

ZUR LOKALISIERUNG FUNKTIONELLER GRUPPEN IN STEROIDEN MIT HILFE DER MASSENSPEKTROMETRIE – VII¹

3,11-DIHYDROXPREGNAN-20-ONE

M. ENDE und G. SPITELLER*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received in Germany 21 February 1973; Received in the UK for publication 19 March 1973)

Zusammenfassung – Der Abbau von 3,11-Dihydroxypregnan-20-onen im Massenspektrometer betrifft vorzugsweise Spaltungsreaktionen im D-Ring. Charakteristische Bruchstücke sind Ionen der Masse 43 in Verbindung mit Ionen der Massen 84 und 85. Ebenso erfolgt nach einfacher und doppelter Wasserabspaltung die Eliminierung von $\text{CH}_3\text{CO}'$ sowie der C-Atome 15–17, 20 und 21.

Gemeinsam ist ferner allen Isomeren die Bildung eines Schlüsselbruchstückes der Masse 190, das durch Spaltung von Bindungen im B-Ring gebildet wird.

Isomere mit 11 α -ständiger Hydroxylgruppe zeichnen sich durch Gegenwart von Schlüsselionen der Masse 124 aus, die bei *cis*-Verknüpfung des A/B-Ringsystems dominieren.

Die Konfiguration der 3-ständigen Hydroxylgruppe ist dagegen kaum aus den Spektren abzuleiten.

Abstract – The mass spectrometric degradation reactions of 3,11-dihydroxypregnan-20-ones concern mainly cleavage reactions in the D ring. Characteristic fragments are the ions of mass 43 combined with ions of mass 84 and 85. Equally, after single and double loss of water $\text{CH}_3\text{CO}'$ is eliminated, as well as C15–17, C20 and C21.

All spectra of 3,11-dihydroxypregnan-20-ones are characterised by a key fragment of mass 190 produced by cleavage of bonds in the B ring.

Ions with an 11 α -OH group show important ions of mass 124 which are dominating if the A/B ring system is *cis* connected. In contrast the configuration of an OH group in position 3 can hardly be deduced by the spectra.

Unsere Untersuchungen über den massenspektrometrischen Abbau von Steroiden haben das Ziel, sowohl Möglichkeiten zur Lokalisierung funktioneller Gruppen am Steroidskelett zu finden als auch zu prüfen, in welchem Ausmass Aussagen über die Konfiguration (Verknüpfung des A/B-Ringsystems, Konfiguration der Hydroxylgruppen) möglich sind.

In Fortsetzung dieser systematischen Studien^{1–5} werden hier die Spektren der isomeren 3,11-Dihydroxypregnan-20-one diskutiert.

Gemeinsame Abbaureaktionen

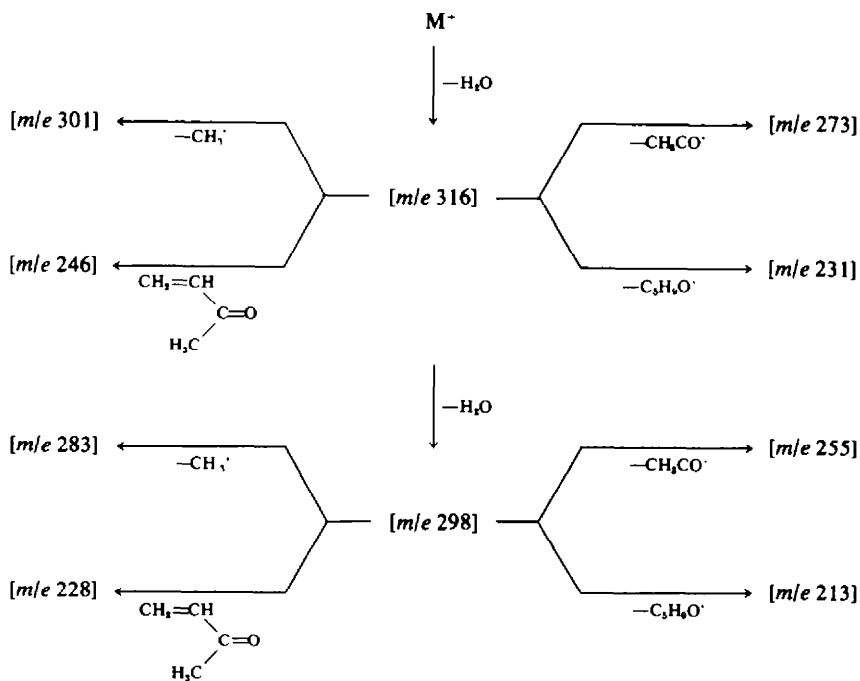
Die Spektren aller Isomeren (Abb. 1–8) zeichnen sich durch hohe Neigung zur Wasserabspaltung aus, so dass teilweise die Molekülionen nur sehr geringe Intensität zeigen. Es besteht daher bei Untersuchungen nicht ganz sauberer Proben und bei Verwendung heißer Ionenquellen die Gefahr, das Molekülion zu übersehen. Aus dem primären Wasserabspaltungsprodukt ist nochmals die Eliminierung von Wasser möglich, allerdings ist die Wahrscheinlichkeit hierzu verschieden hoch, so dass dadurch eine gewisse Unterscheidungsmöglichkeit der Isomeren gegeben ist.

Sowohl aus den primären als auch aus den sekundären Wassereliminierungsprodukten bilden

sich durch Verlust eines Methylradikals Ionen der Massen 301 bzw. 283.

Weitere Abbaureaktionen des M-18 und des M-36 Fragmentes führen einerseits unter Eliminierung von C-20 und C-21 als $\text{CH}_3\text{CO}'$ zu Bruchstücken der Massen 273 bzw. 255 und andererseits durch Abspaltung der C-Atome 15–17 sowie 20 und 21 als $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}'$ zu Bruchstücken der Massen 231 (mit geringer Intensität) bzw. 213, die das A/B/C-System enthalten. Im Zuge von Abbaureaktionen, die den D-Ring betreffen, entstehen überdies aus dem M-18 sowie dem M-36 Fragment durch Abspaltung von Methylvinylketon (C-16, 17, 20 und 21) Ionen der Massen 246 und 228. Sie erreichen allerdings teilweise nur sehr geringe Intensität (Schema 1). Diesbezüglich gleichen die Spektren jenen der zuvor beschriebenen Hydroxypregnan-¹ und Hydroxyandrostanderivate.^{2–5}

Ähnlich wie im Falle der 11-Hydroxypregnan-3,20-dione¹ und der 3-Hydroxypregnan-11,20-dione¹ zeigen die Spektren sämtlicher 3,11-Dihydroxypregnan-20-one als Hauptspaltungsstück Ionen der Masse 43, die der C-20, C-21 CH_3CO -Gruppe entsprechen. Zwar nur von geringer Intensität, aber in Verbindung mit dem Bruchstück der Masse 43 doch charakteristisch, sind die Ionen



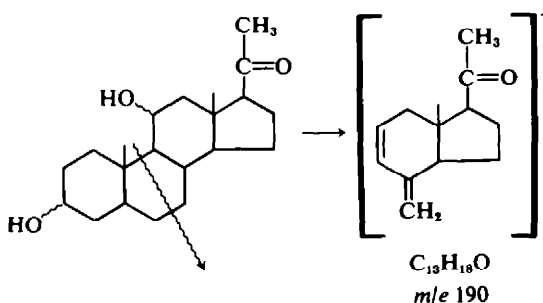
der Massen 84 und 85. Diese umfassen die Kohlenstoffatome 15–17 sowie 20 und 21 und zeigen damit, dass der D-Ring nur in Stellung 17 mit einer CH_3CO -Gruppe substituiert ist.

Die wichtigsten Abbaureaktionen betreffen also Zerfallsreaktionen im D-Ring. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass der für 20-Ketopregnane typische Verlust von Aceton⁶ hier völlig unterdrückt wird; auch aus Folgespaltungsprodukten wird nicht $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ eliminiert.

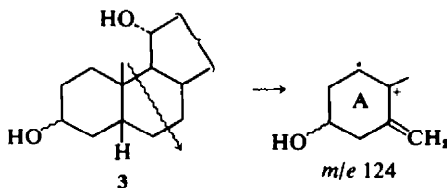
Durch Spaltungsreaktionen im B-Ring werden Bruchstücke der Masse 190 von strukturspezifischer Bedeutung gebildet. Sie umfassen die Kohlenstoffatome des C/D-Ringsystems sowie C-7.² Analoge Bruchstücke finden sich auch in den Spektren von 3,11,17-Trihydroxyandrostanderivaten,² nicht aber in jenen von 3,11-Dihydroxyandrostan-17-onen,³ so dass für die Bildung dieser Spaltungsstücke offenbar die gleichzeitige Anwesenheit einer Hydroxylgruppe in der Stellung 11 und eines Wasserstoffatoms an C-17 Voraussetzung ist. Da andererseits die Ionen der Masse 190 in den Spektren der isomeren 11-Hydroxypregnan-3,20-dione¹ fehlen, ist für diese Art der Bruchstückbildung wahrscheinlich eine zusätzliche Hydroxylgruppe in der Position 3 oder zumindest im Ring A erforderlich.

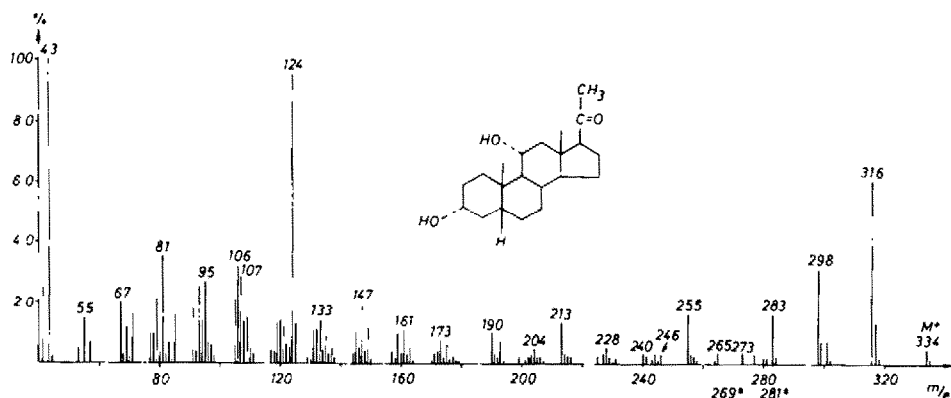
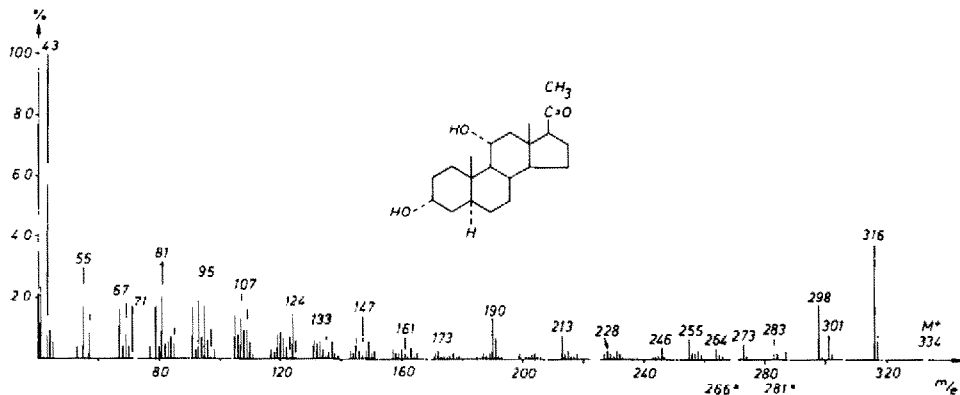
Unterscheidung der Isomeren

(a) *Isomere mit 11 α -ständiger Hydroxylgruppe.*
Das 3 α ,11 α -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-on (1) und



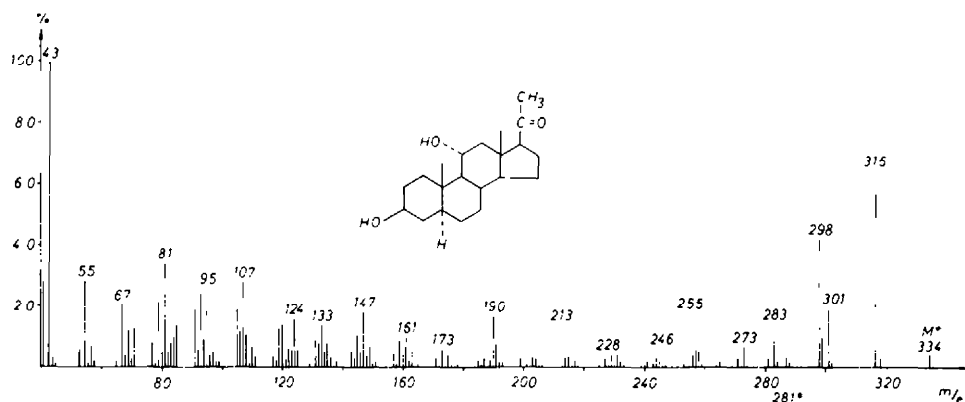
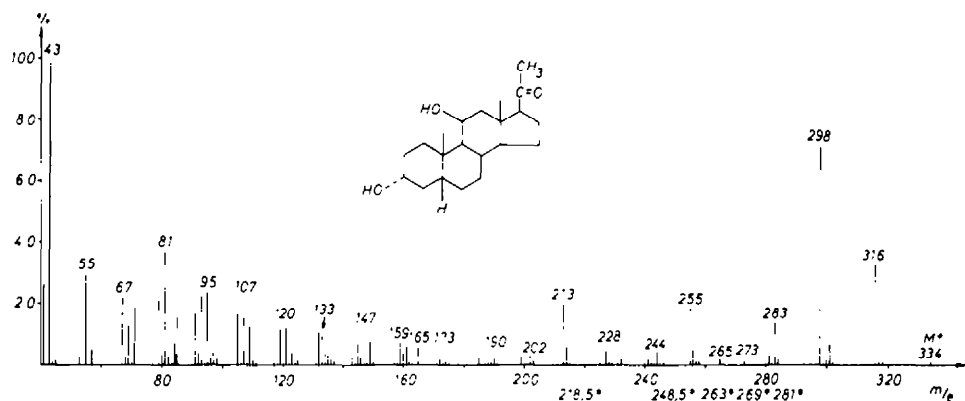
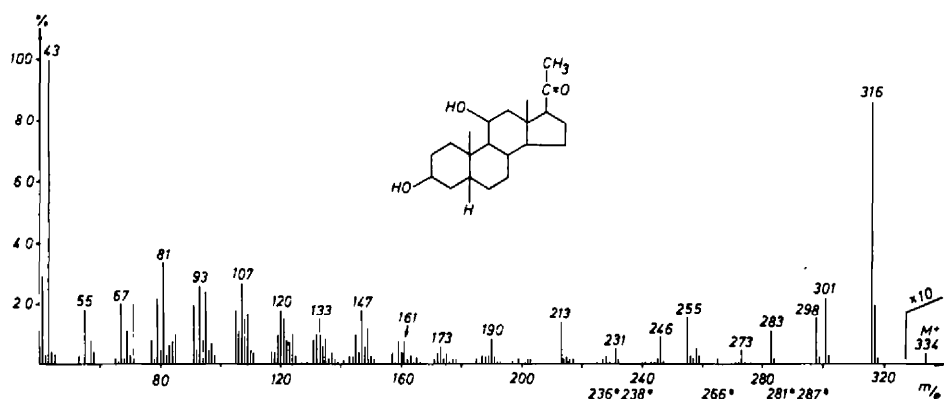
das 3 β ,11 α -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-on (2) enthalten das Strukturelement (3) mit einer α -konfigurierten Hydroxylgruppe in Stellung 11 und einem *cis*-verknüpften A/B-Ringsystem. Solche Verbindungen bilden ein intensives Schlüsselbruchstück⁷ der Masse 124 (Abb. 1 und 2). Die Verbindungen 1 und 2 sind auf diese Weise leicht von den anderen Isomeren (Abb. 3 bis 8) zu unterscheiden. Der Unterschied zwischen den Spektren der Isomeren 1 und 2 (Abb. 1 und 2) ist jedoch nur gering, da die Hydroxylgruppe in Stellung 3 kaum Einfluss



Abb. 1. Massenspektrum des 3 α ,11 α -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-ons (1).Abb. 2. Massenspektrum des 3 β ,11 α -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-ons (2).Abb. 3. Massenspektrum des 3 α ,11 α -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-ons (4).

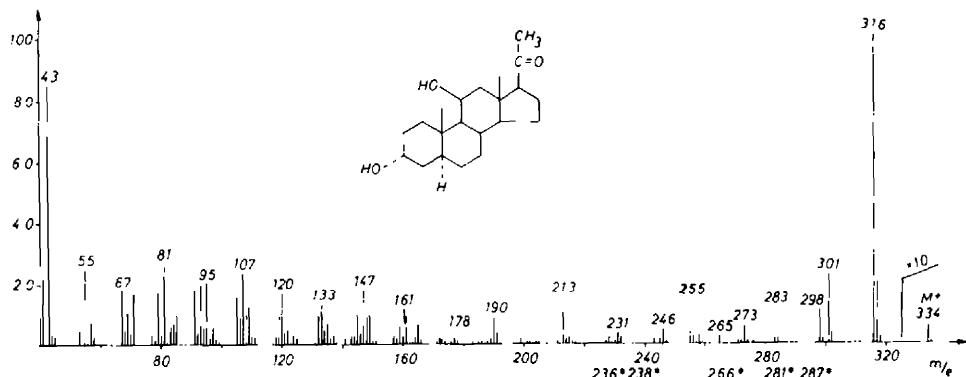
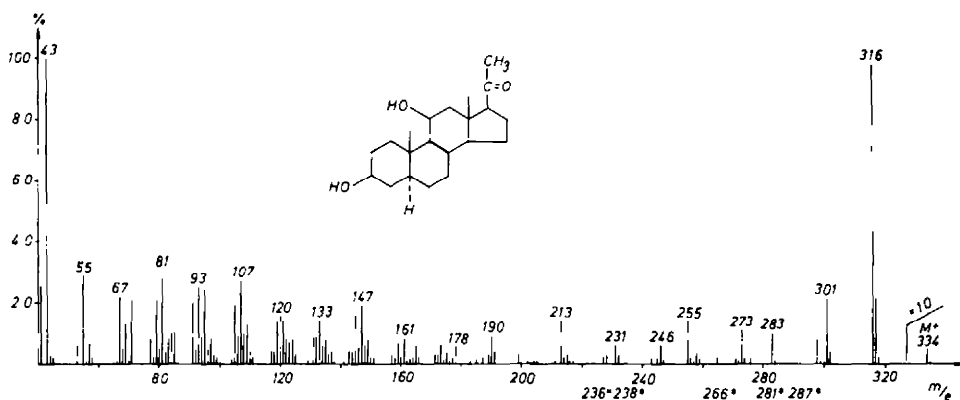
auf die Bruchstückbildung ausübt. Im 3 β ,11 α -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-on (2) ist die Bildung der Schlüsselbruchstücke der Massen 190 und 246 stärker begünstigt als in der Verbindung (1) mit einer 3 α -ständigen Hydroxylgruppe, während sich das Spektrum von 1 durch höhere Intensität der Ionen der Massen 213 und 255 auszeichnet.

Das 3 α ,11 α -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on (4) und das 3 β ,11 α -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on (5) unterscheiden sich von den Isomeren 1 und 2 durch die *trans*-Verknüpfung des A/B-Ringsystems. Ein Schlüsselbruchstück der Masse 124 wird zwar noch gebildet, aber mit weit geringerer Wahrscheinlichkeit als aus 1 und 2 (Abb. 3 und 4). Da jedoch

Abb. 4. Massenspektrum des 3 β ,11 α -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-ons (5).Abb. 5. Massenspektrum des 3 α ,11 β -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-ons (6).Abb. 6. Massenspektrum des 3 β ,11 β -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-ons (7).

in den Spektren der Isomeren mit β -konfigurierter Hydroxylgruppe in der Stellung 11 (Verbindungen 6 bis 9) die Ionen der Masse 124 geringere Intensität als benachbarte Spitzen aufweisen, ist wie im Falle der 3,11,17-Trihydroxyandrostane² eine Möglichkeit zur Konfigurationsbestimmung der 11-ständigen Hydroxylgruppe gegeben.

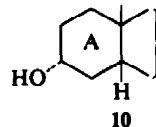
Die Spektren von 3 α ,11 α -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on (4) und 3 β ,11 α -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on (5) (Abb. 3 und 4) unterscheiden sich ebenso wie 1 und 2 nur bezüglich der Intensitätswerte einiger Ionen. Eine Konfigurationszuordnung der 3-ständigen Hydroxylgruppe stößt deshalb auf Schwierigkeiten: am ehesten gelingt dies noch

Abb. 7. Massenspektrum des 3 α ,11 β -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-ons (8).Abb. 8. Massenspektrum des 3 β ,11 β -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-ons (9).

durch Intensitätsvergleich der Ionen der Massen 246, 255, 264, 273 und 283. Der Vergleich der Spektren von Verbindung 1 und 2 sowie 4 und 5 zeigt, dass die Bildung von Ionen der Masse 255 (Abspaltung von 2 Molekülen H_2O und einem $CH_3CO\cdot$ -Radikal) bei äquatorialer Konfiguration der 3-Hydroxygruppe stärker begünstigt ist.

(b) *Isomere mit 11 β -ständiger Hydroxylgruppe.* Die Verbindungen mit β -ständiger Hydroxylgruppe in Stellung 11, das 3 α ,11 β -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-on⁸ (6), das 3 β ,11 β -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-on (7), das 3 α ,11 β -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on (8) und das 3 β ,11 β -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on (9), unterscheiden sich von denen mit 11 α -ständiger Hydroxylgruppe nicht nur durch das Fehlen eines Schlüsselbruchstückes der Masse 124, sondern auch durch besonders starke Neigung zur Wasserabspaltung. Dagegen ist die Tendenz ein zweites Wassermolekül abzuspalten mit Ausnahme der Verbindung 6 geringer als in den Isomeren mit 11 α -ständiger Hydroxylgruppe. Die Ausnahmestellung der Verbindung 6 ist auf die Gegenwart des Strukturelementes (10) zurückzuführen: Liegt nämlich ein *cis*-verknüpftes A/B-Ringsystem mit 3 α -ständiger Hydroxylgruppe vor, so ist die Wassereliminierung stark begünstigt. In einem Folgeprozess

werden die C-Atome 1–4 in Form von Butadien eliminiert. Ein Bruchstück der Masse 244 $M-(2 \times H_2O + C_4H_6)$ tritt daher nur im Spektrum der Verbindung 6 auf (Abb. 5), nicht jedoch in den Spektren der anderen Isomeren.



Eine Unterscheidung der Isomeren 7 mit β -ständigem Wasserstoffatom in Stellung 5 sowie 8 und 9 mit α -ständigem Wasserstoffatom in Stellung 5 ist nur bei genauer Analyse der Spektren möglich. Dabei fallen in den Spektren der Verbindungen mit *trans*-verknüpftem A/B-Ringsystem 8 und 9 Ionen der Masse 178 ($C_{12}H_{18}O$) auf, die im Spektrum von 7 fehlen.

Eine massenspektrometrische Zuordnung von 8 und 9 mit unterschiedlich konfigurierter 3-Hydroxygruppe scheint auf Grund schwacher Intensitätsunterschiede (vorwiegend zwischen den Ionen der Massen 145, 273 und 283) bei besonders sorgfältiger Aufnahme der Spektren möglich zu sein.

EXPERIMENTELLER TEIL

Aufnahme der Massenspektren. Die Massenspektren wurden mit einem Varian-MAT CH 4 Massenspektrometer durch direkte Einführung der Probe in die Elektronenstossionenquelle E-4B bei einer Elektronenenergie von 70 eV aufgenommen. Die Verdampfungstemperatur lag bei allen Proben zwischen 120 und 130°; die Ionenquellentemperatur betrug 80–100°. Bruttoformeln wurden durch "peak-matching" mit einem SM 1 B Massenspektrometer der Fa. Varian bestimmt.

Wir danken Dr. G. Remberg für die Ausführung dieser Messungen.

Dünnschichtchromatographie (DC). Zur präparativen Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel HR Merck verwendet. Die Schichtdicke betrug 1 mm. Die Zusammensetzung des Laufmittelsystems, im allgemeinen Äther mit einem 2 bis 7%igen Zusatz von Äthylalkohol, wird bei der Beschreibung der Darstellungsmethoden jeweils angegeben.

Bei sämtlichen Trennungen wurde eine Kombination von Stufen- und Mehrfachchromatographie⁹ angewandt, wobei die Polarität des Laufmittelsystems meistens durch Erhöhung der Alkoholkonzentration von Stufe zu Stufe erhöht wurde.

Die analytische Dünnschichtchromatographie (Schichtdicke 0.25 mm) führten wir mit Kieselgel H der Fa. Merck aus.

Zur Anfärbung benutzten wir als Sprühreagenz ausschliesslich Anisaldehyd/Schwefelsäure in Eisessig.

Darstellung der isomeren 3,11-Dihydroxypregnan-20-one

3 α ,11 α -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-on (1). 25 mg CaCl₂ × 2 H₂O wurden in 35 ml abs. Alkohol gelöst und auf –25° abgekühlt (MeOH–Trockeneis–Kühlung). Unter Rühren wurde eine Lösung von 11 mg (0.29 mmol) NaBH₄ in 3 ml abs. Alkohol zugegeben. Dazu wurde eine Lösung von 210 mg (0.633 mmol) 11 α -Hydroxy-5 β -pregnan-3,20-dion in 7 ml abs. Alkohol langsam zugegeben und die Reaktionslösung 3 Stunden bei –25° gerührt. Nach Zugabe von 0.7 ml etwa 60%iger Essigsäure wurde zur Trockene eingedampft, der Rückstand in etwa 10 ml Äther gelöst und die Ätherlösung mit 1n Salzsäure, Wasser und wenig Natriumhydrogencarbonatlösung neutralgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.^{10,11} Zur präparativen DC wurde ein Laufmittelsystem, bestehend aus Äther und Chloroform im Verhältnis 1:1 mit steigenden Mengen Äthanol (2.5...5%), verwendet. Es wurden 75 mg (36%; Hauptprodukt) 3 α ,11 α -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-on (1)^{10–14} Schmp. 182–4° (Aceton) (Lit. Schmp.^{10,11} 182–4°) isoliert.

Als Nebenprodukt in 6%iger Ausbeute entstand 2, welches sich durch einen deutlich höheren R_F-Wert (axiale 3-Hydroxygruppe) von seinem Isomeren trennen und unterscheiden liess. 51 mg (24%; höchster R_F-Wert) Ausgangsmaterial wurden zurückgewonnen. 5 mg der Endprodukte konnten als 3,11 α ,20-Trihydroxy-5 β -pregnan-Gemisch identifiziert werden.

Reduziert man 11 α -Hydroxy-5 β -pregnan-3,20-dion mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur und einem H₂-Überdruck von 3–4 atm, so erhält man ebenfalls ein Gemisch der Diole (1 und 2) sowie weitere Reduktionsprodukte, bei denen auch die 20-Ketogruppe reduziert worden ist.

Es wurde allgemein bei der Reduktion von 11 α -Hydroxy-3-ketosteroiden festgestellt, dass die hohe Selektivität der katalytischen Reduktion der 3-Ketogruppe mit Raney-Nickel immer dann aufgehoben wird, wenn sich im Steroidskelett zusätzlich eine 11 α -konfigurierte Hydroxylgruppe befindet. Eine 11 β -Hydroxygruppe beeinflusst diese Selektivität nicht, während eine

11-Ketogruppe bei dieser Reduktionsmethode nicht angegriffen wird.

Eine völlig analoge Beobachtung konnte bei der selektiven Reduktion der 3-Ketogruppe in Steroiden zu 3-axialen Hydroxylgruppen mit dem von Henbest^{15,16} entwickelten Reagenz gemacht werden.

3 α ,11 α -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-on (1) aus 11 α -Hydroxyprogesteron. 53 mg (0.16 mmol) 11 α -Hydroxyprogesteron wurden zusammen mit 12.5 mg (0.3 mmol) NaBH₄ in 0.5 ml Pyridin 4 Std. bei Raumtemperatur¹⁷ gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 45 mg Rohprodukt erhalten, woraus 29 mg (55%) 1, Schmp. 179–182° (Essigester), isoliert werden konnten. Die Trennung des Rohproduktes erfolgte durch eine präparative 4-Stufen-Dünnschichtchromatographie mit den Laufmitteln: (a) Äther (b) Äther, 2% Äthanol (c) Äther, 5% Äthanol (d) Äther, 9% Äthanol; unter diesen Bedingungen hatte die Verbindung (1) einen R_F-Wert von 0.55.

3 β ,11 α -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-on (2). (a) **Ketalisierung.** 135 mg 3 β -Hydroxy-5 β -pregnan-11,20-dion¹ wurden zur Ketalisierung der Ketogruppe in Position 20 in 50 ml Benzol gelöst und unter Zusatz von 4 ml Äthylenglycol und 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure 5 Std. am Wasserabscheider erhitzt.

Zur erkalteten Lösung wurden sofort 0.3 ml Pyridin gegeben, in Äther aufgenommen und mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Einengen wurde das Rohprodukt dünn-schichtchromatographisch (Laufmittel: Äther, 1% Äthanol; R_F-Wert 0.36) und durch Umkristallisieren aus Aceton (versetzt mit einigen Tropfen Pyridin) gereinigt. Ausbeute: 90 mg 3 β -Hydroxy-5 β -pregnan-11,20-dion-20-äthylenketal Schmp. 157–62°.

(b) **Reduktion mit Natrium in *n*-Propanol.** 90 mg 20-Äthylenketal in 10 ml *n*-Propanol wurden mit 1.4 g Natrium versetzt und unter Rühren 5 Std. am Rückfluss erhitzt.¹⁸ Zur heissen Reaktionslösung wurde Methanol gegeben, um das überschüssige Natrium zu zerstören. Nach Verdünnen mit Wasser wurde mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in 15 ml Methanol und 7 ml Aceton aufgenommen und zur Hydrolyse des Ketals mit 1.5 ml 4.5n Salzsäure 1 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt dünn-schichtchromatographisch von polarerer Verunreinigungen (Laufmittel: Äther/Chloroform 1:1, 4% Äthanol) abgetrennt. Ausbeute: 74 mg 3 β ,11 α -Dihydroxy-5 β -pregnan-20-on (2) Schmp. 149.5–50.5°.

3 α ,11 α -Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on (4). 300 mg (1 Teil Steroid) 5 α -Pregnan-3,11,20-trion¹ wurden mit 15 mg (1/20 Teil) Iridium(IV)-chlorwasserstoffsäure (Fluka AG, Buchs) und 0.7 ml (etwa 2 Teile) Trimethylphosphit in 10 ml 90%igem Isopropanol 5 Tg. bei einer Innentemperatur von 95–100° (Ölbad) unter Sieden am Rückfluss erhitzt.^{15,18} Zur Aufarbeitung wurde mit 20 ml Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert und in üblicher Weise weiterverarbeitet.

Nach DC-Trennung (Laufmittel: (a) Äther (b) Äther, 0.4% Äthylalkohol (c) Äther, 0.6% Äthylalkohol) und Umkristallisation aus Aceton/Äther wurden 105 mg 3 α -Hydroxy-5 α -pregnan-11,20-dion¹⁶ Schmp. 169–71° (Lit. Schmp.¹⁶ 172–74°) erhalten.

Nach Ketalisierung der Ketogruppe an C-20 (Schmp. des 3 α -Hydroxy-5 α -pregnan-11,20-dion-20-äthylenketals 181.5–182.0°) wurde die 11-ständige Ketogruppe mit Natrium in *n*-Propanol reduziert (Beschreibung siehe Darstellung von 2). Die Reinigung von 4 erfolgte durch präparative DC (Laufmittel: (a) Äther (b) Äther, 2%

Äthylalkohol (c) Äther, 4% Äthylalkohol (d) Äther, 6% Äthylalkohol; R_f -Wert von 4 0-61) und Umkristallisation aus Aceton/Äther. Ausbeute: 15 mg $3\alpha,11\alpha$ -Dihydroxy- 5α -pregnan-20-on (4) Schmp. 150–151°.

$3\beta,11\alpha$ -Dihydroxy- 5α -pregnan-20-on (5). 157 mg (0-473 mmol) 11α -Hydroxy- 5α -pregnan-3,20-dion¹ wurden mit 17 mg (0-45 mmol) NaBH₄ in 1-2 ml Pyridin über Nacht stehen gelassen.¹⁹ Nach Isolierung aus dem Reaktionsgemisch wurde das Rohprodukt einer präparativen DC-Trennung (Laufmittel: Chloroform/Äther 80:20...30:70 mit steigenden Anteilen Äthylalkohol 2...7-5%) unterworfen:

(a) R_f -Wert 0-55; 80 mg (51%) $3\beta,11\alpha$ -Dihydroxy- 5α -pregnan-20-on (5),²⁰⁻²⁴ Schmp. 182–3° (Aceton/Äther) (Lit. Schmp.²³ 179–81°).

(b) R_f -Wert 0-34; 8 mg (5%) $3\beta,11\alpha,20\beta$ -Trihydroxy- 5α -pregnan,²⁵ Schmp. 251–2° (Aceton) (Lit. Schmp.²⁵ 246–8°).

$3\alpha,11\beta$ -Dihydroxy- 5β -pregnan-20-on (6). 6 wurde analog zur Darstellung von 5 durch NaBH₄/Pyridin-Reduktion aus 11β -Hydroxy- 5β -pregnan-3,20-dion,^{1,26-28} synthetisiert aus 11α -Hydroxyprogesteron,¹ dargestellt.

Ausbeute: 54% $3\alpha,11\beta$ -Dihydroxy- 5β -pregnan-20-on (6)^{27,28} (Laufmittel: Äther/Chloroform 1:1 mit steigenden Anteilen Methylalkohol (2...5%), Schmp. 217–19° (Aceton/Äther) (Lit. Schmp.²⁷ 216–18°).

$3\beta,11\beta$ -Dihydroxy- 5β -pregnan-20-on (7). 10 mg 11β -Hydroxy- 5β -pregnan-3,20-dion^{1,26-28} wurden mit etwa der gleichen Menge Raney-Nickel bei Raumtemperatur und 3–4 atm H₂-Überdruck 3 Std. hydriert.²⁹ Das einheitliche Endprodukt (analytische DC-Prüfung) wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton gereinigt: 3 mg $3\beta,11\beta$ -Dihydroxy- 5β -pregnan-20-on (7) Schmp. 255° (subl.) (Lit. Schmp.³⁰ 255°).

Für die Überlassung einer Substanzprobe von $3\alpha,11\beta$ -Dihydroxy- 5α -pregnan-20-on (8)¹⁶ danken wir Herrn Professor Kirk vom Medical Research Council, London.

$3\beta,11\beta$ -Dihydroxy- 5α -pregnan-20-on (9). 11β -Hydroxy- 5α -pregnan-3,20-dion¹ wurde wie bei der Darstellung von 7 beschrieben, mit Raney-Nickel reduziert.²⁹ Ausbeute: 97% $3\beta,11\beta$ -Dihydroxy- 5α -pregnan-20-on (9)^{22,31} Schmp. 232-5–34° (Lit. Schmp.³¹ 232–4°).

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Schering AG, Berlin, danken wir für die Unterstützung der Arbeit durch Sachbeihilfen.

LITERATUR

¹⁶Mitt.: M. Ende und G. Spiteller, *Monh. Chem.* **102**, 929 (1971)

²H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, *Tetrahedron* **27**, 1093 (1971)

³H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, *Ibid.* **27**, 1101 (1971)

⁴H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, *Ibid.* **27**, 1737 (1971)

⁵H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, *Ibid.* **27**, 1747 (1971)

⁶M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, *Fortschr. chem. Forsch.* **12**, 440 (1969)

⁷H. W. Fehlhaber, D. Lenoir und P. Welzel, Vorabdruck eines Vortrages, der im Sommer 1970 auf der internationalen Massenspektrometrietagung in Brüssel gehalten wurde

⁸C. W. Shoppee, F. P. Johnson, R. E. Lack, J. S. Shannon und S. Sternhell, *Tetrahedron Suppl.* **8**, Part II, 421 (1966)

⁹K. Randerath: *Dünnschichtchromatographie* Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1962)

¹⁰A. Hajos und O. Fuchs, *Acta Chim. Sci. Hung.* **21**, 137 (1959)

¹¹A. Hajos und O. Fuchs, *Chem. Abstr.* **55**, 8477 g (1961): D.B.P. 1.069.622, Brit. Pat. 851.563

¹²W. P. Long, C. W. Marshall und Z. F. Gallagher, *J. Biol. Chem.* **165**, 197 (1946)

¹³J. A. Hogg, D. A. Lyttle und A. H. Nathan, *Chem. Abstr.* **48**, 7650 i (1954); U.S. Pat. 2.647.134

¹⁴F. Sondheimer, C. Djerassi, G. Rosenkranz und O. Mancera, *Chem. Abstr.* **50**, 1938 a,c (1956); U.S. Pat. 2.702.291

¹⁵Y. M. Y. Haddad, H. B. Henbest, J. Husbands und T. R. B. Mitchell, *Proc. chem. Soc.* **361** (1964)

¹⁶P. A. Browne und D. N. Kirk, *J. Chem. Soc. (C)*, 1653 (1969)

¹⁷D. Kupfer, *Tetrahedron* **15**, 193 (1961); J. L. Mateos, *J. Org. Chem.* **24**, 2034 (1959)

¹⁸H. L. Herzog, M. A. Jevnik und E. B. Hershberg, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 269 (1953)

¹⁹O. Mancera, H. J. Ringold, C. Djerassi, G. Rosenkranz und F. Sondheimer, *Ibid.* **75**, 1286 (1953)

²⁰A. H. Nathan, J. A. Hogg und D. A. Lyttle (Upjohn Co.), *Chem. Abstr.* **50**, 4244 i (1956); Brit. Pat. 722.364, U.S. Pat. 2.713.588

²¹H. C. Murray und D. H. Peterson, *Chem. Abstr.* **46**, 8333 h (1952); U.S. Pat. 2.602.769

²²C. Djerassi, E. Batres, J. Romo und G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 3634 (1952)

²³B. Camerino, C. G. Alberti und A. Vercellone, *Helv. Chim. Acta* **36**, 1945 (1953)

²⁴O. Mancera, J. Romo, F. Sondheimer, G. Rosenkranz und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **17**, 1066 (1952)

²⁵C. Djerassi, J. Romo und G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3505 (1953)

²⁶I. E. Bush: *The Chromatography of Steroids* S. 363. Pergamon Press, Oxford (1961)

²⁷G. Rosenkranz, J. Pataki und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **17**, 290 (1952)

²⁸E. P. Oliveto, T. Clayton und E. B. Hershberg, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 486 (1953)

²⁹Upjohn, Co., *Chem. Abstr.* **50**, 4244 g (1956); Brit. Pat. 723.189

³⁰J. von Euw, A. Lardon und T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **27**, 821 (1944)

³¹H. Wehrli, M. Cereghetti, K. Schaffner, J. Urech und E. Vischer, *Ibid.* **44**, 1927 (1961)