

DIGITANOLGLYKOSIDE—XIV¹

PARTIALSYNTHESE VON DESACYLKONDURANGOGENIN A²

R. TSCHESCHE, M. BAUMGARTH und P. WELZEL

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received in Germany 26 May 1966)

Zusammenfassung—Aus Hecogeninacetat und aus 11 α -Hydroxyprogesteron wurden 3 β ,11 α ,12 β ,14-Tetrahydroxy-5 α ,14 β -pregnan-20-on und sein 17-Epimeres synthetisiert, die mit Desacylkondurangogenin A bzw. 17 β H-Desacylkondurangogenin A identisch sind.

Die Eigenschaften einiger 11,12-disubstituierter Pregnanderivative werden diskutiert.

Abstract—3 β ,11 α ,12 β ,14-Tetrahydroxy-5 α ,14 β -pregnan-20-one and its 17-epimer were prepared from hecogenin acetate and from 11 α -hydroxyprogesterone; they are identical with desacylkondurangogenin A and 17 β H-desacylkondurangogenin A, respectively.

The properties of some 11,12-disubstituted pregnane derivatives are discussed.

TSCHESCHE *et al.*³ leiteten für Kondurangogenin A, das Aglykon eines aus *Marsdenia cundurango* Rchb. f. isolierten Esterglykosids, die Struktur eines 3 β , 11 α , 12 β , 14-Tetrahydroxy-5 α , 14 β -pregnan-20-ons ab, das in 11, 12-Stellung Zimtsäure und Essigsäure gebunden enthält. Die Verteilung der Säuren auf die beiden OH-Gruppen konnte bisher nicht festgelegt werden. Bei der Verseifung des Diesters entstand Desacylkondurangogenin A (XVI), daneben durch Umlagerung sein 17-Epimeres XVII.

Die *trans*-diäquatoriale Konfiguration der Diol-Gruppierung war nur durch Vergleich der chemischen Eigenschaften mit denen anderer Steroide, die Konfiguration an C-5 sowie die Orientierung der OH-Gruppe an C-3 ausschliesslich aus den Kernresonanzspektren abgeleitet worden. Es sollte daher ein eindeutiger Strukturbeweis durch Verknüpfung von Desacylkondurangogenin A (XVI) mit Steroiden von gesicherter Struktur geführt werden.

Als Ausgangsverbindung wählten wir Hecogeninacetat, aus dem nach Elks und Mitarbb.⁴ über das 11 α , 23S-Dibromid⁵ das Bromketol I und aus diesem durch Entfernung des Broms aus der Seitenkette mit Zink in Eisessig das entsprechende bromfreie Ketol hergestellt wurde. Reduktion mit Natrium in Butanol und anschliessende Acetylierung lieferten, wie beschrieben⁶, das 3 β , 11 α , 12 β -Triacetoxy-spirostan II und die durch reduktive Eliminierung der 12 β -OH-Gruppe entstandene Diacetoxyverbindung III.

Da bekannt ist, dass sich aus 23-Bromspirostanolen das Brom reduktiv mit Natrium in Alkoholen entfernen lässt⁷, wurde die Hauptmenge des Bromketols I

¹ XIII. Mitteilung: R. Tschesche, P. Welzel u. H.-W. Fehlhaber, *Tetrahedron* 21, 1797 (1965).

² Auszug aus der Dissertation M. Baumgarth, Bonn (1966).

³ R. Tschesche, P. Welzel u. G. Snatzke, *Tetrahedron* 21, 1777 (1965).

⁴ J. Elks, G. H. Phillipps, T. Walker u. L. J. Wyman, *J. Chem. Soc.* 4330 (1956).

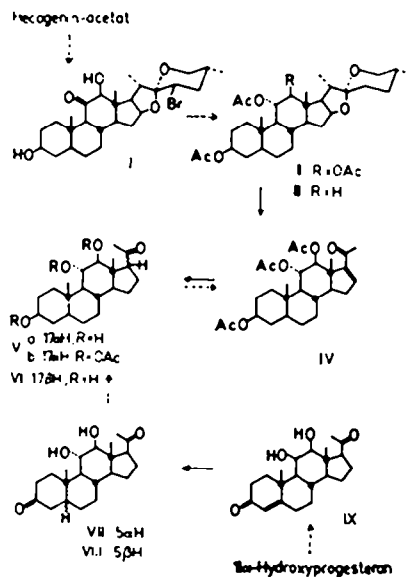
⁵ Die äquatoriale Stellung des 23-Bromatoms ist kürzlich festgelegt worden; vgl. J. P. Kutney, W. Cretney, G. R. Pettit u. J. C. Knight, *Tetrahedron* 20, 1999 (1964); R. K. Callow, V. H. T. James, O. Kennard, J. E. Page, P. N. Paton u. L. R. di Sanseverino, *J. Chem. Soc.* 288 (1966).

⁶ N. L. Wendler, R. F. Hirschmann, H. L. Slates u. R. W. Walker, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 1632 (1955).

direkt reduziert und der Umweg über das Ketol vermieden. Nach anschliessender energischer Acetylierung und Chromatographie wurden wie aus dem bromfreien Ketol das Dioldiacetat III und das Trioltriacetat II erhalten.

Das Ausmass der unerwünschten Eliminierungsreaktion bei der Reduktion ist stark vom verwendeten Alkohol abhängig: Bei n-Butanol betrug des Verhältnis von II zu III ca. 3:1, bei n-Propanol ca. 4:1 und bei Äthanol ca. 10:1, wobei im letzten Fall allerdings noch Ausgangsprodukt nachweisbar war.

3 β , 11 α , 12 β -Triacetoxy-5 α , 25R-spirostan (II) besitzt an den C-Atomen 3,5,11 und 12 bereits die räumlichen Anordnungen, wie sie auch für das Desacylkondurangenin A (XVI) vorgeschlagen wurden.³ Insbesondere ist die 11 α , 12 β -Konfiguration der veresterten OH-Gruppen durch die eingehenden Untersuchungen in den Glaxo-Laboratorien^{4,8} gesichert.



Marker-Abbau von II in der Variante von Wall *et al.*⁹ und anschliessende milde Acetylierung führten zu einem Gemisch, das nach dem UV-Spektrum 56% an α,β -ungesättigtem Keton enthielt. Hiervon konnten durch Säulenchromatographie ca. $\frac{1}{3}$ als Triacetat IV gewonnen werden; die polareren Fraktionen enthielten partiell verestertes Enon.

Nach den bisher vorliegenden Befunden ist die diäquatoriale 11 $\alpha,12\beta$ -Diol-Gruppierung bei manchen C₂₁-Steroiden nur schwer peracetylierbar. Sowohl in dem entsprechend substituierten Progesteronderivat IX¹⁰ als auch in den Drevogeninen D und P^{11,12} liess sich jeweils eine der beiden

⁷ vgl. R. E. Marker, D. L. Turner, A. C. Shabica u. P. R. Ulshafer, *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 1032 (1941); J. W. Cornforth u. J. M. Osbond, Engl. Pat. Nr. 759596 (1956), *Chem. Abstr.* **51**, 9721 (1957).

⁸ J. H. Chapman, J. Elks, G. H. Phillipps u. L. J. Wyman, *J. Chem. Soc.* 4344 (1956).

⁹ M. E. Wall, H. E. Kenney u. E. S. Rothman, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 5665 (1955).

¹⁰ E. J. Becker, R. M. Palmere, A. J. Cohen u. P. A. Diassi, *J. Org. Chem.* **30**, 2169 (1965).

¹¹ H. H. Sauer, Ek. Weiss u. T. Reichstein, *Helv. Chem. Acta* **48**, 857 (1965).

¹² Auch die Drevogenine besitzen die 11 $\alpha,12\beta$ -Diolgruppierung, wie uns Herr Prof. T. Reichstein kürzlich mitteilte; wir danken auch hier bestens für die Übermittlung dieses bisher unpublizierten Ergebnisses.

OH-Gruppen unter milden Bedingungen nicht acetylieren, und auch die Verbindung Va lieferte erst bei energischer Behandlung das Triacetat Vb (siehe unten). Dagegen wurden Dihydrodrovogenin D¹¹ und Dihydrodesacylkondurangogenin A (bei dem in 3-Stellung noch ein 2,6-Didesoxyzucker gebunden ist)⁹ bei milder Acetylierung in guter Ausbeute vollständig verestert, und auch das 3 β ,11 α -12 β -Triacetoxy- Δ^4 -5 α -pregnen-20-on (IV) erhielten wir durch Umsetzung bei Zimmertemperatur.¹⁸

Das Enon-Triacetat IV besitzt in UV- und IR-Spektren die charakteristischen Banden eines α,β -ungesättigten Ketons; das NMR-Spektrum lässt Peaks für drei Acetylgruppen, das Vinylproton an C-16 bei $\tau = 3.33$ und die Protonen an C-11 und C-12 erkennen. Die zuletzt genannten Signale zeigen in allen dargestellten Verbindungen mit der 11 α , 12 β -Diacetoxygruppierung das gleiche Bild (Tabelle 1), so dass an diesen Positionen eine Isomerisierung während des weiteren Syntheseweges ausgeschlossen werden kann. Die Grösse der 11,12-Kopplung (8.5–10 Hz) entspricht dem für vicinale, diaxiale Protonen in Cyclohexanringen beobachteten Wert von 8–14 Hz¹⁴ (vgl. auch den Wert von 8.5–9 Hz bei den entsprechenden Progesteron-Derivaten¹⁰).

Kürzlich wurde aus den Squibb-Laboratorien über die Synthese der vier 11,12-dihydroxylierten Progesterone berichtet.¹⁰ Damit ergab sich für das Zwischenprodukt IV ein weiterer Syntheseweg: 11 α -Hydroxyprogesteron wurde in 9 α -Brom-11-ketoprogesteron übergeführt¹⁵ und daraus nach Becker *et al.*¹⁰ 11 α , 12 β -Dihydroxyprogesteron (IX) hergestellt. Hydrierung der Δ^4 -Doppelbindung lieferte das A/B-*trans*-(VII) und das A/B-*cis*-Produkt VIII etwa im Verhältnis 1:1. Die Konfiguration an C-5 liess sich durch den Circular dichroismus bestimmen: Die 5 α -Pregnanverbindung VII besitzt einen stärker positiven Cottoneseffekt (295 m μ , $\Delta\epsilon = +1.83$) als die 5 β H-Verbindung VIII (295 m μ , $\Delta\epsilon = +0.77$). Der Unterschied in den $\Delta\epsilon_{\max}$ -Werten entspricht dem von 11 α -Hydroxy-5 α -pregnan-3,20-dion¹⁶ (293 m μ , $\Delta\epsilon = +3.87$) und 11 α -Hydroxy-5 β -pregnan-3,20-dion¹⁶ (293 m μ , $\Delta\epsilon = +2.78$).¹⁷ Aus dem 5 α -Pregnanderivat VII wurde durch Reduktion der Ketogruppe an C-3 mit Natriumborhydrid in Pyridin¹⁸ 3 β , 11 α , 12 β -Trihydroxy-5 α -pregnan-20-on (Va) gewonnen¹⁹, das unter energischen Bedingungen in sein Triacetat Vb übergeführt wurde, das auch durch Hydrierung von IV erhältlich war. Die Δ^4 -Doppelbindung wurde, allerdings nur mit 16% Ausbeute, durch Bromierung von Vb an C-17 und anschliessende Dehydrobromierung eingeführt.²¹

¹⁸ vgl. auch die schwierige Acetylierbarkeit von 11 α ,12 β -Dihydroxyspirostanen, die allerdings statistisch verläuft^{6,9}.

¹⁴ N. S. Bhacca u. D. H. Williams, *Application of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry* S. 50 f. Holden-Day, San Francisco, London, Amsterdam (1964).

¹⁵ J. Fried, J. E. Herz, E. F. Sabo, A. Borman, F. M. Singer u. P. Numerof, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 1068 (1955).

¹⁶ hergestellt nach O. Mancera, H. J. Ringold, C. Djerassi, G. Rosenkranz u. F. Sondheimer, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 1286 (1953).

¹⁷ Wir werden die Ergebnisse der CD-Messungen unserer Verbindungen an anderer Stelle ausführlich diskutieren.

¹⁸ A. H. Soloway, A. S. Deutsch u. T. F. Gallagher, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 2356 (1953).

¹⁹ Die Reaktion verlief wenig selektiv. Bereits nach kurzer Zeit war im Dünnschichtchromatogramm eine polarere Substanz (vermutlich vollständig reduziertes Va) nachzuweisen, was im Widerspruch zu Literaturangaben¹⁰ und eigenen orientierenden Versuchen unter analogen Bedingungen mit 11 α -Hydroxy-5 α -pregnan-3,20-dion und 3 β ,12 β -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on steht.

²⁰ Zusammengefasst in: C. Djerassi, *Steroid Reactions* S. 139 f. Holden-Day, San Francisco (1963).

²¹ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser u. E. Angliker, *Helv. Chim. Acta* **30**, 385 u. 395 (1947).

TABELLE 1. NMR-SPEKTREN DER 3 β ,11 α ,12 β -TRIACETOXY-20-KETOPREGNAN-DERIVATE (τ -WERTE)

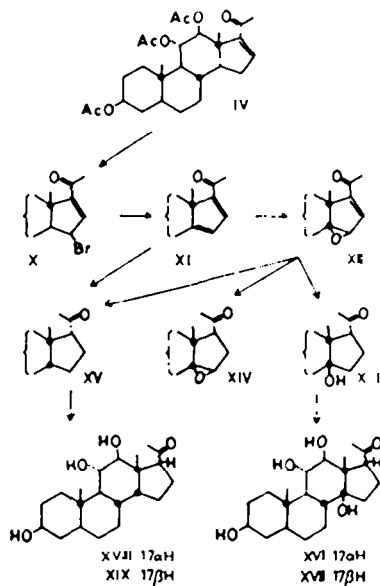
Verbindung	CH ₃ -18	CH ₂ -19	CH ₂ -21	OAc ^a	11 β -H ^b	12 α -H (Dublett)	weitere Signale
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy- $\Delta^{14,15}$ -5 α -pregnen-20-on (IV)	9.00*	8.93*	7.80	7.92; 8.00 8.06	4.68 (8.5 u. 9.0 Hz)	5.01 (8.5 Hz)	3.33 (H-16)
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-5 α -pregnan-20-on (Vb)	9.03*	9.06*	7.98	7.98; 8.03 8.07	4.75 (8.5 u. 8.5 Hz)	5.16 (8.5 Hz)	
15 β -Brom-3 β ,11 α ,12 β -triacet- oxy- $\Delta^{14,15}$ -5 α -pregnen-20-on (X)	8.58	8.94	7.75	7.94; 8.00 8.08	4.65 (8.5 u. 9.0 Hz)	5.15 (8.5 Hz)	3.32 (Dubl. 2.5 Hz) H-16; 5.16 (Quar- tett 2.5 u. 5.8 Hz); H-15
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy- $\Delta^{14,15}$ - 5 α -pregnadien-20-on (XI)	8.66	8.93	7.75	7.95; 8.00 8.07	4.53 (9.5 u. 9.0 Hz)	5.76 (9.5 Hz)	2.71 (Dubl. 2.0 Hz); H-16; 3.83 (Dubl. 2.0 Hz); H-15
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-14,15 β - epoxy- $\Delta^{14,15}$ -5 α ,14 β -pregnen-20-on (XII)	8.53	9.00	7.80	7.99; 8.02 8.04	4.76 (10.0 u. 10.0 Hz)	5.34 (10.0 Hz)	2.94 (Dubl. 1 Hz); H-16; 6.13 (Dubl. 1.0 Hz); H-15
14-Hydroxy-3 β ,11 α ,12 β -triacet- oxy-5 α ,14 β ,17 β H-pregnan-20-on (XIII)	8.58	9.05	7.83	7.99; 8.08 8.12	4.83 (10.0 u. 9.5 Hz)	5.24 (10.0 Hz)	
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-14,15 β - epoxy-5 α ,14 β ,17 β H-pregnan-20- on (XIV)	8.50	9.03	7.82	8.00; 8.08 8.10	4.71 (9.5 u. 10.0 Hz)	5.30 (9.5 Hz)	6.52 (H-15)
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-5 α ,14 β , 17 β H-pregnan-20-on (XV)	8.55	9.05	7.83	7.99; 8.07 8.12	4.84 (9.0 u. 9.5 Hz)	5.13 (9.0 Hz)	

* Eine Zuordnung der einzelnen Acetat-Signale ist nicht sicher möglich. * Das erwartete Quartett erscheint als nicht ganz symmetrisches Triplet; statt der Kopplungskonstanten werden Linienabstände angegeben. * Die Zuordnung dieser Methylsignale ist möglicherweise zu vertauschen.

Aus dem ungesättigten 20-Keton IV konnte das Desacylkundurangenin A (XVI) auf dem von Plattner *et al.*²¹ erarbeiteten Weg hergestellt werden. Bei der in üblicher Weise durchgeführten Allylbromierung²² des Enons IV mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff wurde das stabile 15 β -Brom-Enon X in ca. 85% Ausbeute erhalten.²³

Während die 15-Stellung des Broms durch HBr-Abspaltung zum Dienon (siehe unten) bewiesen wurde, ergab sich seine Konfiguration aus dem NMR-Spektrum, da das Signal der C-18-Methylgruppe gegenüber dem des an C-15 unsubstituierten Ausgangsproduktes um 19.5 Hz zu niedrigerer Feldstärke verschoben und die Lage der C-19- und C-21-Methylsignale fast unverändert geblieben war.²⁴ Die 15 β -Lage des Broms liess sich auch aus dem teilweise durch das Dublett des 12 α -H verdeckten Quartett des Protons an C-15 bei $\tau = 5.16$ (Aufspaltung: $J_{12,15} = 2.5$ Hz und $J_{14,15} = 5.8$ Hz) erkennen. Die 14,15-Kopplungskonstante stimmt mit dem Wert von ca. 6 Hz überein, wie er sich aus der Karplus-Gleichung abschätzen lässt, wogegen er für ein 15 β -Proton ca. 14 Hz betragen sollte.²⁵

Dehydrobromierung des Allylbromids X mit Pyridin führte in hoher Ausbeute zum gewünschten Dienon XI. Die Verbindung besitzt das für solche Dienone charakteristische UV-Maximum bei 301 m μ und zeigt im NMR-Spektrum bei $\tau = 3.83$ und $\tau = 2.71$ die Dubletts der Vinylprotonen an C-15 und C-16.



Die Epoxidierung eines $\Delta^{14,16}$ -Pregnadien-20-ons mit Monoperphthalsäure führt nach Plattner *et al.*²¹ zum 14 β , 15 β -Epoxid ohne Angriff auf die Δ^{16} -Doppelbindung. Aus XI bildeten sich mit einem Überschuss von 40% Persäure bei Raumtemperatur

²¹ L. Horner u. E. H. Winkelmann, *Angew. Chem.* **71**, 349 (1959).

²² Die hohe Ausbeute an 15 β -Bromprodukt entspricht dem Befund von Tschesche *et al.*,²⁴ wonach im Ring C unsubstituierte Δ^{14} -20-Ketopregnenverbindungen ein Gemisch der isomeren 15-Bromprodukte liefern, während aus einem entsprechenden 12-Ketoderivat ebenfalls überwiegend in stereospezifischer Reaktion das 15 β -Bromderivat erhalten wurde. Vgl. dort auch die Diskussion über die Stabilität solcher Allylbromide in Abhängigkeit von der Substitution im Ring C, die mit unserem Ergebnis in Einklang steht.

²⁴ R. Tschesche, F. Riemhofer u. G. Snatzke, *Chem. Ber.* **98**, 1188 (1965).

²⁵ vgl. hierzu die Diskussion in Lit.²⁴

²⁶ vgl. Lit.¹⁴ S. 19.

nach 3 Tagen 36%, nach 6 Tagen 75% und nach 12 Tagen 79% Enon-Epoxid XII,²⁷ das von nicht umgesetztem Dienon XI chromatographisch abgetrennt wurde. XII zeigte im NMR-Spektrum die Dubletts des Vinylprotons an C-16 bei $\tau = 2.94$ und des 15α -Protons bei $\tau = 6.13$ und im UV-Spektrum ein gegenüber dem Enon IV um 9μ bathochrom verschobenes Maximum bei 242μ .

Bei der nach Plattner *et al.*²¹ ausgeführten Hydrierung des Enon-Epoxids XII bildeten sich drei Verbindungen, die durch präparative Schichtchromatographie getrennt wurden. In der Reihenfolge abnehmender Polarität wurden erhalten:

(1) 14-Hydroxy- 3β , 11α , 12β -triacetoxy- 5α , 14β , 17β H-pregnan-20-on (XIII, ca. 20%). Die Verbindung zeigte im IR Banden für das 14β -OH (3540 cm^{-1}) und das 20-Keton (1707 cm^{-1}).

(2) 3β , 11α , 12β -Triacetoxy- 14 , 15β -epoxy- 5α , 14β , 17β H-pregnan-20-on (XIV, ca. 30%). Das Molekular-Ion m/e 490 im Massenspektrum zeigte, dass das Ausgangsprodukt nur 2 H-Atome aufgenommen hatte. Im NMR-Spektrum liess das Signal des Protons an C-15 bei $\tau = 6.52$ erkennen, dass die Oxidogruppe bei der Hydrierung nicht geöffnet worden war.

(3) 3β , 11α , 12β -Triacetoxy- 5α , 14β , 17β H-pregnan-20-on (XV, ca. 50%). Da diese Substanz auch bei der Hydrierung des Dienons XI entstand, ist eine Eliminierung des Epoxid-Sauerstoffs bewiesen. Im Massenspektrum lieferte das Ion m/e 416 (M—Essigsäure) den Peak höchster Masse.³⁰

Alle drei Verbindungen gaben einen negativen Cotton-Effekt. Auf Grund von Literaturangaben³¹ lässt sich daraus auf eine α -ständige Seitenkette schliessen. In ihren IR-Spektren wird die sonst breit erscheinende Acetatbande bei 1730 – 1740 cm^{-1} eigenartigerweise in zwei Einzelbanden aufgespalten, von denen die eine bis 1755 – 1765 cm^{-1} verschoben ist. Diese Aufspaltung scheint charakteristisch für die C/D-*cis*-Verbindungen mit α -ständiger Seitenkette zu sein; bei der Verbindung Vb mit der anderen Konfiguration an C-14 und C-17 wurde sie nicht beobachtet.

Bei der Verseifung des 14β -OH-Produkts XIII entstanden zwei Verbindungen. Sie waren in allen untersuchten physikalischen Eigenschaften mit Desacylkonduranogenin A (XVI) bzw. seinem 17-Epimeren XVII identisch. Damit ist der Strukturvorschlag von Tschesche *et al.*³ für diese Verbindungen bewiesen worden.

Das Ergebnis der Verseifung von 3β , 11α , 12β -Triacetoxy- 5α -pregnan-20-on (Vb) und von 3β , 11α , 12β -Triacetoxy- 5α , 14β , 17β H-pregnan-20-on (XV) konnte als ein unabhängiger Beweis dafür herangezogen werden, dass diese beiden Verbindungen sich nicht nur durch die Konfiguration der Seitenkette, sondern auch durch die

²⁷ Mitsuhashi *et al.*²⁸ erhielten bei der Epoxidierung von 3β , 12β -Diacetoxy- $\Delta^{14,15}$ - 5α -pregnadien-20-on nach einer Woche bei 20% Überschuss an Persäure das Enon-Epoxid in 50% Ausbeute, während ein im Ring C unsubstituiertes Dienon nach 3 Tagen praktisch quantitativ epoxidiert war.²⁹

²⁸ H. Mitsuhashi u. T. Nomura, *Chem. Pharm. Bull. Japan* 13, 1332 (1965).

²⁹ Diplomarbeit D. Lenoir, Bonn (1966).

³⁰ Das Ergebnis der Enon-Epoxid-Hydrierung ist offensichtlich ebenso stark von der Substitution im Ring C abhängig wie die Allylbromierung des Enons: Aus einem im Ring C unsubstituierten Enon-Epoxid wurden mit einem 2.5-proz. Pd/BaSO₄-Katalysator 57% 14-Hydroxyprodukt erhalten,³¹ mit einem 10-proz. Katalysator 80% und kein Eliminierungsprodukt³⁰; 3β , 12β -Diacetoxy- $14,15\beta$ -epoxy- $\Delta^{14,15}$ - 5α , 14β -pregnen-20-on lieferte in Gegenwart eines 5-proz. Katalysators fast gleiche Mengen gesättigtes Epoxid und 14-Hydroxy-, neben weniger Eliminierungsprodukt.³⁰

³¹ Zusammengefasst in: P. Crabbé, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry* S. 134–143. Holden-Day, San Francisco, London, Amsterdam (1965).

Verknüpfung der Ringe C und D unterscheiden. Während für Vb die 14 α -Pregnanstruktur aus der Darstellungsweise folgt, leitete Plattner für das Hydrierungsprodukt eines analog XV gebauten Dienons die *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D ab.²¹ Dieser Befund liess sich dadurch bestätigen, dass sowohl Vb als auch XV bei der alkalischen Verseifung jeweils zwei Desacetylprodukte lieferten und dass alle vier Verbindungen verschieden waren.²² Da unter den Reaktionsbedingungen nur eine Isomerisierung an C-17 wahrscheinlich ist, wofür auch die Circular dichrogramme sprachen,^{17,31} sollte der Unterschied zwischen den Verseifungsprodukten von Vb und XV auf der verschiedenen Konfiguration an C-14 beruhen. Auch die NMR-Spektren waren in charakteristischer Weise voneinander unterschieden und stützten diese Deutung.²⁴

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroskopheiztisch nach Weygand (Leitz) bestimmt; sie sind korrigiert. Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter Modell 141 in Chf-Lösung, wenn nicht anders angegeben.

NMR-Spektren: Varian A 60 und Varian-Zusatzgerät TAD C-1024 in CDCl₃-Lösung mit TMS als internem Standard; UV-Spektren: Cary-Spektrophotometer 14 in Me-Lösung; (angegeben in λ_{\max} (log ϵ)); IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit); Massenspektren: Atlas-Massenspektrometer CH 4 (Bedingungen siehe Lit.²). Ausführung der CH- und Br-Analysen: Analytische Abteilung unseres Instituts.

Für die analytische Dünnschichtchromatographie nach Stahl²⁴ und Tschesche *et al.*²⁵ wurde Kieselgel G (Merck) benutzt. Zur präparativen Schichtchromatographie nach Halpaap²⁷ wurden Glasplatten der Grösse 20 × 20 und 27 × 34 cm² verwendet; beschichtet mit: (a) 15 bzw. 50 g Kieselgel G (Merck), Fluoreszenz-Indikator: 3,5-Dihydroxy-pyren-8,10-disulfonsaures Na (0.1 mg/g Kieselgel)²⁸ (b) 15 bzw. 50 g Kieselgel G (Merck), Fluoreszenz-Indikator: Anthracen (0.5 mg/ml Laufmittel),²⁹ (c) 30 g Kieselgel HF₂₅₄₋₂₆₆ (Merck) auf 20 × 20 cm²-Platten. Die ausgekratzten Zonen wurden mit einem für die betreffende Verbindung geeigneten Lösungsmittel eluiert (bei Verwendung von Anthracen zuvor mit Petroläther). Das für die Säulenchromatographie verwendete Kieselgel (Firma Gebr. Herrmann, Köln) wurde durch Sieben auf einheitliche Korngrösse gebracht; verwendet wurde die Fraktion 71 μ .

Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert, der Diisopropyläther nach Pestemer³⁰ durch Destillation über SnCl₄/KOH peroxidfrei gemacht. Alle Eindampfoperationen erfolgten im Vakuum, wenn nicht anders angegeben, bei maximal 50°.

Übliche Aufarbeitung bedeutet

(a) *Allgemein.* 6 mal mit Chf ausschütteln, die vereinigten Auszüge 2mal mit dest. W waschen, über Na₂SO₄ trocknen und eindampfen.

(b) *Nach Acetylierungen.* Acetylierungsgemisch zuerst mit wenig Me, dann mit Eiswasser versetzen, nach einer Stunde 6mal mit Chf extrahieren (oder bei grösseren Ansätzen: Gemisch weitgehend bei 60° eindampfen, in Chf aufnehmen), waschen mit W, 2n H₂SO₄, 5-proz. NaHCO₃-Lösung und W, trocknen, eindampfen.

²¹ In der C/D-*trans*-Reihe wurde das 17 α H-Desacetylprodukt Va zu 75% gebildet, entsprechend früheren Beobachtungen an anderen Pregnanderivaten,²² während die C/D-*cis*-Verbindung XV ca. 70% des Desacetylprodukts mit α -ständiger Seitenkette lieferte.

²² * A. Butenandt u. L. Mamoli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **68**, 1847 (1935); A. Butenandt u. G. Fleischer, *Ibid.* **70**, 96 (1937); ² G. Snatzke, H. Pieper u. R. Tschesche, *Tetrahedron* **20**, 107 (1964).

²⁴ Die Massenspektren waren im wesentlichen nur bezüglich der Intensitäten der einzelnen Peaks verschieden.

²⁵ E. Stahl, *Chemiker-Ztg.* **82**, 875 (1958).

²⁷ R. Tschesche, W. Freytag u. G. Snatzke, *Chem. Ber.* **92**, 3053 (1959).

²⁸ H. Halpaap, *Chemie-Ing.-Techn.* **35**, 488 (1963).

²⁹ R. Tschesche, G. Biernoth u. G. Wulff, *J. Chromat.* **12**, 342 (1963).

³⁰ M. Pestemer, *Angew. Chem.* **63**, 118 (1951).

TABELLE 2. IR-ABSORPTIONEN DER 20-KETOPREGNAN-DERIVATE (ν_{\max} in cm^{-1})^{*}

Verbindung	Bereich um 3500 cm^{-1}	Bereich um 1700 cm^{-1}
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy- Δ^{16} - 5 α -pregnen-20-on (IV)	—	1745, 1730 (S), 1680, 1590
3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α - pregnan-20-on (Va)†	3600, 3390	1688
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-5 α - pregnan-20-on (Vb)	—	1740, 1710
3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α , 17 β H-pregnan-20-on (VI)†	3395, 3450	1697
15 β -Brom-3 β ,11 α ,12 β -triace- toxy- Δ^{16} -5 α -pregnen-20-on (X)	—	1740, 1730 (S), 1684
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy- $\Delta^{16,16}$ - 5 α -pregnadien-20-on (XI)	—	1743, 1735 (S), 1660, 1600
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-14,15 β - epoxy- Δ^{16} -5 α ,14 β -pregnen- 20-on (XII)	—	1745, 1735 (S), 1677, 1590
14-Hydroxy-3 β ,11 α ,12 β -tri- acetoxy-5 α ,14 β ,17 β H- pregnan-20-on (XIII)	3540	1755 (S), 1730 1707
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-14,15 β - epoxy-5 α ,14 β ,17 β H- pregnan-20-on (XIV)	—	1765, 1735, 1710
3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-5 α ,14 β , 17 β H-pregnan-20-on (XV)	—	1760, 1730, 1705
3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α ,14 β - pregnan-20-on (XVIII)	3600, 3400	1698
3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α ,14 β , 17 β H-pregnan-20-on (XIX)†	3600, 3370	1690

* Alle Messungen in Te, ausser bei den mit † versehenen Substanzen, die in Chf gemessen wurden; S bedeutet Schulter.

Folgende Abkürzungen werden verwendet:

Ac₂O = Acetanhydrid, AcOH = Eisessig, Äth = Äthanol, An = Aceton, Bzl = Benzol, Bu = n-Butanol, tBu = tert. Butanol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, Di = Diisopropyläther, Ee = Essigsäureäthylester, Md = Methylenchlorid, Me = Methanol, PÄ = Petroläther (Sdp. 40–60°), Pr = n-Propanol, Py = Pyridin, Te = Tetrachlorkohlenstoff, W = Wasser.

Reduktion von 23S-Brom-3 β ,12 β -dihydroxy-5 α ,25R-spirostan-11-on (I)

(a) Mit Na und n-Butanol. I (3 g) wurde in 300 ml Bu unter Rückfluss gekocht. Dann fügte man ohne weitere Heizung in Portionen 30 g frisch geschnittenes Na hinzu. Nach Beendigung der heftigen Reaktion und Zusatz von ca. 100 ml Me zur Zersetzung des restlichen Na wurde aufgekocht. Anschliessend destillierte man unter gelegentlichem Zusatz von W den grössten Teil der Alkohole ab, verdünnte mit W auf 300 ml und arbeitete wie üblich auf (gewaschen wurde auch mit 2n H₂SO₄). Das Reduktionsgemisch wurde 10 Stdn. mit 25 ml Acetylierungsgemisch (Py-Ac₂O = 3:2) unter Rückfluss gekocht und danach wie üblich aufgearbeitet. Der erhaltene braune Schaum (3.18 g) wurde an 90 g SiO₂ chromatographiert. Elutionsmittel: Bzl-Chf = 19:1, Fraktionsvolumen 250 ml. Fraktion 5–7: 160 mg III; Fraktion 8–15: 512 mg III + II (ca. 1:1); Fraktion 16–29: 754 mg II; Fraktion 30–41: 236 mg II + polarere Substanzen.

(b) Mit Na und Äthanol. I (0.5 g) wurde in 50 ml Äth mit 5 g Na, wie oben beschrieben, reduziert und acetyliert. Das Acetat-Gemisch trennte man durch präparative Schichtchromatographie auf

zwei $20 \times 20 \text{ cm}^2$ -Platten (Methode a) durch dreimaliges Entwickeln im System Bzl-Ee \rightarrow 10:1. Mit steigendem R_f -Wert wurden eluiert: 342 mg II; 39 mg (chromatographisch mit dem Acetat von I identisch); 31 mg III.

(c) Mit Na und *n*-Propanol. Reduktion von I (10 g) mit 80 g Na in 1 l Pr in der beschriebenen Weise. 17 derartiger Reduktionsansätze ergaben 110 g Reduktionsgemisch, das mit 500 ml Py und 400 ml Ac_2O durch 10stündiges Refluxieren acetyliert wurde. Nach weitgehendem Eindampfen ergab die übliche Aufarbeitung 148 g braunen Schaum, der an 3.5 kg SiO_2 chromatographiert wurde. Elutionsgemisch Bzl-Chf; Fraktionsvolumen 2 l.

Fraktion	Chf-Gehalt in %	eluierte Substanzen
1-10	0	3.2 g Vorlauf (gelbes Öl)
11-30	2	9.8 g III + unpol. Substanz
31-47	2	9.0 g III + pol. Subst. + II
48-110	4	37.0 g II + unpolare Subst.
111-140	6	13.5 g II + unpolare Subst.
141-180	8	13.1 g II + polare Substanz
181-254	10	10.1 g II + polare Substanz
255-278	15	8.9 g II + polare Substanz
279-300	50	9.1 g Nachlauf (braunes Öl)

Die Fraktionen 11-30 ergaben nach zweimaliger Kristallisation aus Me 3.1 g III. Die Fraktionen 48-278 lieferten bei Kristallisation aus Me 71.4 g II.

$3\beta,11\alpha,12\beta$ -Triacetoxy-5 α ,25R-spirostan (II). Nadeln aus Me, Schmp. 199-201° (Lit.⁴ 198-200°); $[\alpha]_D^{25}$: -57.9° ($c = 9.97$) (Lit.⁴ -58°). NMR: Signale bei $\tau = 9.12$ (Singulett, CH_2-18), 9.02 (Singulett, CH_2-19), 8.08 (Singulett, Acetat), 8.00 (Singulett, 2 Acetate), 6.60 (Multipllett, CH_2-26) 5.20 (Dublett, $12\alpha\text{-H}$, $J = 9.5 \text{ Hz}$), 4.75 (Tripllett, $11\beta\text{-H}$, Linienabstände 8.5 und 9.5 Hz). ($\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_8$ (574.7) Ber: C, 68.96; H, 8.77. Gef: C, 68.92; H, 8.87% *m/e* 574).

$3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy-5 α ,25R-spirostan (III). Stäbchen aus Me, Schmp. 173-175° (Lit.⁴ 173-175°); $[\alpha]_D^{25}$: -84° ($c = 1.11$). NMR: Signale bei $\tau = 9.19$ (Singulett, CH_2-18), 9.06 (Singulett, CH_2-19), 8.04 und 8.00 (Singuletts, Acetate), 6.59 (Multipllett, CH_2-26). ($\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_8$ (516.7) Ber: C, 72.06; H, 9.36. Gef: C, 72.20; H, 9.37%).

$3\beta,11\alpha,12\beta$ -Triacetoxy- Δ^{14} -5 α -pregnen-20-on (IV)

(a) Aus $3\beta,11\alpha,12\beta$ -Triacetoxy-5 α ,25R-spirostan (II). II (30 g) wurde in 150 ml Ac_2O mit 7.26 g Pyridin-Hydrochlorid 5 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Zu der etwas abgekühlten Lösung setzte man vorsichtig in Portionen 27 ml W hinzu. Dann wurde die Mischung mit 300 ml AcOH und 7.5 g Na-Acetat versetzt und auf 15° abgekühlt. Unter Rühren wurden 12 g CrO_3 in 105 ml 35-proz. AcOH innerhalb 15 Min. zugegropft. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur und Zusatz von 2 Volumina W wurde wie üblich aufgearbeitet. Den gelben Sirup löste man in 600 ml tBu, neutralisierte mit konz. KOH and rührte die Mischung 3 Stdn. bei 30° unter N_2 kräftig mit 30 g KOH in 36 ml W. Nach Verdünnen mit W wurde wie üblich aufgearbeitet (gewaschen auch mit 2N H_2SO_4). Das erhaltene Öl liess man mit 150 ml Py und 120 ml Ac_2O 48 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 23.5 g gelbbraunes Öl, das 56% Enon enthielt (berechnet aus der Extinktion der UV-Bande bei 233 $m\mu$). 54 g eines solchen Gemisches wurden an 1300 g Kieselgel getrennt. Elutionsgemisch Bzl-Chf; Fraktionsvolumen 1 l. (Fraktionstabelle siehe nächste scite.)

Fraktion 54-75: $3\beta,11\alpha,12\beta$ -Triacetoxy- Δ^{14} -5 α -pregnen-20-on. Nadeln aus Cy, Schmp. 207-209°, $[\alpha]_D^{25}$: $+3.8^\circ$ ($c = 1.25$). UV: 233 $m\mu$ (3.93); IR und NMR: siehe Tabellen. ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_7$ (474.6) Ber: C, 68.33; H, 8.07. Gef: C, 68.32; H, 8.12%). Fraktion 86-Ende lieferte nach fünftägigem Stehen in 80 ml Py und 50 ml Ac_2O bei Raumtemperatur und üblicher Aufarbeitung IV (chromatographisch nachgewiesen).

(b) Aus $3\beta,11\alpha,12\beta$ -Triacetoxy-5 α -pregnen-20-on (Vb). Die Lösung von Vb (100 mg) in 2 ml AcOH wurde nach Zusatz von einem Tropfen 48-proz. HBr-Lös. und einem Körnchen wasserfreiem AlCl_3 mit 37 mg Brom in 0.2 ml AcOH (= 1.1 Mol Br_2 /Mol Vb) versetzt. Nach 30 Min. Stehen bei Raumtemperatur und Zusatz von W wurde wie üblich aufgearbeitet (gewaschen auch mit 5-proz. NaHCO_3 -Lös.). Das Rohprodukt wurde 20 Stdn. in 5 ml Py in einer N_2 -Atmosphäre unter

Fraktion	Chf-Gehalt in %	eluierte Substanzen
1-10	35	0.11 g Vorlauf (gelbes Öl)
11-17	40 u. 45	0.15 g unpolare Substanz
18-26	45 u. 50	0.94 g II + unpol. Substanz
27-38	50 u. 55	1.67 g II (verunreinigt)
39-43	55	0.44 g II + pol. Substanz
44-53	55 u. 60	2.77 g IV + unpol. Substanz
54-61	60 u. 75	0.93 g IV
62-75	75	13.08 g IV
76-79	75	3.00 g IV + pol. Substanz
80-85	75	0.97 g polarere Substanzen
86-Ende	100	11.70 g polarere Substanzen

Rückfluss gekocht, eingengt, in W aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Chromatographie der erhaltenen 83 mg (dunkelbraun) auf einer $20 \times 20 \text{ cm}^2$ -Platte im System Di-Ee-An = 20:1:1 (4mal entwickelt, Methode b) lieferte 16.5 mg IV.

Hydrierung von 11 α ,12 β -Dihydroxyprogesteron (IX)

Verbindung IX (80 mg) wurde in 25 ml Äth gelöst und über 60 mg Pd/C bei Raumtemperatur und Normaldruck 30 Min. hydriert. Nach Abfiltrieren und Eindampfen trennte man den Ansatz auf 2 Platten (Methode c) durch vierfaches Entwickeln im System Di-Ee-An = 25:5:4.

Unpolare Fraktion. 36 mg (Gemisch); Polare Fraktion. 23 mg 11 α ,12 β -Dihydroxy-5 α -pregnan-3,20-dion (VII), Kristalle aus Me/W, Schmp. 216–220°. $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (348.5) Gef: *m/e* 348.

Die 36 mg der unpolaren Fraktion wurden auf einer Platte (Methode c) durch dreifaches Entwickeln im System Chf-Me = 9:1 getrennt. Unpolare Fraktion: 21 mg 11 α ,12 β -Dihydroxy-5 β -pregnan-3,20-dion (VIII). Kristallisiert aus Ee/Cy, umkristallisiert aus Me/W, Schmp. 175.5–178°. $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (348.5) Gef: *m/e* 348. Polare Fraktion. 6 mg (nicht untersucht).

3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α -pregnan-20-on (Va)

Verbindung VII (6 mg) wurde in 1 ml Me gelöst und mit 0.4 ml einer Mischung von 3 ml Me, 0.1 ml 0.5 n NaOH und 2.8 ml einer 0.18 molaren Lösung von NaBH₄ in Py versetzt. Nach 3 Min. säuerte man mit 2N HCl an und arbeitete wie üblich auf. Ausbeute: 6 mg eines Gemisches, das durch zweifaches Entwickeln im System Chf-An-Me = 40:10:3 durch Schichtchromatographie (Methode c) getrennt wurde.

Unpolare Fraktion. 3 mg 3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α -pregnan-20-on (Va). Eigenschaften siehe bei der Verseifung von Vb. Polare Fraktion. 3 mg (gleicher R_f -Wert wie unter analogen Bedingungen reduziertes Va).

3 β ,11 α ,12 β -Triacetox-5 α -pregnan-20-on (Vb)

(a) Durch Hydrierung von 3 β ,11 α ,12 β -Triacetox- Δ^{14} -5 α -pregnen-20-on. (IV). IV (200 mg) wurde in 30 ml wasserfreiem Äth mit 140 mg Pd/BaSO₄-Katalysator (10-proz.) bei Raumtemperatur und Normaldruck 20 Min. hydriert. Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen ergab 197 mg Vb. Kristalle aus Me, Schmp. 171–173°, $[\alpha]_D^{25}$: +31° (c = 0.88). IR und NMR: siehe Tabellen.

(b) Durch Acetylierung von 3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α -pregnan-20-on (Va). Va (17 mg) wurde mit 1 ml Py und 0.8 ml Ac₂O 6 Stdn. unter Rückfluss gekocht, dann eingedampft. Aus dem dunkelbraunen Rückstand wurden nach Schichtchromatographie auf einer Platte (Methode c) im System Di-Ee-An = 20:1:1 (3mal entwickelt) 10 mg Vb erhalten.

15 β -Brom-3 β ,11 α ,12 β -triacetox- Δ^{14} -5 α -pregnen-20-on (X)

Verbindung IV (2 g) wurde in 60 ml wasserfreiem Te in einer N₂-Atmosphäre zum Sieden erhitzt; sodann wurden 800 mg frisch aus W umkristallisiertes, getrocknetes und fein gepulvertes N-Bromsuccinimid (Molverhältnis Enon/NBS = 1:1, 2) und eine Spur Azobisisobutyronitril zugesetzt. Unter Bestrahlen mit zwei 200 W-Glühbirnen rührte man das siedende Gemisch 12 Min. lang. Nach dem Abkühlen wurde vom Succinimid abfiltriert, und die mit W gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Reaktionslösung eingedampft.

Drei Ansätze ergaben 7.1 g farblosen Schaum, wovon 6.0 g auf 25 Platten ($27 \times 34 \text{ cm}^2$) durch dreimaliges Entwickeln im System Di-Eo-An = 25:5:4 chromatographiert wurden (Methode b). Ausbeute: 4.48 g X.

Derbe Kristalle aus Cy, Schmp. 197–202°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -149° ($c = 1.03$). UV: 237 μm (3.93); IR und NMR: siehe Tabellen. ($\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{Br}$ (553.5) Ber: C, 58.56; H, 6.74; Br, 14.43. Gef: C, 58.62; H, 6.62; Br, 14.71%).

3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy- $\Delta^{14,16}$ -5 α -pregnadien-20-on (XI)

Verbindung X (4 g) wurde in 150 ml Py in einer N_2 -Atmosphäre 5 Stdn. unter Rückfluss gekocht, die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur mit 50 ml Ac_2O stehen gelassen und anschließend weitgehend eingedampft. Die übliche Aufarbeitung ergab 3.12 g hellgelben Schaum, der chromatographisch fast einheitlich war. Eine Analysenprobe wurde aus Cy kristallisiert: Tafeln vom Schmp. 207–208°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+279^\circ$ ($c = 1.02$). UV: 301 μm (4.06); IR und NMR: siehe Tabellen. ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_7$ (472.6) Ber: C, 68.62; H, 7.68. Gef: C, 68.94; H, 7.78%).

3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-14,15 β -epoxy- Δ^{16} -5 α ,14 β -pregnen-20-on (XII)

Verbindung XI (2.8 g) in 140 ml Chf wurden mit einer ätherischen Lösung von Monoperphthalsäure, die 112 mg aktiven Sauerstoff enthielt (Molverhältnis Dienon/Persäure = 1:1.4), bei Raumtemperatur stehen gelassen. Aus der Extinktionsabnahme der UV-Bande bei 310 μm konnte die Reaktion quantitativ verfolgt werden. Es hatten sich umgesetzt: Nach 3 Tagen 36%, nach 6 Tagen 75% und nach 12 Tagen 79% des Dienons XI. Danach wurde von der an der Wandung ausgeschiedenen Phthalsäure abgesehen, die Lösung mit 2-proz. NaOH und W gewaschen, getrocknet und eingedampft: 2.73 g gelblicher Schaum, der auf 11 Platten ($27 \times 34 \text{ cm}^2$) durch dreimaliges Entwickeln im System Di-Eo-An = 20:1:1 (Methode b) chromatographiert wurde: Fraktion 1. 1.478 g XII; Fraktion 2. 0.810 g XI + XII.

Kristallisation der Fraktion 1 aus Cy ergab 1.18 g XII in Form von Blättchen; Schmp. 218–220°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+59^\circ$ ($c = 1.08$). UV: 242 μm (3.76); IR und NMR: siehe Tabellen. ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_8$ (488.6) Ber: C, 66.37; H, 7.43. Gef: C, 66.49; H, 7.44%).

Fraktion 2 enthielt nach sechstägigem Stehen mit Monoperphthalsäure 64% XII, woraus durch Chromatographie auf 4 Platten 439 mg XII rein erhalten werden konnten.

Hydrierung von 3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-14,15 β -epoxy- Δ^{16} -5 α ,14 β -pregnen-20-on (XII)

Verbindung XII (1 g) wurde in 150 ml absol. Äth mit 1 g Pd/BaSO₄-Katalysator (10% Pd) bei Raumtemperatur und Normaldruck 30 Min. hydriert. Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen der Lösung ergab 998 mg farblosen Schaum, der auf 5 Platten ($27 \times 34 \text{ cm}^2$, Methode a) im System Di-Eo-An = 20:1:1 (4mal entwickelt) getrennt wurde. In der Reihenfolge steigender R_f -Werte wurden eluiert: Verbindung XIII (178.3 mg), Verbindung XIV (258.6 mg) und Verbindung XV (402.0 mg).

14-Hydroxy-3 β ,11 α ,12 β -triacetoxy-5 α ,14 β ,17 β H-pregnan-20-on (XIII). Farbloser Schaum, der nicht kristallisiert werden konnte. IR und NMR: siehe Tabellen.

3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-14,15 β -epoxy-5 α ,14 β ,17 β H-pregnan-20-on (XIV). Aus Cy verfilzte Nadeln, Schmp. 231–233°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -17.7° ($c = 1.00$) IR und NMR: siehe Tabellen. ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_8$ (490.6) Gef: *mje* 490.) Hydrierung der Verbindung in der oben beschriebenen Weise ergab nur Ausgangsprodukt.

3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-5 α -14 β ,17 β H-pregnan-20-on (XV). Blättchen aus Cy, Schmp. 169°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -19.7° ($c = 0.96$). IR und NMR: siehe Tabellen. ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_7$ (476.6). Im Massenspektrum wurde M-Essigsäure = 416 als Parentpeak gefunden).

Die Verbindung entstand auch auf folgendem Weg: Verbindung XI (150 mg) wurde in 20 ml Äth mit 100 mg Pd/BaSO₄-Katalysator, wie oben beschrieben, hydriert. Aufarbeitung ergab 151.2 mg XV.

Verseifung von 14-Hydroxy-3 β ,11 α ,12 β -triacetoxy-5 α ,14 β ,17 β H-pregnan-20-on (XIII)

Verbindung XIII (175 mg) wurde mit 6 ml 5-proz. methanolischer KOH 5 Stdn. in einer N_2 -Atmosphäre unter Rückfluss gekocht; anschließend wurden 10 ml W zugesetzt. Übliche Aufarbeitung ergab 105 mg Neutralstoffe, die an 100 g SiO₂ im System Chf-An-Me = 40:10:3 durch Säulenchromatographie getrennt wurden; Fraktionsvolumen 6 ml. Fraktion 53–58: 13.7 mg XVI; Fraktion 59–70: 40.1 mg Mischung (überwiegend XVII); Fraktion 71–77: 13.8 mg XVII.

3 β ,11 α ,12 β ,14-Tetrahydroxy-5 α ,14 β -pregnan-20-on (XVI). Kristalle aus Cy/Ee, Schmp. 201–202°. Misch-Schmp. mit 17 α H-Desacylkondurangogenin A 199–202°. Die IR-Spektren beider Verbindungen in KBr waren identisch, R_f -Wert und Anfärbung im Dünnschichtchromatogramm gleich.

3 β ,11 α ,12 β ,14-Tetrahydroxy-5 α ,14 β ,17 β H-pregnan-20-on (XVII). Kristalle aus Cy/Ee, Schmp. 239–242°. Misch-Schmp. mit 17 β H-Desacylkondurangogenin A 238–241°. Die IR-Spektren beider Verbindungen in KBr, sowie R_f -Wert und Anfärbung im Dünnschichtchromatogramm waren identisch.

Verseifung von 3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxo-5 α ,14 β ,17 β H-pregnan-20-on (XV)

Verbindung XV (181 mg) wurde mit 4 ml 5-proz. methanol. KOH, wie oben beschrieben, verseift. Die 141 mg des erhaltenen Gemisches aus zwei Komponenten wurden auf 2 Platten (Methode c) durch dreifaches Entwickeln im System Chf–Me = 20:1 und vierfaches Entwickeln im System Chf–Me = 20:2 getrennt. *Unpolare Fraktion*. 68 mg 3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α ,14 β ,17 β H-pregnan-20-on (XIX). *Polare Fraktion*. 52 mg Gemisch, das auf einer Platte (Methode c) durch zweifaches Entwickeln im System Chf–Me = 20:2 getrennt wurde. Ausbeute: 42 mg 3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α ,14 β -pregnan-20-on (XVIII).

3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α ,14 β -pregnan-20-on (XVIII). Kristalle aus An/W, die bei 112–120° ihr Kristallwasser verloren; Schmp. 182–183°, $[\alpha]_D^{20} = +62^\circ$ ($c = 0.60$ in Me). IR: siehe Tabelle. NMR: Signale bei $\tau = 9.05$ (Singulett, CH₂-18 und CH₂-19), 7.81 (Singulett, CH₂-21). (C₂₁H₃₄O₄ + H₂O (368.5) Ber: C, 68.44; H, 9.85. Gef: C, 68.90; H, 9.90. Parentpeak m/e 332 (350-H₂O).

3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α ,14 β ,17 β H-pregnan-20-on (XIX). Kristalle aus Me/W, Schmp. 198.5–202°, $[\alpha]_D^{21} = +13.6^\circ$ ($c = 0.93$ in Me). IR: siehe Tabelle. NMR: Signale bei $\tau = 9.05$ (Singulett, CH₂-19), 8.84 (Singulett, CH₂-18), 7.76 (Singulett, CH₂-21). (C₂₁H₃₄O₄ (350.5) Ber: C, 71.96; H, 9.78. Gef: C, 72.42; H, 10.02%; m/e 350).

Verseifung von 3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxo-5 α -pregnan-20-on (Vb)

Verbindung Vb (463 mg) wurde mit 12 ml 5-proz. methanol. KOH, wie oben beschrieben, verseift. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 379 mg eines Gemisches mit zwei Hauptbestandteilen, das an 40 g SiO₂ im System Chf–Me = 20:1 durch Säulenchromatographie getrennt wurde; Fraktionsvolumen 20 ml. Fr. 9–12: 150 mg 3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α -pregnan-20-on (Va). Fr. 13–19: 56 mg 3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α ,17 β H-pregnan-20-on (VI).

3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α -pregnan-20-on (Va). Kristalle aus Me/W, Schmp. 154–155°, $[\alpha]_D^{20} = +32.6^\circ$ ($c = 1.10$ in Me). IR: siehe Tabelle. NMR: Signale bei $\tau = 9.27$ (Singulett, CH₂-18), 9.06 (Singulett, CH₂-19), 7.78 (Singulett, CH₂-21). C₂₁H₃₄O₄ (350.5) Gef: m/e 350.

3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α ,17 β H-pregnan-20-on (VI). Kristalle aus Me/W, Schmp. 216–220°, $[\alpha]_D^{21} = -63.3^\circ$ ($c = 1.00$ in Me) IR: siehe Tabelle. NMR: Signale bei $\tau = 9.11$ (Singulett, CH₂-18), 9.01 (Singulett, CH₂-19), 7.73 (Singulett, CH₂-21). C₂₁H₃₄O₄ (350.5) Gef: m/e 350.

Wir danken Herrn Priv.-Doz. Dr. G. Snatzke für wertvolle Anregungen und Diskussionen, Herrn Dr. H.-W. Fehlhaber für die Hilfe bei der Deutung der Massenspektren, Frau Fricke, Frl. Schröter, Frl. Wemme, Frl. Winterfeld, Herrn Lander und Herrn Kirmayr für die Aufnahme der Spektren bzw. Ausführung der Analysen, Frl. Schäfer und Herrn Jakobi für geschickte experimentelle Mitarbeit, der Stiftung Volkswagenwerk für das zur Verfügung gestellte Massenspektrometer CH 4, den Farbwerken Hoechst AG und der Upjohn Co. für die Überlassung von 11 α -Hydroxyprogesteron und dem Landesamt für Forschung, Düsseldorf, für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.