

Bernd Zeeh¹⁾, Geraint Jones²⁾ und Carl Djerassi

Massenspektrometrie und ihre Anwendung auf strukturelle und stereochemische Probleme, CL³⁾

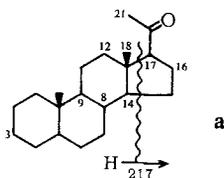
Fragmentierungsverhalten und Synthese von bicyclischen und monocyclischen Modellen der 20-Ketosteroide

Aus dem Department of Chemistry, Stanford University, California, USA

(Eingegangen am 3. Oktober 1967)

Das elektronenstoßinduzierte Fragmentierungsverhalten der vier stereoisomeren 8-Methyl-1-acetyl-hydrindane wird durch Deuterium-Markierung und exakte Massenmessungen untersucht. Es zeigt sich weitgehende Übereinstimmung mit den Fragmentierungen der im Ring C und D analog gebauten 20-Ketosteroide. Dagegen zeigen monocyclische Analoga der 20-Ketosteroide wie 2.2-Dimethyl-1-acetyl- oder 2.2.3-Trimethyl-1-acetyl-cyclopentan signifikante Unterschiede, was einer Methylgruppenwanderung beim Zerfall zugeschrieben wird. Das bisher noch nicht dargestellte 5 α -Pregnanon-(20)-14 α -d₁ wird in die Untersuchung einbezogen. --- Die Stereochemie der isomeren 8-Methyl-1-acetyl-hydrindane wird mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie aufgeklärt und die basenkatalysierte Equilibrierung an der Acetylseitenkette mit analogen Versuchen in der Pregnanon-(20)-Reihe verglichen.

Der Zerfall von Pregnanon-(20), dem einfachsten Vertreter der biologisch wichtigen 20-Ketosteroide, im Massenspektrometer ist von zahlreichen Wasserstoffumlagerungen begleitet und war Gegenstand einer eingehenden Untersuchung⁴⁾. Obwohl dabei nicht weniger als acht C-Atome des Steroidgerüsts mit Deuterium markiert wurden (C-3, 8, 9, 12, 16, 17, 18, 21; siehe a), bedurfte insbesondere die Herkunft des Wasser-



1) 1966/67 Stipendiat der Stiftung Volkswagenwerk. Jetzige Anschrift: Chemisches Institut der Univ. Tübingen.

2) Unterstützt durch ein Fulbright Travel Grant der U. S. Educational Commission in the United Kingdom. Jetzige Anschrift: I. C. I. Pharmaceuticals Division, Macclesfield, England.

3) CXLIX. Mitteil.: M. Marx und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc., im Druck.

4) L. Tökés, R. T. La Londe und C. Djerassi, J. org. Chemistry **32**, 1020 (1967).

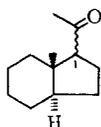
stoffes im Schlüsselbruchstück m/e 217, das formal durch Verlust des Ringes D zusammen mit einem zusätzlichen Wasserstoff aus dem Molekülrest entsteht, noch einer endgültigen Klärung.

Wir haben dieses Problem durch Herstellung einfacher und leichter zu markierender Modellverbindungen zu lösen versucht, die noch in der Lage sind, die Fragmentierungen der 20-Ketosteroide einzugehen. Unter Entfernung der Ringe A und B des Steroidgerüsts würde dies zum *trans*-8-Methyl-1-acetylhydrindan (**1**) führen. Über das photochemische Verhalten dieser Verbindung, das dem des Pregnanons-(20) analog ist, wurde kürzlich berichtet⁵⁾.

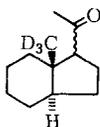
Diskussion der Massenspektren

1. Bicyclische Modelle

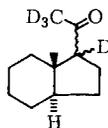
Zur Untersuchung des Fragmentierungsverhaltens von bicyclischen Modellen des Pregnanons-(20) wurden die Verbindungen **1**–**9** dargestellt:



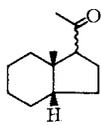
1a, b



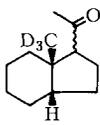
2a, b



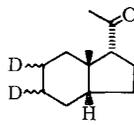
3a, b



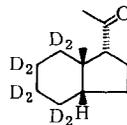
4a, b



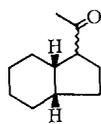
5a, b



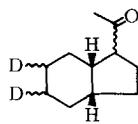
6a



7a



8



9

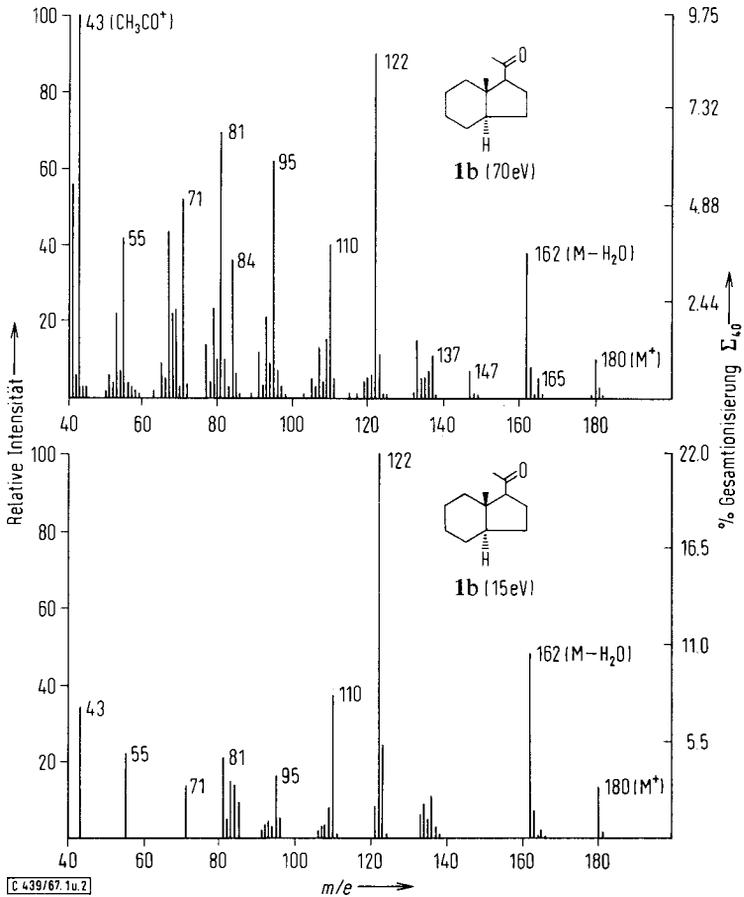
a: 1 α -Acetyl

b: 1 β -Acetyl

Allgemein stellt man bei einem Vergleich der Massenspektren der 8-Methyl-1-acetylhydrindane fest, daß sowohl die Stereochemie der Ringverknüpfung (*trans/cis*, vgl. Abbild. 1 und 3) als auch die Konfiguration der Acetylseitenkette (1 α - oder 1 β -) praktisch keinen Einfluß auf die Fragmentierung ausüben. Die Diskussion wird deshalb auf das *trans*-1 β -Acetyl-Isomere **1b** beschränkt, dessen Stereochemie der des Pregnanons-(20) entspricht.

Aus synthetischen Gründen waren bei den im Sechsring deuterierten Derivaten nur die *cis*-Isomeren **6a** und **7a** erhältlich. Da jedoch die Stereochemie das Fragmentierungsverhalten kaum beeinflußt, sind die mit diesen Verbindungen gewonnenen Ergebnisse auch auf die *trans*-Reihe anwendbar. Die Massenverschiebungen in den markierten Verbindungen sind in den Tab. 1 und 3 zusammengefaßt.

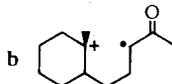
⁵⁾ C. Djerassi und B. Zeeh, Chem. and Ind. 1967, 358.



Abbild. 1 und 2. Massenspektren von *trans*-8-Methyl-1 β -acetyl-hydrindan (**1b**) bei 70 und 15 eV

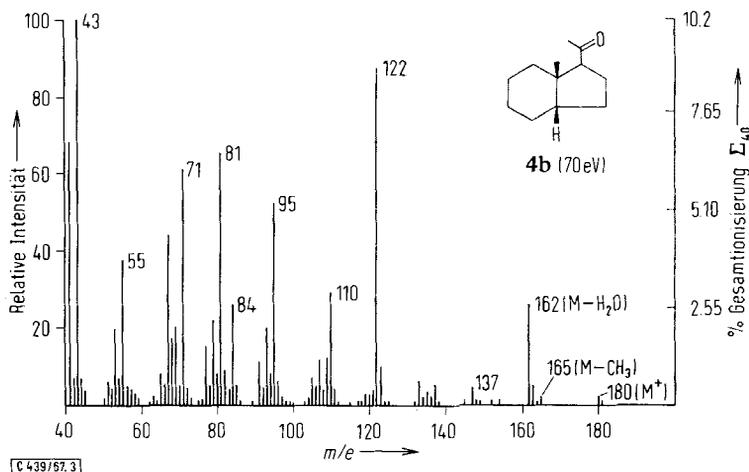
Im Massenspektrum von *trans*-8-Methyl-1 β -acetyl-hydrindan (**1b**) (Abbild. 1 und 2) beobachtet man nach dem Molekül-Ion sowie einem Peak $M - CH_3$ (m/e 165) ein relativ intensives Fragment $M - H_2O$ (m/e 162). Es ist bemerkenswert, daß bei **2b** mit deuterierter angularer Methylgruppe 20% D_2O neben 40% DHO eliminiert⁶⁾ werden, in den Isomeren **2a**, **5a** und **5b** dagegen wird nur H_2O abgespalten.

Bei den meisten Fragmentierungen der 1-Acetyl-hydrindane spielt die Stereochemie jedoch keine Rolle, da wie im Falle der Steroide⁴⁾ vermutlich das Molekül-Ion **b** Ausgangspunkt des Weiterzerfalls ist (dies gilt zumindest für die Mehrheit der unten diskutierten Bruchstücke).



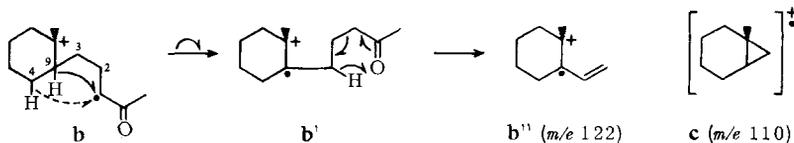
⁶⁾ Dies wird auch beim Pregnanon beobachtet; vgl. I. c.⁴⁾

In diesem sind die dem Hydrindan-System innewohnende Spannung und auch die Konfigurationsunterschiede an C-1 aufgehoben, wofür die weitgehende Übereinstimmung in den Massenspektren der verschiedenen Isomeren spricht.



Abbild. 3. Massenspektrum von *cis*-8-Methyl-1 β -acetylhydrindan (**4b**) bei 70 eV

Der Hauptpeak m/e 122 (Abbild. 1) in den Massenspektren der 8-Methyl-1-acetylhydrindane entsteht durch Verlust der Seitenkette zusammen mit C-1 sowie zwei zusätzlichen Wasserstoffen. Deuterium-Markierung im Sechsring (**7a**) bleibt zu $\sim 60\%$ erhalten (**b** \rightarrow **b'** \rightarrow **b''**); die abgespaltenen 40% dürften von C-4 herrühren (\cdots)⁶⁾.

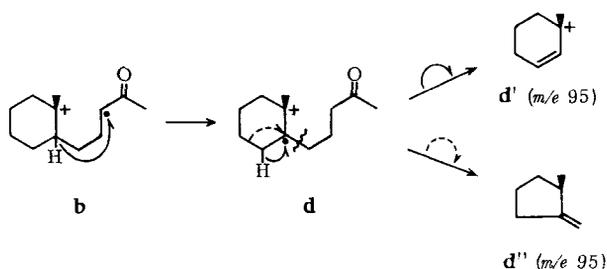


Das Fragment m/e 110 (**c**) (Abbild. 1) entsteht aus **b** durch einfache Spaltung zwischen C-2 und C-3, wobei formal $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ eliminiert wird.

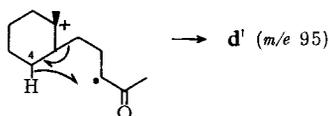
Das im Zusammenhang mit den 20-Ketosteroiden hier besonders interessierende Bruchstück (Verlust des Fünfringes nebst zusätzlichem Wasserstoff) liegt bei m/e 95. Für die Bildung dieses Fragmentes wird kein metastabiler Peak (Tab. 5) beobachtet. Es zeigt in den deuterierten Derivaten **2** und **3** ein ähnliches Verhalten wie entsprechend markierte Derivate in der Steroidserie: Deuterium in der Seitenkette und im Fünfring geht verloren, an der angularen Methylgruppe bleibt es jedoch zu $\sim 65\%$ ⁷⁾ erhalten. Da im d_8 -Derivat **7a** bei dieser Fragmentierung zu 60% alle acht Deuteriumatome erhalten bleiben (Tab. 1), kann der Wasserstoff nur von der Ringverknüpfung an C-9 abstrahiert worden sein (**b** \rightarrow **d**), falls man von einem sehr starken Isotopeneffekt absieht. Anschließend kann sich **d** z. B. zu den Allyl-Kationen **d'** oder **d''** stabili-

⁷⁾ In den restlichen 35% geht die markierte angular Methylgruppe (Tab. 1) verloren, z. B. durch Abspaltung aus **c**.

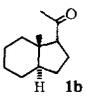
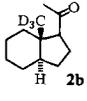
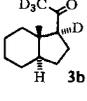
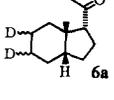
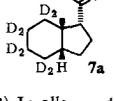
lisieren, wobei die Seitenkette abgespalten wird (für diesen zweiten Schritt ausgehend von **d** gibt es noch weitere Möglichkeiten, z. B. Wanderung eines Wasserstoffes von der angularen Methylgruppe oder C-7 nach C-9).



Vermutlich werden bei der Wasserstoffübertragung die aus dem Sechsring stammenden restlichen 40% überwiegend von C-4 abstrahiert, was beim Pregnanon-(20) (hier von C-8 zu 40%)⁴⁾ bereits nachgewiesen wurde:



Tab. 1. Massenspektrum von *trans*-8-Methyl-1 β -acetyl-hydrindan (**1b**) und deuterierten Analoga

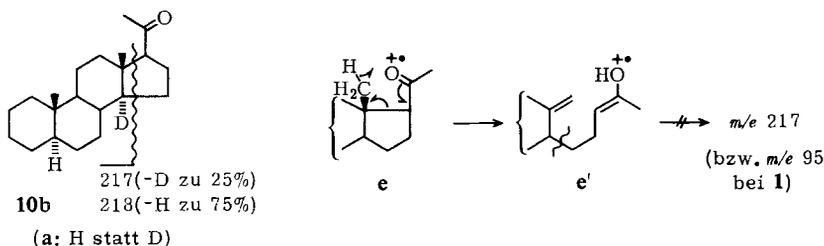
Verbindung	Deuterium-Gehalt (%)	M	M-H ₂ O	M-58	M-70	M-85	M--96	M--99	M-109	M-137	
 1b	d ₀	100	180	162	122	110	95	84 ^{b)}	81	71	43
 2b	d ₃	>99	183	163 (~20%) ^{a)} 164 (~40%) 165 (~40%)	125	113	95 (~35%) 98 (~65%)	84	81 ^{b)} 84	71	43
 3b	d ₄ d ₃ d ₂	89 7 4	184	166	122	110	95	88 ^{c)}	81 ^{b)} 82	75	46
 6a	d ₂ d ₁ d ₃	83 ^{d)} 13 4	182	163 164	124 ^{c)}	112 ^{c)}	97 (~70%)	84 ^{c)}	82 ^{b)}	71	43
 7a	d ₈ d ₇ d ₉	82 ^{d)} 12 6	188	168 (~15%) 169 (~60%) 170 (~25%)	130 (~60%) 129 (~40%)	118	103 (~60%) 102 (~40%)	84 ^{c)}	85 ^{d)} 86	71 (~50%) 72 (~50%)	43

a) In allen anderen Isomeren (**2a**, **5a**, **b**) tritt nur M-18 auf. — b) Hauptfragment. — c) Sehr schwach im 1 α -Acetyl-Derivat. — d) Da die Intensität des Molekül-Ions zu schwach war, um den d-Gehalt zu berechnen, ist der d-Gehalt einer Vorstufe angegeben.

Man kann aus diesen Ergebnissen den überraschenden Schluß ziehen, daß die beiden wahrscheinlichsten Quellen des mit dem Fünfring eliminierten Wasserstoffes [nämlich angulare Methylgruppe ($e \rightarrow e'$) und C-7] kaum beteiligt sind. Die wichtigste Quelle ist die Ringverknüpfung C-9 (60%), was man zuletzt erwarten würde, da es die Spaltung von zwei Bindungen zum gleichen C-Atom erfordert. Allgemein kann eine solche Doppelspaltung prima facie als Beweis für eine Umlagerung betrachtet werden (vgl. $d \rightarrow d'$ oder d''), denn sonst müßte ein carbenartiges C-Atom entstehen, was bei massenspektroskopischen Fragmentierungen höchst selten ist⁸⁾.

Um sicherzustellen, daß auch beim Steroidmolekül ein nennenswerter Prozentsatz von der Ringverknüpfungsstelle (hier C-14) abstrahiert wird, haben wir 5 α -Pregnanon-(20)-14 α -d₁ (**10b**) synthetisiert. Im Massenspektrum dieser Verbindung beobachtet man auch, daß ca. 25%⁹⁾ des Deuteriums von C-14 bei der Abspaltung des D-Ringes mit eliminiert werden. Da weitere 40% von C-8 herrühren⁴⁾, sind damit insgesamt ca. 65% der Wasserstoffumlagerung aufgeklärt. Der Rest dürfte sich auf verschiedene Stellungen des Ringskeletts verteilen. Man erhält damit ein recht kompliziertes Bild für diesen durch Elektronenstoß induzierten Fragmentierungsprozeß und die ursprünglich vermutete⁴⁾ McLafferty-Umlagerung tritt — wenn überhaupt — nur in untergeordnetem Maße auf, obwohl die sterischen Voraussetzungen vorhanden sind ($e \rightarrow e'$), und diese Umlagerung photochemisch realisiert werden kann^{10,5)}.

Unsere Ergebnisse zeigen deshalb, daß die für 20-Ketosteroide typischen und durch Licht oder Elektronenstoß induzierbaren Umlagerungsprozesse keinerlei Verwandtschaft in ihrem Mechanismus aufweisen, sondern daß es sich um fundamental verschiedene Prozesse handelt.



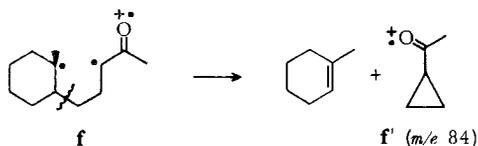
Abschließend seien noch die verbleibenden Bruchstücke im unteren Massenbereich der Acetylhydrindane kurz erläutert, die ebenfalls — von Intensitätsunterschieden abgesehen — denen des Pregnanons entsprechen.

Das Fragment m/e 84 (Abbild. 1) entsteht durch Verlust des Fünfringes, wobei die Ladung jedoch an der sauerstoffhaltigen Seite auftritt, z. B. $f \rightarrow f'$:

⁸⁾ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, „Mass Spectrometry of Organic Compounds“, Holden-Day, Inc., San Francisco 1967, S. 18.

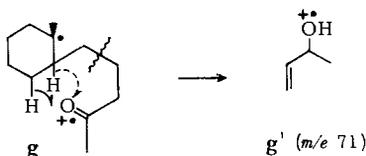
⁹⁾ Beim d₈-Acetylhydrindan **7a** werden 60% des Wasserstoffes von der Ringverknüpfung abstrahiert (Tab. 1). Die Differenz kann durch die unterschiedliche Ringverknüpfung (cis in **7a**, trans in **10b**) sowie durch einen Isotopeneffekt verursacht werden.

¹⁰⁾ P. Buchsacher, M. Cereghetti, W. Wehrli, K. Schaffner und O. Jeger, Helv. chim. Acta **42**, 2122 (1959); M. Cereghetti, H. Wehrli, K. Schaffner und O. Jeger, ebenda **43**, 354, 367 (1960); H. Wehrli, M. Cereghetti, K. Schaffner, J. Utrecht und E. Vischer, ebenda **44**, 1927 (1961); N. C. Yang und D. H. Yang, Tetrahedron Letters [London] **1960**, No. 4, 10.



Es ist nicht möglich, dieses Bruchstück in den deuterierten Derivaten eindeutig vom Nachbarpeak *m/e* 81 zu separieren, der zufolge eines metastabilen Peaks (Tab. 5) aus c (*m/e* 110) durch Abspaltung von Äthyl entsteht.

Das Ion *m/e* 71 (Abbild. 1) wird bei Fragmentierung a → d' oder d'' gebildet, wenn die Ladung am sauerstoffhaltigen Teil verbleibt. Seine Entstehung, die eine Wasserstoffumlagerung erfordert, kann als g → g' formuliert werden, da man im d₈-Derivat 7a sowohl *m/e* 71 als auch 72 (je 50%) findet (Tab. 1).



Im Pregnanon-(20)-14α-d₁ (10b) findet man vergleichsweise ca. 40proz. Eliminierung von Deuterium an C-14 (Tab. 2).

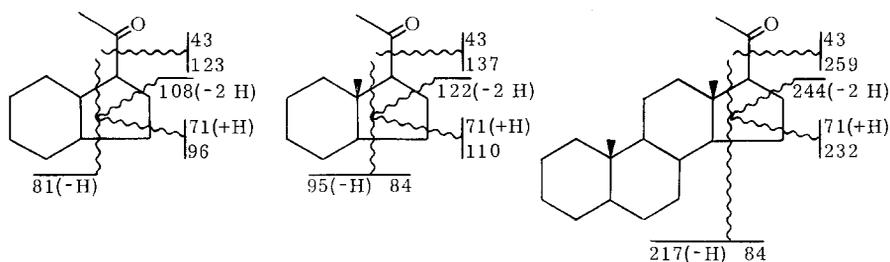
Tab. 2. Massenspektrum von 5α-Pregnanon-(20) (10a)⁴⁾ und seinem 14α-d₁-Derivat 10b

Verbindung	Deuterium-Gehalt (%)	M	M-CH ₃	M-H ₂ O	M-(H ₂ O+CH ₃)	M-C ₂ H ₃ O	M-C ₃ H ₆ O
5α-Pregnanon-(20) (10a)	d ₀ 100	302	287	284	269	259	244
-14α-d ₁ (10b)	d ₁ 85 d ₀ 15	303	288	285	270	260	245

Verbindung	Deuterium-Gehalt (%)	M-C ₅ H ₉ O	M-C ₆ H ₁₁ O	M-C ₈ H ₁₄	M-C ₁₃ H ₂₁ O	M-C ₁₆ H ₂₆	M-C ₁₇ H ₂₇
5α-Pregnanon-(20) (10a)	d ₀ 100	217	203	192	109	84	71
-14α-d ₁ (10b)	d ₁ 85 d ₀ 15	218 (75%) 217 (25%)	204	193	109	84	71, 72 (3:2)

Als letzten intensiven Peak im Massenspektrum von 1b (Abbild. 1) beobachtet man wie bei nahezu allen Acetylverbindungen das Bruchstück *m/e* 43 (CH₃C≡O⁺), das bei tieferer Anregungsenergie (15eV) wesentlich intensitätsschwächer ist. Ein Fragment M-Acetyl (M-43) tritt wie beim Pregnanon-(20)⁴⁾ nur relativ schwach auf.

In den Massenspektren der 1-Acetyl-hydrindanone 8 und 9 (Tab. 3) ohne angulare Methylgruppe treten prinzipiell die gleichen Fragmentierungen auf. Die Ergebnisse seien zusammen mit 8-Methyl-1-acetyl-hydrindan und Pregnanon-(20) als Vergleich im folgenden Diagramm zusammengefaßt:

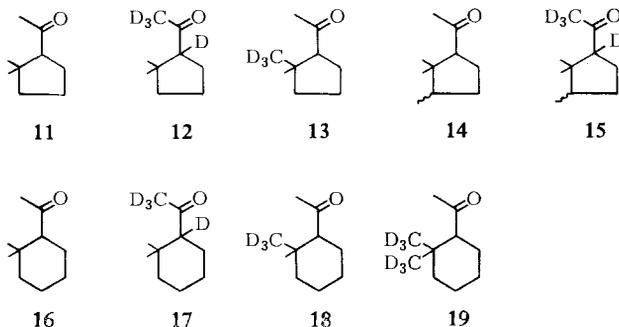
Tab. 3. Massenspektrum von *cis*-1-Acetyl-hydrindan

Verbindung	Deuterium-Gehalt (%)	M	M-18	M-58	M-70	M-85	M-95	M-123
	d_0 100	166	148	108	96	81	71	43
	d_2 ~80 d_1 ~16 d_3 ~4	168	150	110	98 ^{a)} 97	83 ^{a)} 82	71	43

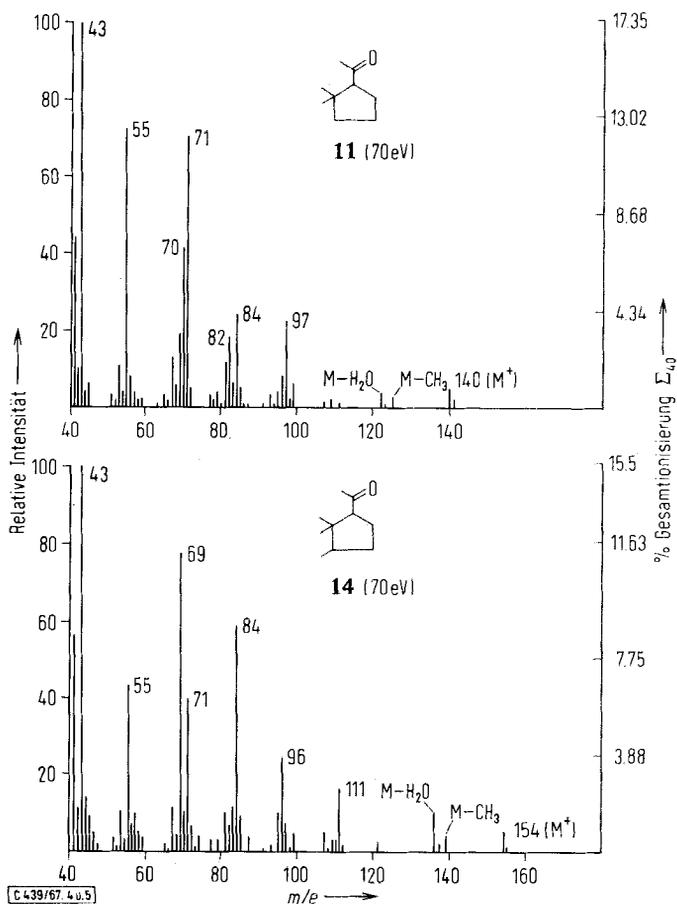
^{a)} Hauptpeak.

2. Monocyclische Modelle

Die auffallende Übereinstimmung im Fragmentierungsverhalten der bicyclischen Verbindungen und der Steroide veranlaßte uns, die Frage zu untersuchen, ob noch weitere strukturelle Vereinfachungen möglich sind, ohne daß sich das Fragmentierungsverhalten entscheidend ändert. Zu diesem Zweck wurden die monocyclischen Ketone **11**, **14** (Abbild. 4 und 5) und **16** (Abbild. 6 und 7) sowie einige deuterierte Analoga untersucht (Tab. 4 und 6).



Während diese drei Verbindungen (**11**, **14**, **16**) untereinander eine sehr weitgehende Übereinstimmung im Fragmentierungsverhalten zeigen, treten im Vergleich zu den Steroiden und Hydrindanen einige charakteristische Unterschiede auf. Diese



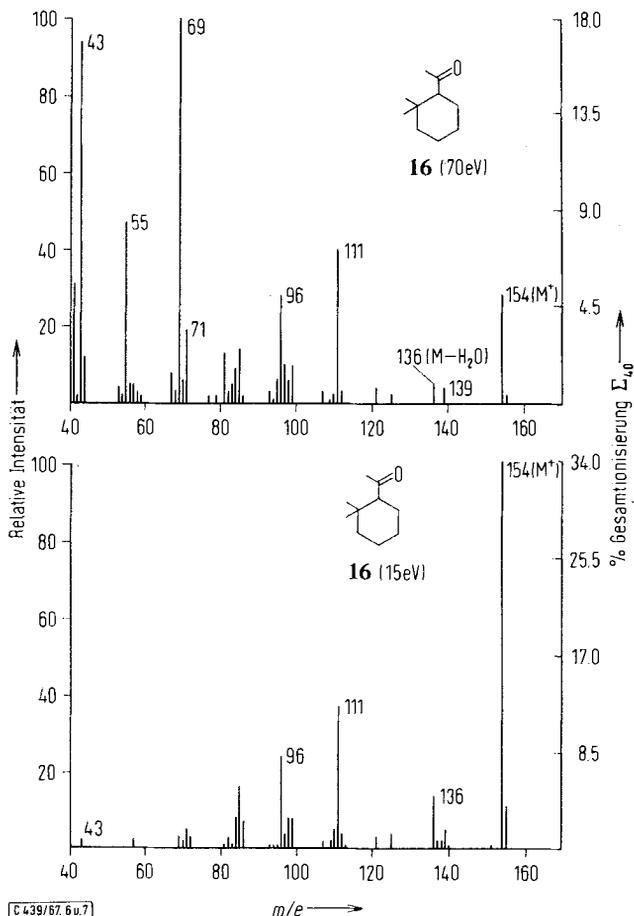
Abbild. 4 und 5. Massenspektren von 2,2-Dimethyl-1-acetyl-cyclopentan (**11**) (oben) und 2,2,3-Trimethyl-1-acetyl-cyclopentan (**14**) (unten) bei 70 eV

Tab. 4. Massenspektren von 2,2-Dimethyl-1-acetyl-cyclopentan (**11**), 2,2,3-Trimethyl-1-acetyl-cyclopentan (**14**) und deuterierten Analoga

Verbindung	Deuterium-Gehalt (%)	M	M-43	M-56	M-58	M-69	M-70	M-85	M-97
 11	d_0 100	140	97	84	82	71	70	55	43
 12	d_4 82 d_3 15 d_2 3	144	98	88	82	75	70	55 (60%) 56 (40%)	46
 13	d_3 >99	143	100	84	85	71	73	55 (60%) 58 (40%)	43

Verbindung	Deuterium-Gehalt (%)	M	M-43	M-70	M-58	M-83	M-70	M-85	M-99	M-111
 14	d ₀ 100	154	111	84	96	71	84	69	55	43
 15	d ₄ 85	158	112	88	96	75	84 (50%) ^{a)}	69 (~50%)	55 (~50%)	46
	d ₃ 10						88 (50%)	70 (~50%)	56 (~50%)	
	d ₂ 5									

a) Zwei Fragmentierungen; vgl. Zerfallsdiagramm.

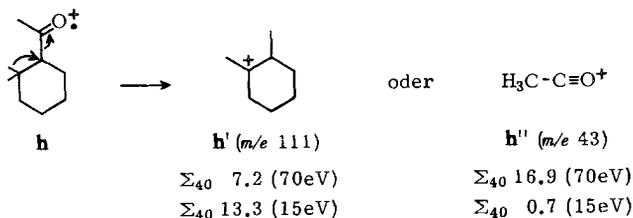


Abbild. 6 und 7. Massenspektren von 2.2-Dimethyl-1-acetyl-cyclohexan (**16**) bei 70 und 15 eV

sollen am Beispiel von 2.2-Dimethyl-1-acetyl-cyclohexan (**16**) kurz diskutiert werden, da sie auf der Annahme einer Methylgruppenwanderung¹¹⁾ basieren.

¹¹⁾ Vgl. die Übersicht über Umlagerungen von organischen Gruppen (ausgenommen Wasserstoff) von *P. Brown* und *C. Djerassi*, *Angew. Chem.* **79**, 481 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 477 (1967).

Im Massenspektrum (Abbild. 6) von 2.2-Dimethyl-1-acetyl-cyclohexan (**16**) findet man im Gegensatz zu 20-Ketosteroiden und 1-Acetyl-hydrindanen ein ausgeprägtes Fragment M—43 (Verlust der Seitenkette)¹²⁾. Ursache der Stabilisierung dieses Fragmentes könnte eine Methylgruppenwanderung (**h** → **h'**) sein. Bei niedriger Anregungsenergie (15eV) nimmt die Intensität von **h'** zu, während der Acetylrest **h''** (*m/e* 43) aus dem Spektrum nahezu verschwindet (Abbild. 7).



Dieser Umlagerungstyp wurde bereits bei den ungesättigten Δ^{16} -20-Ketosteroiden postuliert¹³⁾ und erfährt hier eine Bestätigung, da man aus dem Weiterzerfall von **h'** auf seine Struktur schließen kann. Ein metastabiler Peak (Tab. 5) deutet darauf hin,

Tab. 5. Beobachtete und berechnete metastabile Peaks im Massenspektrum von *trans*-8-Methyl-1 β -acetyl-hydrindan (**1b**) und 2.2-Dimethyl-1-acetyl-cyclohexan (**16**)



Beob.	Ber.	Fragmentierung	Beob.	Ber.	Fragmentierung
146.0	145.80	180 → 162	120.1	120.10	154 → 136
133.5	133.39	162 → 147	107.8	107.63	136 → 121
109.2	109.19	162 → 133	80.0	80.01	154 → 111
93.9	93.84	122 → 107	68.4	68.34	96 → 81
77.2	77.05	81 → 79	59.8	59.84	154 → 96
59.8	59.65	110 → 81	47.0	46.92	154 → 85
			43.0	42.89	111 → 69
			36.5	36.27	139 → 71
			24.4	24.36	69 → 41

daß **h'** in *m/e* 69 übergeht. Dieses Fragment verschiebt sich bei der Markierung beider geminaler Methylgruppen (**19**) um drei Masseneinheiten. Wird nur eine Methylgruppe deuteriert, so tritt ebenfalls Verschiebung dieses Fragmentes um drei Masseneinheiten auf, während ein Teil bei *m/e* 69 verbleibt (Tab. 6). Um dies zu erklären, muß man eine Methylgruppenwanderung (**h** → **h'**) annehmen. Das Umlagerungsprodukt **h'** fragmentiert dann in der bei **i** angegebenen Weise.



¹²⁾ Bei allen hier diskutierten Fragmenten wurde durch exakte Massenmessungen die Zusammensetzung bestätigt.

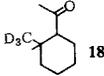
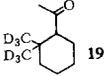
¹³⁾ L. Tökés und C. Djerassi, *Steroids* **6**, 493 (1965).

Daneben treten noch andere Zerfallsprozesse des Sechsrings auf. Im d_4 -Derivat **17** wird m/e 69 zum Teil nach m/e 70 verschoben (Tab. 6), was eine Beteiligung von C-1 erfordert. Eine mögliche Spaltung ist z. B. bei **i'** angegeben. Ganz analoge Erscheinungen treten bei den Fünfring-Verbindungen **11** (hier Fragment m/e 55) und **14** auf (Tab. 4).

Das Fragment m/e 55 (M-99) in Abbild. 6 verschiebt sich in den deuterierten Derivaten (Tab. 6) in genau der gleichen Weise wie m/e 69 (M-85). Hier treten vermutlich analoge Spaltungen des Sechsrings auf, wobei jeweils eine Methylengruppe mehr eliminiert wird.

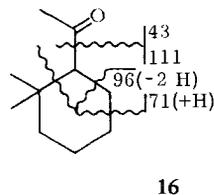
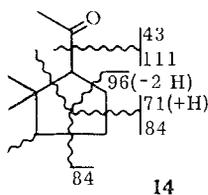
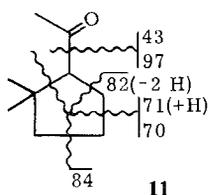
Die restlichen beiden Bruchstücke m/e 96 (M-58) und m/e 71 im Massenspektrum (Abbild. 6) von **16** treten auch bei den bicyclischen Modellen (**b''** und **g'**) auf und dürften auf ähnliche Weise entstehen.

Tab. 6. Massenspektrum von 2.2-Dimethyl-1-acetyl-cyclohexan (**16**) und deuterierten Analoga

Verbindung	Deuterium-Gehalt (%)	M	M-CH ₃	M-H ₂ O	M-43	M-58	M-83	M-85	M-99	M-111
	d_0 100	154	139	136	111	96	71	69	55	43
	d_4 85	158	143	140	112	96	75	69 (40%)	55 (50%)	46
	d_3 14							70 (60%)	56 (50%)	
	d_2 1									
	d_3 >99	157	142	139	114	99	71	72 (~60%)	55 (~60%)	43
			139 ^{a)}					69 (~30%)	58 (~35%)	
	d_6 >99	160	142 ^{a)}	142	117	102	71	72 (~60%)	58 ^{a)}	43
								73-75		

^{a)} Hauptfragment in diesem Massenbereich.

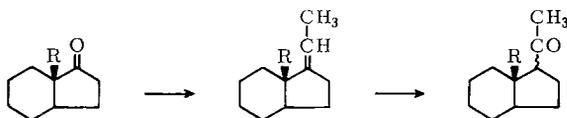
Die Ergebnisse seien mit den analog fragmentierenden Fünfring-Verbindungen **11** und **14** wieder in Diagrammform zusammengefaßt:



Darstellung der Verbindungen

1. Bicyclische Verbindungen

Als Ausgangsprodukte aller 1-Acetyl-hydrindane dienen bekannte α -Hydrindanone¹⁴⁾ (**20**), in die durch Wittig-Reaktion¹⁵⁾ und anschließende Hydroborierung mit Oxydation¹⁶⁾ die Acetylgruppe eingeführt wird:



20a, b

a: R = CH₃, CD₃

b: R = H

Die Konfiguration des Acetylrestes kann mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie bestimmt werden, indem man das Signal der angularen Methylgruppe mit dem C₁₈-Methylsignal analog gebauter Pregnanone vergleicht. Bei α -ständigem Acetyl, d. h. wenn angulares Methyl und Acetyl *trans* zueinander stehen, beobachtet man das Signal allgemein bei tieferem Feld als wenn beide in *cis*-Stellung stehen (Tab. 7).

Tab. 7. Chemische Verschiebung [τ] der angularen Methylgruppe in 8-Methyl-1-acetyl-hydrindanen (in CDCl₃ und TMS als innerem Standard)

Verbindung	angulares CH ₃	C ₁₈ -Methyl eines analogen Steroides
<i>trans</i> -8-Methyl-1 α -acetyl-hydrindan (1a)	9.12	9.10 ^{a)}
<i>trans</i> -8-Methyl-1 β -acetyl-hydrindan (1b)	9.42	9.39 ^{b)}
<i>cis</i> -8-Methyl-1 α -acetyl-hydrindan (4a)	8.78	8.78 ^{c)}
<i>cis</i> -8-Methyl-1 β -acetyl-hydrindan (4b)	9.15	—

^{a)} C₁₈-Methyl von 17 α -Pregnanon-(20).

^{b)} C₁₈-Methyl von 5 α ,14 α ,17 β -Pregnanon-(20); nach R. F. Zürcher, *Helv. chim. Acta* **46**, 2054 (1963).

^{c)} Da aus der Literatur keine NMR-Daten für 14 β -Pregnanone erhältlich waren, wurde 3 β -Acetoxy-5 α ,14 β ,17 α -pregnanon-(20) vermessen (in CDCl₃): τ = 9.21 (s, C₁₉-Methyl), 8.78 (s, C₁₈-Methyl), 8.00 (s, 17 α -Acetyl), 7.88 (s, 3 β -Acetyl). Wir danken Herrn Y. Shimizu, Hokkaido Universität, Japan, für die Überlassung der Probe.

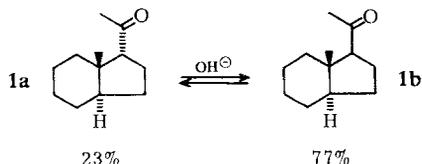
Die Gleichgewichtsverhältnisse der an C-17 stereoisomeren 20-Ketosteroide sind Gegenstand genauer Untersuchungen gewesen¹⁷⁾. Es schien deshalb von Interesse, das Verhalten der analog gebauten *trans*-1-Acetyl-hydrindane zu untersuchen. Equilibrierung von **1a** oder **1b** mit Alkali in Methanol führt zu einem Verhältnis von 23% α - und 77% β -Acetylform (gaschromatographisch bestimmt).

¹⁴⁾ B. Zeeh, G. Jones und C. Djerassi, *Chem. Ber.* **100**, 3204 (1967).

¹⁵⁾ Für analoge Wittig-Reaktionen in der Steroid-Serie vgl. G. Drehfahl, K. Ponsold und H. Schick, *Chem. Ber.* **98**, 604 (1965); A. M. Krubiner und E. P. Oliveto, *J. org. Chemistry* **31**, 24 (1966).

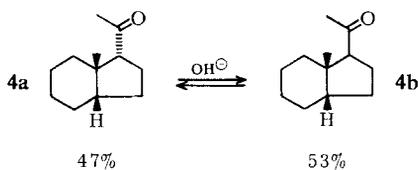
¹⁶⁾ H. C. Brown und C. P. Garg, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2951 (1961).

¹⁷⁾ A. Butenandt und L. Mamoli, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **68**, 1847 (1935); A. Butenandt und G. Fleischer, ebenda **70**, 96 (1937); R. B. Moffett und W. M. Hoehn, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 2098 (1944); M. B. Rubin, *Steroids* **2**, 561 (1963).



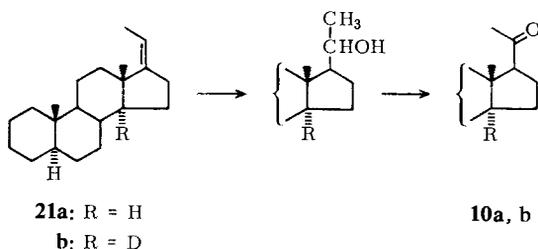
Genau das gleiche Resultat ($17\alpha:17\beta = 23:77$) wird auch beim 14α -Pregnanon-(20) gefunden¹⁷⁾. Die Übereinstimmung ist verständlich, da das *trans*-Hydrindan-System nur eine einzige Konformation mit dem Sechsring in der Sesselform einnehmen kann. Diese entspricht genau der Konformation eines 14α -Steroids, in dem der Ring C naturgemäß in einer starren Sesselform vorliegt.

In der *cis*-Serie wird diese Übereinstimmung nicht mehr gefunden. Obwohl für 14β -Pregnanon-(20) keine genauen Prozentzahlen des Equilibrierungsgleichgewichts vorliegen, wird die 17α -Acetyl-Konfiguration als die weitaus stabilere angegeben¹⁸⁾. Beim *cis*-8-Methyl-1-acetyl-hydrindan treten im Gleichgewicht jedoch annähernd gleiche Mengen 1α - und 1β -Acetylform auf:



Im Gegensatz zum Steroid ist der Sechsring im *cis*-Hydrindan-System beweglich und kann u. a. zwei Sesselformen einnehmen, wodurch der Unterschied verständlich wird.

5α -Pregnanon-(20)- 14α - d_1 (**10b**) wurde aus *cis*- $\Delta^{17(20)}$ - 5α -Pregnen- 14α - d_1 (**21b**) durch Hydroborierung und Oxydation hergestellt:

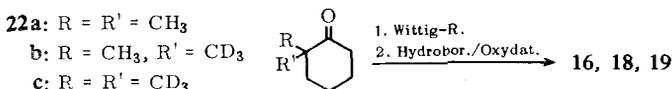


2. Monocyclische Verbindungen

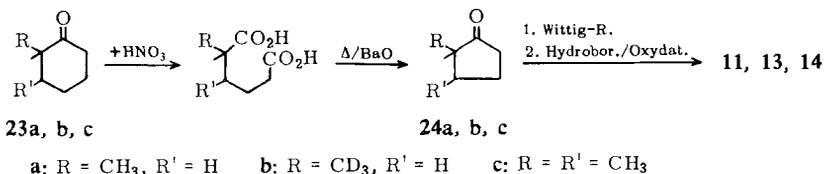
Die Darstellung von **16** erfolgte ausgehend von 2,2-Dimethyl-cyclohexanon (**22a**) durch Wittig-Reaktion und Hydroborierung mit Oxydation¹⁶⁾. Durch Methylierung¹⁹⁾ von Cyclohexanon und 2-Methyl-cyclohexanon mit Methyljodid- d_3 sind die deuterierten Verbindungen **22b** und **c** zugänglich, in die auf gleiche Weise die Acetylseitenkette eingeführt wird (**18**, **19**).

18) H. Mitsuhashi, T. Normura und M. Fukuoka, Steroids **4**, 483 (1964).

19) Nach der Methode von P. Nedenskov, W. Taub und D. Ginsburg, Acta chem. scand. **12**, 1409 (1958).



Analog erhält man die Acetyl-cyclopentane **11**, **13** und **14** aus **24**. Die jeweilige Fünfring-Verbindung wird durch Ringkontraktion²⁰⁾ aus dem entsprechenden Sechsring (**23**) erhalten:



Die Deuterierungen der Acetylseitenkette selbst (**12**, **15**, **17**) werden durch basenkatalysierten Austausch mit Methanol-OD durchgeführt.

Wir danken den Herren *N. Garcia*, *R. G. Ross* und *A. M. Duffield* für die Aufnahme der Massenspektren, der *Stiftung Volkswagenwerk* sowie den *National Institutes of Health* (CA-07195 und GM-06840), *U. S. Public Health Service*, für finanzielle Förderung.

Beschreibung der Versuche

Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer No. 21–103 C der Fa. Consolidated Electrodynamics Corp. aufgenommen. Das gläserne Einlaßsystem wurde auf 200° erhitzt, die Ionisierungsenergie auf 70 eV und der Ionisierungsstrom auf 50 μ A eingestellt. Hochauflösungen sowie Messungen bei verschiedenen Ionisierungsenergien (70, 15 eV) wurden am Massenspektrometer MS-9 der Fa. Associated Electrical Industries mit geheiztem Einlaßsystem ausgeführt. Für die Gaschromatographie verwendeten wir den Aerographen der Fa. Wilkens Instruments Inc. Alle beschriebenen Ketone zeigen im IR-Spektrum (Film) bei 1700/cm eine Carbonylbande. Der Deuteriumgehalt der markierten Derivate wurde massenspektrometrisch bestimmt.

a) *Allgemeine Durchführung der Wittig-Reaktion mit nachfolgender Hydroborierung und Oxydation*

Zu 10 mMol Cycloalkanon und 20 mMol (8.2 g) Äthyl-triphenyl-phosphoniumjodid in 20 ccm absol. Dimethylsulfoxid werden bei Raumtemp. unter Stickstoff 20 mMol (2.25 g) Kalium-tert.-butylat in 10 ccm absol. Dimethylsulfoxid gegeben. Nach 10stdg. Rühren unter N₂ wird die orangefarbene Lösung 3 Std. auf 60° erhitzt, abgekühlt und auf Eis gegossen. Nach zweimaligem Extrahieren mit Petroläther (30–50°) wird die organische Phase zur Entfernung von Triphenylphosphinoxid auf eine mit 10 g Aluminiumoxid (Woelm, Akt.-Stufe I) gefüllte Säule gegeben, mit wenig Petroläther nachgewaschen und anschließend ein Teil des Lösungsmittels über eine Vigreux-Kolonnen abdestilliert.

Die resultierende Lösung (ca. 10–20 ccm) wird — ohne das darin enthaltene Olefin isolieren zu müssen — der Hydroborierung unterworfen. Zunächst werden 30 ccm absol. Tetrahydrofuran zugefügt und dann mit Hilfe eines langsamen Stickstoffstromes bei Raumtemp. Diboran eingeleitet. Das Diboran wird „ex situ“ hergestellt, indem man eine Lösung aus 0.6 g NaBH₄ und 30 ccm Diäthylenglykol-dimethyläther (Diglyme) in ca. 30 Min. in eine

²⁰⁾ *H. Meerwein* und *W. Unkel*, Liebigs Ann. Chem. **376**, 152 (1910); *C. F. Wilcox* und *M. Mesirov*, J. org. Chemistry **25**, 1841 (1960).

Mischung aus 5 g BF_3 -Ätherat und 15 ccm Diglyme eintropft²¹⁾. Nach 5stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird überschüss. Diboran mit wenig Eis zerstört und 30 ccm Äther hinzugefügt. Man gibt 2 ccm einer *Dichromat-Lösung*²²⁾ zu und rührt 6 Stdn. Dann wird mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, 2mal mit Wasser gewaschen, eingengt und durch 5 g Aluminiumoxid filtriert. Es wird mit etwas Petroläther/Äther (1:1) nachgewaschen, die vereinigten Lösungen werden eingengt und destilliert bzw. gaschromatographiert (im allgemeinen an einer 4-m-Säule mit 15% Carbowachs auf Chromosorb). Gesamtausb. an Keton: 25–50%.

trans-8-Methyl-1 α - und -1 β -acetyl-hydrindan (**1a** und **1b**): Aus *trans*-8-Methyl-hydrindanon-(1)^{23,14)} nach Methode a); man erhält ein Isomerengemisch **1a** + **1b** im Verhältnis von etwa 1:4; Ausb. ca. 50%; Trennung durch präparative Gaschromatographie (4-m-Säule mit 15% Carbowachs auf Chromosorb, 175°), wobei **1a** die kürzere Retentionszeit besitzt.

1b: Sdp.₇₆₀ 262–265°, Sdp.₄₀ 164–166°; NMR (CCl_4): $\tau = 7.99$ (s, CH_3CO) und Tab. 7.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ (180.3) Ber. C 79.94 H 11.18 Gef. C 79.65 H 11.39

1a: NMR (CCl_4): $\tau = 7.97$ (s, CH_3CO) und Tab. 7. Gef. C 79.59 H 11.40

cis-8-Methyl-1 α - und -1 β -acetyl-hydrindan (**4a** und **b**): Aus *cis*-8-Methyl-hydrindanon-(1)^{23,14)} nach Methode a); man erhält ein Isomerengemisch **4a** + **b** im Verhältnis von etwa 3:2 (gaschromatographisch bestimmt); Ausb. ca. 50%; Trennung durch präparative Gaschromatographie (4-m-Säule mit 15% Carbowachs auf Chromosorb, 175°), wobei **4b** die kürzere Retentionszeit besitzt.

4b²⁴⁾: Sdp.₄₀ ca. 156–158°; NMR (CCl_4): $\tau = 7.98$ (s, CH_3CO) und Tab. 7.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ (180.3) Ber. C 79.94 H 11.18 Gef. C 79.95 H 11.12

4a: NMR (CCl_4): $\tau = 7.98$ (s, CH_3CO) und Tab. 7. Gef. C 79.75 H 11.05

cis-1 ξ -Acetyl-hydrindan (**8**): Aus *cis*-Hydrindanon-(1)^{25,14)} nach Methode a); Gaschromatographie zeigt ein Isomerenverhältnis von 85:15 (15proz. Carbowachs-Säule, 4 m, 175°). Das Hauptisomere (kürzere Retentionszeit) wurde isoliert; Ausb. ca. 35%. Zuordnung der Stereochemie ist nicht möglich; Sdp.₁₅ 122° (Lit.²⁶⁾; Sdp.₁₅ 122°; NMR (CCl_4): $\tau = 7.95$ (s, CH_3CO).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ (166.3) Ber. C 79.46 H 10.91 Gef. C 79.48 H 10.73

Die deuterierten Derivate **2a**, **b**, **5a**, **b**, **6a**, **7a** und **9** wurden auf analoge Weise aus entsprechend deuterierten Hydrindanon-(1)¹⁴⁾ hergestellt.

2.2-Dimethyl-1-acetyl-cyclopentan (**11**)²⁷⁾: Aus 2.2-Dimethyl-cyclopentan²⁰⁾ nach Methode a); Ausb. ca. 35%; Sdp.₃₆ 87°; NMR (CCl_4): $\tau = 7.95$ (s, CH_3CO), 8.82 und 9.14 (s, CH_3 -Gruppen an C-2)²⁸⁾.

$\text{C}_6\text{H}_{16}\text{O}$ (140.2) Ber. C 77.09 H 11.50 Gef. C 76.83 H 11.56

21) Zur Methodik vgl. z. B. M. Nussim, Y. Mazur und F. Sondheimer, J. org. Chemistry **29**, 1120 (1964).

22) Nach H. C. Brown¹⁶⁾ aus 11 g $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 8.25 ccm H_2SO_4 und soviel Wasser hergestellt, daß ein Volumen von 45 ccm entsteht.

23) W. S. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **66**, 215 (1944); W. S. Johnson, B. Bannister und R. Pappo, ebenda **78**, 6331 (1956).

24) S. Raymahasay, S. K. Sengupta und B. K. Bhattacharyya, J. Indian chem. Soc. **36**, 765 (1959), C. A. **54**, 13075f (1960), synthetisierten **4** (Sdp.₄₀ 158–162°); die Stereochemie wird nicht angegeben.

25) A. Windaus, W. Hückel und G. Reverey, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 97 (1923).

26) L. E. Coles, W. H. Linnell, D. W. Mathieson und A. S. Shoukri, J. chem. Soc. [London] **1954**, 2617.

27) P. G. Stevens und S. C. Spalding, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1687 (1949).

28) P. Le Perche, F. Rouessac und J.-M. Conia, Bull. Soc. chim. France **1967**, 826.

2.2.3-Trimethyl-1 ξ -acetyl-cyclopentan (14): Aus 2.2.3-Trimethyl-cyclopentan²⁹⁾ nach Methode a); Ausb. ca. 25%; Sdp.₄₀ 98–102°; NMR (CCl₄): τ = 7.92 (s, CH₃CO), 8.88 und 9.42 (s, Methylgruppen an C-2), 9.15 (d, J = 5 Hz, Methyl an C-3). Die Stereochemie kann nicht angegeben werden.

C₁₀H₁₈O (154.2) Ber. C 77.86 H 11.76 Gef. C 77.59 H 11.96

2.2-Dimethyl-1-acetyl-cyclohexan (16): Aus 2.2-Dimethyl-cyclohexanon nach Methode a); Ausb. ca. 35%; Sdp.₇₆₀ 195°; NMR (CCl₄): τ = 7.95 (s, CH₃CO), 9.04 und 9.08 (s, CH₃-Gruppen an C-2).

C₁₀H₁₈O (154.2) Ber. C 77.86 H 11.76 Gef. C 77.49 H 11.70

b) Deuterierungen der Acetylseitenkette

Die d₄-Derivate **3a**, **b**, **12**, **15** und **17** werden aus den entsprechenden nicht-deutierten Verbindungen **1a**, **b**, **11**, **14** und **16** auf folgende Weise hergestellt:

5 mMol der Acetylverbindung werden 8 Stdn. mit einer Lösung aus 6 ccm CH₃OD, 0.6 g Natrium und 12 ccm Deuteriumoxid gekocht. Dann wird mit Äther/Petroläther (1:1) extrahiert, die organische Phase abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und gaschromatographiert (4-m-Säule mit 15% Carbowachs auf Chromosorb).

c) Equilibrierungen der 1-Acetyl-hydrindane an C-1

Je 50 mg **1a** oder **b** bzw. **4a** oder **b** werden je 2 Stdn. in 5 ccm einer 2.5proz. methanol. Kaliumhydroxid-Lösung gekocht und anschließend gaschromatographiert (4-m-Säule mit 15% Carbowachs auf Chromosorb, 175°).

d) 5 α -Pregnanon-(20) (**10a**): 0.5 ccm einer 1 *m* Diboran-Lösung in Tetrahydrofuran werden unter Rühren und Stickstoff zu einer Lösung aus 60 mg *cis*- $\Delta^{17(20)}$ -5 α -Pregnen³⁰⁾ und 7 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben. Nach 90 Min. Stehenlassen bei Raumtemp. werden 25 ccm einer 10proz. wäbr. NaOH-Lösung vorsichtig zugetropft, auf 0° abgekühlt und 1.6 ccm 30proz. Wasserstoffperoxid innerhalb von 5 Min. zugegeben. Das Rühren wird 1 Stde. bei 0° fortgesetzt, die Lösung mit Äther extrahiert, die organische Phase mit 10proz. NaHSO₄-Lösung sowie Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Dabei bleiben 69 mg eines weißen Stoffes³¹⁾ zurück. Das Rohprodukt wird nach Jones³²⁾ oxydiert. Es resultieren 40 mg **10a**; Schmp. 134–136° (aus Methanol) (Lit.³³⁾: 136–137°). Es handelt sich ausschließlich um das 17 β -Epimere. Die 17 α -Verbindung konnte weder im NMR-Spektrum noch durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden.

5 α -Pregnanon-(20)-14 α -d₁ (**10b**) wird analog aus *cis*- $\Delta^{17(20)}$ -5 α -Pregnen-14 α -d₁³⁰⁾ durch Hydroborierung und Oxydation hergestellt; Schmp. 134–136° (aus Methanol); d-Gehalt: 85% d₁.

²⁹⁾ L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz und K. Pfeiffer, Helv. chim. Acta **31**, 429 (1948).

³⁰⁾ L. Tökés, G. Jones und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc., im Druck.

³¹⁾ Ein Vergleich dieses Stoffes mit authent. 5 α -Pregnanol-(20 α) zeigte, daß es sich ausschließlich um den 20 α -Alkohol handelt. Das 20 β -Epimere konnte nicht nachgewiesen werden.

³²⁾ K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. [London] **1946**, 39.

³³⁾ J. Romo, M. Romero, C. Djerassi und G. Rosenkranz, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1528 (1951).