwies.

Die Spektren der beiden 17-Epimeren **10** und **8** zeigen wiederum charakteristische, auf den Konfigurationsgegensatz zurückzuführende Unterschiede: Verbindung **10** besitzt bei 289 m $\mu$  einen positiven Cotton-Effekt ( $\Delta\epsilon_{\max} = +1.86$ ), das Isomere **8** einen stark negativen ( $\Delta\epsilon_{\max} = -3.11$ ) bei 293 m $\mu$ . Im NMR-Spektrum von **8** erscheint das Signal der 12 $\beta$ -Acetoxygruppe bei  $\tau$  8.10 gegenüber  $\tau$  7.88 im Spektrum von **10**; auch das Signal der Seitenkette ist um einen kleinen, in dieser Größenordnung bei analogen Verbindungen ebenfalls beobachteten Betrag <sup>2,18,25)</sup> (hier 0.03 ppm) zu höherem Feld verschoben. Vor allem aber unterscheiden sich ähnlich wie bei **7** und **9** die Lagen der Signale für die Methylgruppe CH<sub>3</sub>-18 wie zu erwarten <sup>2,3,18,24,25)</sup> (hier 0.4 ppm). Das IR-Spektrum von **8** zeigt in verdünnter Lösung die scharfe Bande einer freien OH-Gruppe ( $\nu_{\max} = 3595/\text{cm}$ ), das von **10** hingegen nur eine breite Bande (um 3350/cm) für eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem 14 $\beta$ -OH und der Ketogruppe an C-20. Die Massenspektren lassen jeweils schwache Molekül-Ionen bei *m/e* 448 und wiederum starke Intensitätsunterschiede charakteristischer Fragment-Ionen erkennen: Das 17 $\alpha$ -H-Isomere **10** erleidet wesentlich intensiver den Verlust von CO aus dem Molekül-Ion (*m/e* 420 und, durch nachfolgende Abspaltung von Essigsäure und der Seitenkette entstehend, *m/e* 360 und 317), ähnlich wie bei an C-12 nicht substituierten Beispielen <sup>29)</sup>. Dagegen tritt der für 14-Hydroxy-15-keto-steroides typische Verlust von 98 Masseneinheiten beim 17 $\beta$ -H-Isomeren **8** stärker in Erscheinung <sup>2,29)</sup>.

Die aus dem 14 $\beta$ .15 $\alpha$ -Diol **9** durch Oxydation und aus dem 14 $\beta$ -Hydroxy-15.20-diketon **8** durch Isomerisierung dargestellten Substanzen (**10**) stimmten untereinander überein. Sie waren nach chromatographischem Verhalten, nach Misch-Schmp., NMR- und IR-Spektrum (in KBr) identisch mit dem durch Acetylierung von natür-

<sup>31)</sup> *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser* und *E. Angliker*, *Helv. chim. Acta* **30**, 395 (1947).

<sup>32)</sup> *D. Satoh* und *H. Ishii*, *J. pharmac. Soc. Japan* [*Yakugakuzasshi*] **80**, 1143 (1960), *C. A.* **55**, 610 (1961).

<sup>33)</sup> *K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones* und *B. C. L. Weedon*, *J. chem. Soc.* [London] **1946**, 39.

lichem Dihydro-digacetigenin<sup>2)</sup> erhaltenen Dihydro-digacetigenin-3-acetat. Die Schmelzpunkte der Verbindungen lagen stets zwischen 173 und 179°, während *Shopee* und Mitarbb.<sup>3)</sup> 229° angeben<sup>34)</sup>.

Dihydro-digacetigenin-3-acetat wurde auch durch katalytische Hydrierung und anschließende Acetylierung des natürlichen Geningemisches<sup>2)</sup> dargestellt. Alkalische Isomerisierung mit nachfolgender Acetylierung führte überwiegend zum 17-Iso-dihydro-digacetigenin-3-acetat, das wiederum mit dem Syntheseprodukt **8** nach chromatographischem und spektroskopischem Verhalten identisch war.

Bei den synthetisch gewonnenen 14 $\beta$ -OH.17 $\alpha$ H-20-Ketopregnanen **9** und **10** hatte sich eine starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung feststellen lassen. Wir ordnen sie ebenso wie im Digacetigenin (**11**)<sup>2)</sup> im Gegensatz zu *Shopee* und Mitarbb.<sup>3)</sup> einer Brückenbindung zwischen der 14 $\beta$ -OH-Gruppe und der 20-Keto-Gruppe zu, da bei den 17 $\beta$ -H-Verbindungen **7**, **8** und beim Iso-digacetigenin-3-acetat<sup>2)</sup> keine entsprechende IR-Bande auftritt und andererseits an C-12 unsubstituierte analoge Pregnanderivate<sup>2, 18)</sup> sehr ähnliche Verschiebungen der OH-Frequenzen im IR-Spektrum zeigen. Außerdem war schon früher<sup>2)</sup> nach Acetylierung der 14 $\beta$ -OH-Gruppe im Digacetigenin (**11**) eine deutliche Verschiebung der IR-Bande der 20-Keto-Gruppe um 10/cm zu kürzeren Wellenlängen beobachtet worden. Die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung vom tertiären 14 $\beta$ -OH zur 12-Acetoxygruppe, wofür eine Bootform des Ringes C notwendig wäre<sup>3)</sup>, erscheint nach diesen Befunden weniger naheliegend<sup>36)</sup>.

Aufgrund der Identität seiner Derivate mit den synthetischen Verbindungen **8** und **10** ist damit der Strukturvorschlag **11** eines 3 $\beta$ .14-Dihydroxy-12 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -14 $\beta$ .17 $\alpha$ H-pregnen-15,20 für das Digacetigenin bewiesen.

Wir danken Herrn Dr. *H.-W. Fehlhaber* für die Diskussion der Massenspektren, Herrn Dozent Dr. *G. Snatzke* für wertvolle Hinweise, Herrn Dr. *P. Welzel* für entscheidende Anregungen und experimentelle Unterstützung, den Damen Frau *U. Lander*, Fräulein *G. Gerusel*, *L. Penzien* und *L. Winterfeld* und den Herren *E. Kirmayr*, *H. Lander* und *H. Rindermann* für die Aufnahme der Spektren. Dem Landesamt für Forschung, Düsseldorf, sind wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Stiftung Volkswagenwerk für die zur Verfügung gestellten Geräte zu Dank verpflichtet.

<sup>34)</sup> Für das zuerst durch katalytische Hydrierung von Digacetigenin-3-acetat dargestellte Dihydro-digacetigenin-3-acetat wurde ein Schmp. von 174–176° gefunden<sup>35)</sup>. Das Massenspektrum einer Probe dieses Produktes zeigte im Gegensatz zu der von *Shopee* und Mitarbb.<sup>3)</sup> geäußerten Vermutung nur eine geringe Verunreinigung durch ungesättigtes Ausgangsmaterial. Der Misch-Schmp. mit dem synthetischen Produkt **10** betrug 177 bis 180°. Die Substanzen zeigten keine Tendenz zum Erstarren bei höherem Erhitzen und fast unveränderte Schmelzpunkte nach dem Kristallisieren aus der Schmelze.

<sup>35)</sup> *R. Tschesche, W. Hammerschmidt* und *G. Snatzke*, Liebigs Ann. Chem. **642**, 119 (1961).

<sup>36)</sup> Die gefundenen OH-Frequenzen passen auch gut zu den Werten, die bei analog gebauten Ätiansäure-estern und beim Digipurpurogenin-II-diacetat festgestellt wurden<sup>37)</sup>.

<sup>37)</sup> Vgl. *R. Tschesche, G. Brüggemann* und *G. Snatzke*, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 473, und dort zitierte Literatur.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroskop-Heiztisch nach Weygand, die optischen Drehungen mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 141 bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die UV-Spektren am Cary 14 (in Methanol) und der Circular dichroismus (= CD) mit dem Dichrograph II von Roussel-Joun (in Dioxan, mit Küvetten von 2 bis 0.1 cm) aufgenommen. Zur Messung der NMR-Spektren diente ein Varian A-60, teilweise unter Benutzung des Speichergerätes TADC-1024 (in  $\text{CDCl}_3$  mit TMS als internem Standard). Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit dem Massenspektrometer CH 4 (M. A. T.) bei einer Elektronenenergie von 70 eV; die Substanzen wurden über eine Vakuumschleuse direkt in die Ionenquelle eingeführt und dort bei einer Temperatur von ca. 70° verdampft.

Die Mikroanalysen wurden vom Mikroanalytischen Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn, angefertigt.

Die analytische Dünnschichtchromatographie (= DC) wurde vorgenommen, wie früher beschrieben<sup>38)</sup>. Die Anfärbung erfolgte durch Besprühen mit Chlorsulfonsäure/Eisessig (3 : 1) und anschließendes Erhitzen auf 120°.

Zur präparativen Schichtchromatographie diente Kieselgel PF<sub>254+366</sub> (E. Merck AG) und zur Säulenchromatographie — meist ungesiebtes — Kieselgel der Fa. Gebr. Hermann, Köln.

Die Angabe „Wie üblich aufgearbeitet“ bedeutet ohne Zusatz, daß die Reaktionsansätze in Wasser gegossen und mit Chloroform erschöpfend extrahiert wurden; je nach Reaktionsmedium wurde die organische Phase mit 2proz. wäßr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung oder 0.1 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und Wasser neutral gewaschen, über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. Vak. bei 40–50° zur Trockne eingedampft.

*Reduktion von Hecogeninacetat zu Rockogenin-3-acetat mit  $\text{NaBH}_4$* : 40 g Hecogenin-3-acetat wurden in 1.2 l Methanol unter gutem Rühren portionsweise mit 65 g  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Dabei erhitzte sich die Lösung bis zum schwachen Sieden. Nach 6 Stdn. wurde mit 2 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  neutralisiert und der Ansatz i. Vak. so weit wie möglich eingeeengt, der Rückstand mit 2 l Chloroform in 6 Portionen extrahiert und das Reaktionsprodukt wie üblich aufgearbeitet. Der farblose schaumige Eindampfrückstand (ca. 46 g) bestand nach DC (Chloroform/Methanol 25 : 1) neben Ausgangsmaterial aus vier Hauptprodukten. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/1% Methanol ließ sich die gewünschte Verbindung nur im Gemisch mit Ausgangsprodukt abtrennen, mit Methylenchlorid/Chloroform (1 : 1) erhielt man auch reines Rockogenin-3-acetat (insg. 3.7 g).

*Reduktion von Hecogenin (1) zu Rockogenin (2a) mit Lithium/Propanol in  $\text{NH}_3$* <sup>39)</sup>

1. 20 g Hecogeninacetat wurden in 150 ccm Methanol mit 6 g festem KOH 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die erhaltene Suspension ließ man über Nacht stehen und neutralisierte dann mit verd. Schwefelsäure (1 : 4). Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand mit Chloroform aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. DC (Chloroform/Methanol 15 : 1) zeigte die Bildung einer polaren Verbindung (1). Das erhaltene Rohprodukt (22 g) wurde in 63 ccm Dioxan und 90 ccm trockenem Propanol aufgeschlämmt und in 1.5 l flüss.  $\text{NH}_3$  eingerührt. 5.5 g Lithiumdraht wurden in kleinen Portionen zugegeben, danach an der Kolbenwand haftende Substanz zweimal mit wenig kaltem Methanol abgespült und jeweils noch 0.5 g Lithiumdraht zugesetzt. Nach 3 Stdn. wurde die Kühlung entfernt und das Ammoniak langsam abdestilliert; zum Rückstand wurden 300 ccm Wasser zugefügt und die

<sup>38)</sup> R. Tschesche, W. Freytag und G. Snaatzke, Chem. Ber. **92**, 3053 (1959).

<sup>39)</sup> Experimentelle Durchführung nach F. Sondheimer, O. Mancera, G. Rosenkranz und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1282 (1953).



NMR-Spektren in CDCl<sub>3</sub> (τ-Werte)

Verbindung	CH <sub>3</sub> -18	CH <sub>3</sub> -19	CH <sub>3</sub> -21	3β-OAc	12β-OAc	12α-H	15-H	16-H	17-H	weitere Signale
Hecogenin (1)	8.97	9.12	—	—	—	—	—	—	—	—
Hecogeninacetat	8.97	9.09	—	—	—	—	—	—	—	—
Rockogenin-3β-acetat	9.25	9.16	—	8.01	—	6.7 (q, 6 u. 11 Hz)	—	—	—	—
Rockogenin-3β-12β-diacetat (2b)	9.17	9.17	7.81	8.01	7.99	5.47 (q, 5 u. 11 Hz)	—	3.40 (q, 2 u. 3 Hz)	—	—
3β,12β-Diacetoxyl-Δ <sup>10,5α</sup> -pregnenon-(20) (3a)	8.99	9.15	7.81	8.02	7.92	5.00 (q, 6 u. 11 Hz)	—	3.07 (t, 2,5 Hz)	—	4.27 (OH)
12β-Hydroxy-3β-acetoxyl-Δ <sup>10,5α</sup> -pregnenon-(20) (3b)	9.15	9.15	7.65	8.00	—	6.37 (q, 5 u. 10 Hz)	—	—	—	—
3β,12β-Diacetoxyl-Δ <sup>14,16</sup> -5α-pregnanienon-(20) (6)	8.73	9.06	7.74	8.00	7.92	5.72 (q, 7 u. 10 Hz)	3.93 (t, 3 Hz)	2.77 (d, 2,5 Hz)	—	—
3β,12β-Diacetoxyl-14,15β-epoxy-Δ <sup>16,5α</sup> -14β-pregnenon-(20) (5)	8.58	9.14	7.82	8.00	8.00	—	6.23	3.04	—	—
14,15α-Dihydroxy-3β,12β-diacetoxyl-Δ <sup>16,5α</sup> -14β-pregnenon-(20) (4a)	8.75	9.20	7.73	8.02	8.00	um 4.9	5.52 (d, 3 Hz)	3.25 (d, 3 Hz)	—	um 6.3 (2 OH)
12β,14,15α-Trihydroxy-3β-acetoxyl-Δ <sup>16,5α</sup> -14β-pregnenon-(20) (4b)	8.75	9.23	7.76	8.02	—	um 6.4	5.55	3.25	—	—
14,15α-Dihydroxy-3β,12β-diacetoxyl-5α,14β,17αH-pregnanon-(20) (9)	9.05	9.22	7.80	8.01	7.90	4.65 (q, 4 u. 11 Hz,	5.75 (d, 6 Hz)	—	6.85 (q, 6,5 u. 9,5 Hz)	um 7.3 (2 OH)
5α,14β,17αH-pregnanon-(20) (7)	8.65	9.23	7.77	8.02	8.10	4.95 (q, 4,5 u. 11 Hz)	5.95 (q, 3 u. 6 Hz)	—	—	—
14-Hydroxy-3β,12β-diacetoxyl-5α,14β,17βH-pregnanon-(15,20) (8)	8.55	9.22	7.72	8.02	8.10	5.7 (q, 4 u. 11 Hz)	—	—	—	—
14-Hydroxy-3β,12β-diacetoxyl-5α,14β,17αH-pregnanon-(15,20) (10)	8.95	9.20	7.67	8.00	7.88	5.6 (q, 5 u. 11 Hz)	—	—	6.85 (q, 4,5 u. 9 Hz)	—
Digacitigenin-3-acetat (2)	8.91	9.00	7.64	7.98	7.85	5.6 (q, 5 u. 11 Hz)	—	—	—	4.55 (Vinylprotonen)

Mischung mit verd. Schwefelsäure (1 : 5) neutralisiert, dann extrahierte man mit Chloroform und arbeitete wie üblich auf. Der rohe Eindampfrückstand (22.5 g) bestand nach DC (Chloroform/Methanol 30 : 1) aus der Ausgangsverbindung und dem polareren Hauptprodukt *Rockogenin* (**2a**).

2. Bei zwei Versuchen zur Reduktion von Hecogeninacetat zu Rockogenin-3-acetat unter obigen Bedingungen trat neben der Reduktion weitgehende Entacetylierung ein, wodurch eine Vielzahl von Produkten entstand. Die Reduktion verlief nicht vollständig. Durch Kristallisation aus Methanol wurden aus 5 (15) g *Hecogeninacetat* 3.3 (9) g *Rockogenin* (**2a**) gewonnen.

*Acetylierung des Reduktionsproduktes*: 14.7 g des Rohproduktes wurden mit 50 ccm Pyridin und 30 ccm *Acetanhydrid* acetyliert (20 Stdn. bei 50° und 14 Stdn. bei Raumtemperatur). Der nach üblicher Aufarbeitung erhaltene farblose Sirup kristallisierte bei Behandlung mit Aceton. Nach DC (Cyclohexan/Essigester 5 : 1) handelte es sich um mit wenig Hecogeninacetat verunreinigtes *Rockogenin-3 $\beta$ .12 $\beta$ -diacetat* (**2b**), wie der Vergleich des NMR-Spektrums (in CCl<sub>4</sub>) mit dem einer authent. Probe<sup>14)</sup> zeigte. Schmp. 204–208° (Lit.<sup>40)</sup>: 200–207.5°, für Epirockogenin-3.12-diacetat 153–157.5°).

*Abbau von Rockogenin-3.12-diacetat* (**2b**) zu *3 $\beta$ .12 $\beta$ -Diacetoxy- $\Delta$ <sup>16</sup>.5 $\alpha$ -pregnenon-(20)* (**3a**): 18 g **2b** wurden in 150 ccm *Acetanhydrid* mit 7.3 g festem Pyridin-hydrochlorid (dargestellt durch Destillation von Pyridin mit konz. Salzsäure<sup>41)</sup>) 5.45 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann dem *Marker*-Abbau in der Variante von Wall et al.<sup>15)</sup> unterworfen. Das rohe Reaktionsprodukt (20.5 g honigfarbener Sirup) wurde in 160 ccm Pyridin und 50 ccm *Acetanhydrid* 17 Stdn. bei Raumtemperatur und 1 Stde. bei 60° acetyliert. Die übliche Aufarbeitung und gutes Trocknen über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> lieferten 17 g Rohprodukt, das nach DC (Benzol/Aceton 6 : 1) neben Ausgangsmaterial ein polareres Haupt- und zwei Nebenprodukte enthielt. Chromatographie an 800 g Kieselgel mit Benzol und steigenden Mengen Aceton brachte

a) 3.9 g Ausgangsverbindung.

b) 9 g des Abbauproduktes **3a**, das aus Wasser mit wenig Äthanol in großen regelmäßigen Kristallen vom Schmp. 135–139° (Lit.<sup>14)</sup>: 134–143°) anfiel. Das IR-Spektrum in KBr stimmt mit dem einer authent. Probe<sup>14)</sup> überein.

NMR s. Tabelle.

Massenspektrum: *m/e* 416 (M), 373 (M – COCH<sub>3</sub>), 356 (base peak, M – AcOH), 341, 331, 313 und 296.

c) 0.8 g eines nur wenig polareren Nebenproduktes **3b**, das aus Aceton kristallisierte. Schmp. 172°.

NMR: s. Tabelle.

Die Acetylierung der **3a** und **3b** enthaltenden Mischfraktionen sowie der Mutterlaugen und der Hauptmenge von **3b** gelang selbst unter härteren Bedingungen nicht vollständig<sup>21)</sup>.

Bei Behandlung mit 50 ccm Pyridin und 30 ccm *Acetanhydrid* 40 Stdn. bei 100° wurde die Lösung braun-schwarz. Chromatographie des nach üblicher Aufarbeitung erhaltenen Rückstandes lieferte weitere 3.8 g von **3a**.

*3 $\beta$ .12 $\beta$ -Diacetoxy- $\Delta$ <sup>14</sup>.16-5 $\alpha$ -pregnadienon-(20)* (**6**): 3 g *Enon 3a* wurden in 100 ccm trockenem Tetrachlorkohlenstoff mit 2 g feinzerkleinertem *N-Brom-succinimid* (aus Wasser umkristallisiert<sup>16)</sup> und über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> scharf getrocknet) und wenig  $\alpha$ . $\alpha'$ -Azo-[isobuttersäure-nitril] in N<sub>2</sub>-Atmosphäre und unter Belichten mit zwei 250-W-Lampen 14 Min. unter Rückfluß

<sup>40)</sup> R. Hirschmann, C. S. Snoddy, C. F. Hiskey und N. L. Wendler, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4013 (1954).

<sup>41)</sup> T. J. Curphey, E. J. Hoffman und C. McDonald, Chem. and Ind. **1967**, 1138.

gekocht. Nach dem Erkalten wurde Succinimid abfiltriert, die organische Phase mit  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Eindampfen verblieben 6.6 g eines leicht braunen Produktes, von dem 6g mit 5g *KJ* in 65 ccm Aceton 3 Tage bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt wurden<sup>18)</sup>. Die tief braunrot verfärbte Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Chloroform ausgezogen. Die nun violette Lösung entfärbte man mit wäbr.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und arbeitete wie üblich auf. Erhalten wurden 2.7 g eines rotbraunen stark schäumenden Sirups, der nach DC (Benzol/Aceton 10 : 1) neben wenig Ausgangsmaterial vorwiegend ein etwas polareres Hauptprodukt und Spuren von Nebenprodukten enthielt. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/1% Äthanol wurden 0.8 g Mischfraktionen und 1.6 g fast reines aber rotbraun verfärbtes *Dienon 6* isoliert. Die Mischfraktionen lieferten bei präp. Schichtchromatographie auf 5 Platten (mit je 40 g Kieselgel  $\text{PF}_{254+366}$ , mit Benzol/Essigester (10 : 1) zweifach entwickelt) weitere 0.5 g **6** und 0.17 g Mischfraktionen, neben 0.1 g Enon **3a**. 1.1 g der Hauptfraktion wurden durch Säulenchromatographie an 100 g Kieselgel mit Benzol/0–5% Essigester gereinigt, wobei 0.77 g eines nur noch blaßgelben Sirups erhalten wurden, der beim Anreiben mit Petroläther Kristalle lieferte vom Schmp. 152–157°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +304° ( $c = 0.92$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) [Lit.<sup>9)</sup>: Schmp. 155–157°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +279°].

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1735, 1725 mit Schulter bei 1700 (Acetate), 1675 und 1585 ( $\Delta^{14,16}$ -Dien-20-on) und 1245–1200/cm (Acetate).

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  303 m $\mu$  ( $\log \varepsilon = 4.0$ ) [Lit.<sup>9)</sup>:  $\lambda_{\text{max}}$  305 m $\mu$  (4.29)].

CD:  $\Delta\varepsilon_{\text{max}} = -3.57$  (215 m $\mu$ ), +14.52 (296.5 m $\mu$ ), -0.56 (357 m $\mu$ ) und -0.48 (373 m $\mu$ ).

MS: *m/e* 414 (M), 372 (M -  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ ), 354 (M - AcOH) und 344 (372 - CO).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$  (414.2406) Mol.-Gew. gef. 414.2408  $\pm$  0.0008 (Massenspektrum<sup>42)</sup>)

*3\beta*.12 $\beta$ -Diacetoxy-14.15 $\beta$ -epoxy- $\Delta^{16}$ -5 $\alpha$ .14 $\beta$ -pregnenon-(20) (**5**): 2.4 g *Dienon 6* wurden in 70 ccm trockenem Chloroform nach Zusatz von 15 ccm einer ätherischen Lösung von *Phthalmonopersäure* (mit 0.124 g Persäure/ccm; d. h. 1.7fachen Überschuß) 4 Tage 16 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Der farblose Niederschlag wurde abfiltriert, mit Chloroform gewaschen und die vereinigten organischen Phasen wie üblich aufgearbeitet. Nach gutem Trocknen verblieben 2.5 g eines leicht gelben Schaums, der nach DC (Cyclohexan/Essigester (10 : 1), vierfach entwickelt) neben Ausgangsmaterial zwei polarere Hauptprodukte mit verschiedener Anfärbung zeigte. Präp. Schichtchromatographie auf 16 Platten (fünffach unter Erneuerung des Lösungsmittels entwickelt) und weitere Auftrennung der Mischfraktionen durch präp. Schichtchromatographie (Benzol/Aceton (10 : 1), zweifach entwickelt) lieferte 840 mg des fast reinen *Epoxids 5* und 150 mg eines etwas unpolaren Nebenproduktes.

a) Das nicht ganz reine Produkt **5** kristallisierte aus Petroläther, Schmp. 143–152° (Sintern bei 131°),  $[\alpha]_D^{20}$ : +65° ( $c = 0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) [Lit.<sup>9)</sup>: 147–152°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +88°].

IR: 1745, 1725 (Acetate), 1675 und 1600 ( $\Delta^{16}$ -En-20-on) und 1245–1200/cm (Acetate).

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  240 m $\mu$  ( $\log \varepsilon = 3.69$ ) [Lit.<sup>9)</sup>: 243 m $\mu$  ( $\log \varepsilon = 3.63$ )].

CD:  $\Delta\varepsilon_{\text{max}} = -1.68$  (249 m $\mu$ ), -1.79 (254 m $\mu$ ), +0.19 (280 m $\mu$ ) und +1.25 (330 m $\mu$ ).

MS: *m/e* 430 (M), 388 (base peak, M -  $\text{COCH}_2$ ), 387 (M -  $\text{COCH}_3$ ), 370 (M - AcOH) und 361.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$  (430.5) Mol.-Gew. gef. 430 (Massenspektrum)

b) Das amorphe Nebenprodukt bildete sich auch bei Anwendung eines nur 1.4fachen Überschußes<sup>9)</sup> an Persäure und lieferte folgende Spektren: IR: 1773, 1720 (Acetate, 20-Keton),

<sup>42)</sup> Durch hochauflösende Massenspektrometrie mit dem Massenspektrometer MS 9 (A. E. I.) unter den früher<sup>2)</sup> angegebenen Bedingungen bestimmt.

1445, 1360 und 1240/cm (Acetate); NMR:  $\tau$  9.19 (s, CH<sub>3</sub>-19), 8.58 (s, CH<sub>3</sub>-18), 8.05 und 8.01 (s, 3 H bzw. 6 H, Acetate und Seitenkette), 6.3 (s, 1 H), 6.05 (s, 1 H), 4.89 (q,  $J = 4.5$  und 10 Hz, 12 $\alpha$ -H).

MS:  $m/e$  446 (M), 432, 403 (M - COCH<sub>3</sub>), 386 (M - AcOH), 361 (base peak, 403 - CH<sub>2</sub>CO).

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> (446.5) Mol.-Gew. gef. 446 (Massenspektrum)

14.15 $\alpha$ -Dihydroxy-3 $\beta$ .12 $\beta$ -diacetoxy- $\Delta^{16}$ -5 $\alpha$ .14 $\beta$ -pregnenon-(20) (**4a**) und 12 $\beta$ .14.15 $\alpha$ -Trihydroxy-3 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{16}$ -5 $\alpha$ .14 $\beta$ -pregnenon-(20) (**4b**): 150 mg reines, amorphes Epoxid **5**, in einer Mischung von 12 ccm Dioxan und 3 ccm Wasser, wurden mit 0.1 ccm 70proz. Perchlorsäure versetzt und 18 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach Neutralisation der Mischung mit wäßr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde mit Chloroform/Methanol (1 : 1) extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Der farblose glasige Rückstand (152 mg) bestand nach DC (Chloroform/Äthanol 10 : 1) aus unverändertem unpolarem Ausgangsmaterial **5** und zwei polaren Verbindungen, sowie Spuren von mindestens vier weiteren Komponenten mit mittlerer Polarität. Nach erneutem Stehenlassen des Rohproduktes (16 Stdn. unter den gleichen Bedingungen) ließ sich chromatographisch keine wesentliche Zunahme des gewünschten **4a**, wohl eine von **4b** feststellen. Nach Wiederholung der oben beschriebenen Aufarbeitung erhielt man durch präp. Schichtchromatographie (Chloroform/Äthanol 10 : 1)

a) 103 mg des Ausgangsmaterials **5**.

b) 6 mg eines Gemisches von Verbindungen mit  $R_F$ -Werten zwischen Ausgangsprodukt und unpolarem Hydrolyseprodukt.

c) 25 mg reines unpolares Hydrolyseprodukt **4a**, das aus Petroläther/Aceton in farbll. Nadeln vom Schmp. 269 - 275° kristallisierte.

$[\alpha]_D^{20}$ : +67° ( $c = 0.1$ , CHCl<sub>3</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3595, 3450 (OH; in 0.003  $m$  CCl<sub>4</sub>-Lösung bei 3612/cm), 1720 (Acetate), 1675 und 1605 ( $\Delta^{16}$ -20-Keton) und 1246 - 1205/cm (Acetate).

UV:  $\lambda_{max}$  230 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 3.8$ ).

CD:  $\Delta\epsilon_{max} = +5.16$  (242 m $\mu$ ),  $-1.28$  (333 m $\mu$ ),  $-1.38$  (343 m $\mu$ ) und  $-0.97$  (361 m $\mu$ ).

MS:  $m/e$  448 (M), 430 (M - H<sub>2</sub>O), 402, 388 (M - AcOH), 370 und 360.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (448.5) Mol.-Gew. gef. 448 (Massenspektrum)

d) 5 mg des polaren Hydrolyseproduktes **4b**.

IR: 3600 und 3450 (OH), 1720 (Acetate), 1675 und 1605 ( $\Delta^{16}$ -En-20-on) und 1245/cm (Acetat).

CD:  $\Delta\epsilon_{max} = +5.62$  (242 m $\mu$ ),  $-4.41$  (332 m $\mu$ ),  $-1.52$  (345 m $\mu$ ) und  $-1.10$  (361 m $\mu$ ).

MS:  $m/e$  406 (M), 388 (M - H<sub>2</sub>O), 360, 346 (M - AcOH), 328 und 318.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (406.5) Mol.-Gew. gef. 406 (Massenspektrum)

In zehn weiteren Hydrolyseversuchen mit Reaktionszeiten zwischen 20 und 90 Stdn. bei Temperaturen von 20 - 30° wurden ähnliche Ausbeuten an dem gewünschten unpolaren Hydrolyseprodukt **4a** festgestellt. Die Bildung unerwünschter Verbindungen erfolgte zum Teil reichlicher, vom polaren Produkt **4b** wurde meist weniger erhalten.

Acetylierung der Nebenprodukte in der üblichen Weise lieferte zum größten Teil das Ausgangsmaterial **5** zurück, wie chromatographisch festgestellt wurde.

#### Hydrierung des Hydrolyseproduktes **4a** zu **7** und **9**

1. 112 mg Endiol **4a** wurden in 3 ccm Äthanol zu 110 mg in 20 ccm Äthanol vorreduziertem Katalysator (10proz. Pd/C) gegeben und bei Raumtemperatur hydriert. Die Wasserstoff-

Aufnahme verlief zunächst sehr rasch und fiel dann stark ab. Von dem nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand kristallisierte ein Teil aus Chloroform/Petroläther (ca. 15 mg), die Mutterlauge bestand nach DC (Methylenchlorid/Aceton 10 : 1; Benzol/Aceton 3 : 1, zweifach) aus zwei Komponenten, die durch präp. Schichtchromatographie (Methylenchlorid/Aceton 10 : 1) getrennt wurden. Erhalten wurden:

a) 9 mg der unpolaren Komponente **9**, die aus Petroläther/Aceton kristallisierte. Schmp. 245–248°.

IR: 3605 und 3450 (OH; in 0.003 *m* CCl<sub>4</sub>-Lösung bei 3450 breite und bei 3627 scharfe Bande), 1735–1695 (Acetate und 20-Keton) und 1240/cm (Acetate).

NMR: s. Tab.

CD:  $\Delta\epsilon_{\max} = +1.19$  (220 m $\mu$ ) und  $+2.22$  (290 m $\mu$ ).

MS: *m/e* 450 (M), 406 (intensiv, M – 44) und 390, 350, 291 (schwach).

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub> (450.5) Ber. C 66.64 H 8.50 Gef. C 65.98 H 8.42

Mol.-Gew. gef. 450 (Massenspektrum)

b) 62 mg der polaren Komponente **7**, die aus Chloroform/Petroläther Kristalle vom Schmp. 245–250° bildete.

IR: 3605 und 3450 (OH; in 0.003 *m* CCl<sub>4</sub>-Lösung bei 3619 scharfe Bande), 1735 und 1725 bis 1700 (Acetate und 20-Keton) und 1245/cm (Acetate).

NMR: s. Tab.

CD:  $\Delta\epsilon_{\max} = +1.16$  (217 m $\mu$ ),  $-2.47$  (288 m $\mu$ ),  $-2.57$  (289 m $\mu$ ) und  $-1.95$  (300 m $\mu$ ).

MS: *m/e* 450 (M), 432 (M – H<sub>2</sub>O), 406, 390 schwach und 350 (M – 100), 291 (base peak), 290 und 230 sehr intensiv.

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub> (450.5) Ber. C 66.64 H 8.50 Gef. C 66.05 H 8.49

Mol.-Gew. gef. 450 (Massenspektrum)

2. Aus 140 mg Endiol **4a** wurden auf die gleiche Weise 23 mg **9** und 112 mg **7** gewonnen.

3. Bei der Hydrierung über 10proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> entstanden ebenfalls die oben beschriebenen Verbindungen **7** und **9**, wie chromatographisch festgestellt werden konnte.

14-Hydroxy-3 $\beta$ .12 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ .14 $\beta$ .17 $\beta$ H-pregnandion-(15.20) (**8**): 60 mg gesättigtes Diol **7** wurden innerhalb von 10 Min. in 20 ccm Aceton mit Chromsäure-Standard-Lösung nach Jones oxydiert. Die nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Substanz (64 mg) enthielt nach DC (Benzol/Aceton 3 : 1; Methylenchlorid/Aceton 10 : 1) nur sehr wenig an Verunreinigungen und kristallisierte aus Methylenchlorid/Aceton mit dem Schmp. 234–235° [Lit.<sup>3)</sup>: 235–238° (aus Äther/Hexan)].

IR: 3580 und 3450 (OH; in 0.003 *m* CCl<sub>4</sub>-Lösung scharfe Bande bei 3595), 1743–1705 (Acetate und 20-Keton) und 1240/cm (Acetat).

NMR: s. Tab.

CD:  $\Delta\epsilon_{\max} = +1.93$  (214 m $\mu$ ),  $-3.11$  (293 m $\mu$ ),  $-3.13$  (299 m $\mu$ ),  $-2.78$  (312 m $\mu$ ) und  $-2.27$  (324 m $\mu$ ).

MS: *m/e* 448 (M), 430 (M – H<sub>2</sub>O), 420, 404, 386, 360 und 317 – alle nur schwach – und 350 (M – 98), 290 und 230 intensiv.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (448.5) Ber. C 66.94 H 8.09 Gef. C 66.61 H 7.96

Mol.-Gew. gef. 448 (Massenspektrum)

14-Hydroxy-3 $\beta$ .12 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ .14 $\beta$ .17 $\alpha$ H-pregnandion-(15.20) (**10**) aus **9**: Die Oxydation von 12 mg des unpolaren *Hydrierungsproduktes* **9** in 12 ccm Aceton lieferte ein nach DC (Methylenchlorid/Aceton 10 : 1) nur schwach mit Spuren polarer Verbindungen verunreinigtes Material. Das NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte die Signale des Dihydro-digacetigenin-3-acetats und die Anwesenheit von Weichmachern (Signal bei  $\tau$  8.7). Die Chromatographie an 5 g Kieselgel mit Benzol, Benzol/4–5% Aceton erbrachte 8 mg reine Verbindung **10**, die aus Äther/Petroläther in Nadeln vom Schmp. 178–179° kristallisierte (Lit.<sup>3)</sup>: 223°, vgl. Fußnote<sup>34</sup>). Der Misch-Schmp. mit *Dihydro-digacetigenin-3-acetat*<sup>35</sup>) (Schmp. 174–176°) betrug 177–180°.

IR: 3350 (OH; in 0.003 *m* CCl<sub>4</sub>-Lösung breite Bande bei 3350/cm), 1740 (Acetate), 1710 (20-Keton) und 1230/cm (Acetate).

Das IR-Spektrum in KBr war identisch mit dem des Dihydro-digacetigenin-3-acetates.

NMR: s. Tab.

CD:  $\Delta\epsilon_{\max} = +0.42$  (220.5 m $\mu$ ),  $+1.86$  (289 m $\mu$ ) und  $-0.08$  (346.5 m $\mu$ ).

MS: *m/e* 448 (M), 420 (M – CO), 406, 360 (base peak, M – CO – AcOH), 350, 317 (intensiv, 360 – 43), 290 und 230.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (448.5) Mol.-Gew. gef. 448 (Massenspektrum)

#### Isomerisierung von **8** zu **10**

1. 85 mg *Hydroxy-diketon* **8** wurden in 40 ccm 0.25 *n* methanol. KOH in N<sub>2</sub>-Atmosphäre unter schwachem Rückfluß gekocht. Das nach Einengen bei 40° i. Vak. und Extraktion mit Chloroform/Methanol (3 : 1) in üblicher Weise erhaltene Reaktionsprodukt wurde mit 10 ccm Pyridin und 5 ccm *Acetanhydrid* acetyliert (21 Std. bei Raumtemperatur). Die DC (Methylenchlorid/Aceton 10 : 1) zeigte neben dem polareren Ausgangsprodukt **8** ein nur wenig unpolares Nebenprodukt und eine neue unpolare Verbindung (**10**) mit ähnlich weit laufenden polaren und unpolaren Begleitern. Durch präp. Schichtchromatographie wurden gewonnen:

a) 12 mg der nicht ganz reinen unpolaren Verbindung **10**.

b) 7 mg des Nebenproduktes.

NMR:  $\tau$  9.12 und 8.40 (Methylgruppen), 8.00, 7.93 und 7.80 (Acetate und Seitenkette).

c) 40 mg der Ausgangsverbindung **8**.

2. Die unpolaren Produkte mehrerer Isomerisierungsansätze wurden vereinigt (ca. 35 mg) und es konnte durch Chromatographie an 10 g Kieselgel mit Benzol, Benzol/4–5% Aceton 12 mg reines **10** isoliert werden, das aus Äther/Petroläther 6 mg Kristalle vom Schmp. 173–177° lieferte (Lit. vgl. i.c.<sup>34</sup>); der Misch-Schmp. mit *Dihydro-digacetigenin-3-acetat* (Schmp. 176–178°) betrug 173–176°. Das IR-Spektrum in KBr mit dem von **10** aus **9** war identisch.

*Dihydro-digacetigenin-3-acetat*: 16 mg *Dihydro-digacetigenin*, abgetrennt<sup>2)</sup> aus natürlichem Gemisch, wurden durch Stehenlassen (15 Std. bei Raumtemperatur) in 1 ccm Pyridin mit 0.5 ccm *Acetanhydrid* wie üblich acetyliert. Die Chromatographie des Reaktionsproduktes an 5 g Kieselgel zur Entfernung von Weichmachern und von unpolaren Verunreinigungen mit Benzol, Benzol/2, 4 und 6% Aceton führte zu 15 mg reinem *Dihydro-digacetigenin-3-acetat* (**10**), das aus Äther/Petroläther in Nadeln vom Schmp. 176–178° kristallisierte.

#### *Iso-dihydro-digacetigenin-3-acetat*

1. 100 mg natürliches *Digacetigenin*<sup>2)</sup> wurden in 25 ccm Äthanol über 140 mg 10proz. Pd/C 22 Std. hydriert. Das nach Abfiltrieren des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt bestand nach DC (auf Kieselgel G mit 5% Silber-

nitrat<sup>2)</sup> mit Chloroform/Isopropylalkohol 20 : 1, zweifach entwickelt) aus Dihydro-digacetigenin, wie der Vergleich mit der natürlichen Verbindung zeigte, und einem unpolaren Nebenprodukt. Präp. Schichtchromatographie (Chloroform/Isopropylalkohol 20 : 1, zweifach entwickelt) ergab :

a) 31 mg des Nebenproduktes.

b) 61 mg Hauptprodukt *Dihydro-digacetigenin*, nach DC und NMR-Spektrum mit der früher beschriebenen Verbindung<sup>2)</sup> identisch.

2. 53 mg Dihydro-digacetigenin wurden in 20 ccm 0.25 *n* methanol. *KOH* und 2 ccm Wasser 14 Stdn. bei Raumtemperatur in N<sub>2</sub>-Atmosphäre stehengelassen. Das Rohprodukt der üblichen Aufarbeitung wurde in 2 ccm Pyridin mit 1 ccm *Acetanhydrid* wie üblich acetyliert (20 Stdn. bei Raumtemperatur). Der Eindampfrückstand (50 mg) bestand nach DC (Methylenchlorid/Aceton 10 : 1) aus einer unpolaren Nebenkomponente mit dem *R<sub>F</sub>*-Wert und der Anfärbung des Acetats des Ausgangsproduktes und einem polaren Hauptprodukt (*R<sub>F</sub>*-Wert und Anfärbung wie **8**), sowie Spuren zweier weiterer Substanzen. Präp. Schichtchromatographie (Methylenchlorid/Aceton 10 : 1) lieferte :

a) 5 mg *Dihydro-digacetigenin-3-acetat*.

b) 34 mg polares Hauptprodukt *Iso-dihydro-digacetigenin-3-acetat*, das aus Methylenchlorid mit 10% Aceton/Petroläther Kristalle vom Schmp. 219–223° bildete. Nach Umkristallisieren stieg der Schmp. auf 223–228° [Lit.<sup>3)</sup>: 235–238° (aus Chloroform)].  $[\alpha]_D^{20}$ : –90° (*c* = 0.3, Chloroform). Misch-Schmp. mit **8** 219–233°.

IR (KBr): Das Spektrum war identisch mit dem des synthet. Produktes **8**.

[478/68]