

Henry Laurent, Gerhard Schulz und Rudolf Wiechert

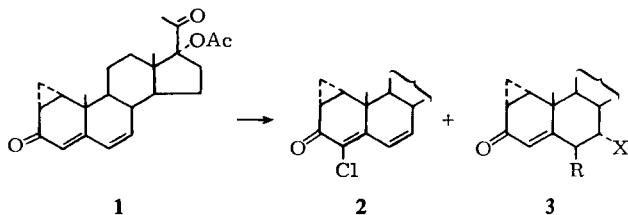
## Darstellung und Reaktionen von 6.7-disubstituierten 3-Oxo-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ -steroiden

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 16. Januar 1969)

Aus 17-Acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylene- $\Delta^{4,6}$ -pregnadiendion-(3.20) (**1**) entstehen durch Einwirkung von *N*-Chlor- bzw. *N*-Brom-succinimid und Perchlorsäure in Gegenwart nucleophiler Reagenzien die 6.7-disubstituierten 3-Oxo-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylene- $\Delta^4$ -steroidoide **3**. Diese Reaktion ist ohne den 1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -Methylen-Substituenten nicht möglich. Die Umsetzungen dieser Verbindungen unter dem Einfluß von Basen werden beschrieben. Dabei entstehen das 6 $\beta$ .7 $\beta$ -Epoxid **6** sowie die 4- bzw. 6-substituierten 3-Oxo- $\Delta^{4,6}$ -steroidoide **2**, **10**, **16** und **17**.

In der Reihe der 3-Oxo-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylene- $\Delta^{4,6}$ -steroidoide, Verbindungen mit außerordentlich starker gestagener<sup>1)</sup> und antiandrogener<sup>2)</sup> Hormonwirkung, beschäftigten wir uns mit der Chlorierung des Dienon-Systems.



3	a	b	c	d	e	f	g	h	i	k	l	m	n
R	OCHO	OH	OH	Cl	Cl	Br	F	F	OAc	OAc	OCHO	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
X	Cl	Cl	Br	Cl	Br	Br	Br	Cl	Cl	Br	Br	Cl	Br

Das 1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -Methylene- $\Delta^{4,6}$ -3-keton **1**<sup>3)</sup> reagiert mit einer Lösung von Chlor in Propionsäure in Gegenwart von Dimethylformamid<sup>4)</sup> unter Bildung eines Gemisches, aus dem sich erwartungsgemäß **2** und überraschend **3a** und **3b** im Verhältnis 1 : 1.6 : 1.3 durch Chromatographie rein isolieren lassen.

Die Strukturen dieser Verbindungen folgen aus den spektroskopischen Daten und Elementaranalysen.

Das UV-Maximum von **2** ( $\epsilon_{295} = 18500$ ) ist gegenüber dem des Dienons **1** um 13 nm bathochrom verschoben. Eine entsprechende Verschiebung (14.5 bzw. 13 nm) geben *Kirk*

<sup>1)</sup> R. Wiechert und F. Neumann, *Arzneimittel-Forsch.* **15**, 244 (1965).

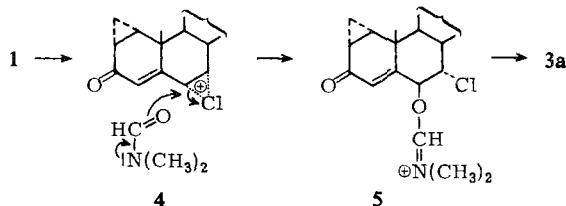
<sup>2)</sup> R. Wiechert, H. Steinbeck, W. Elger und F. Neumann, *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 1103 (1967).

<sup>3)</sup> R. Wiechert und E. Kaspar, *Chem. Ber.* **93**, 1710 (1960).

und Petrow<sup>4)</sup> sowie Brückner, Hampel und Johnsen<sup>5)</sup> für verschiedene 4-Chlor-3-oxo- $\Delta^4$ -steroide an. Im NMR-Spektrum von **2** erscheinen die beiden olefinischen Protonen an C-6 und C-7 als Doppeldoublets bei  $\delta = 6.70$  und  $6.15$  ppm ( $J_{6,7} = 10$  Hz,  $J_{7,8} = 1.2$  Hz und  $J_{6,8} = 1.7$  Hz).

Für das 7-Chlor-6-formyloxy-steroid **3a** ergeben Analyse und Massenspektrum die Summenformel  $C_{25}H_{31}ClO_6$ . Das UV-Maximum ( $\epsilon_{230} = 12700$ ) weist auf ein 6-substituiertes  $\Delta^4$ -3-Keton hin. Im NMR-Spektrum erscheint bei tiefem Feld ( $\delta = 8.03$  ppm) das Singulett der Formyloxy-Gruppe, bei  $\delta = 5.92$  ppm findet man das etwas verbreiterte Signal des olefinischen Protons an C-4, das 6-H-Signal erscheint als Doublett bei  $\delta = 5.57$  ppm ( $J_{6,7} = 2.5$  Hz), 7-H bildet ein Multiplett bei  $\delta = 4.13$  ppm. Die kleine Kopplungskonstante zeigt, daß die Wasserstoffatome an C-6 und C-7 diäquatorial angeordnet sind, die 6,7-Substituenten stehen dann diaxial. Entsprechend läßt sich der Struktur- und Konfigurationsbeweis für **3b** führen. Außerdem kann man **3a** durch saure Verseifung mit Perchlorsäure in **3b** überführen.

Die Entstehung der 7 $\alpha$ -Chlor-6 $\beta$ -formyloxy-Verbindung **3a** läßt sich über den nucleophilen Angriff von Dimethylformamid auf das primär gebildete cyclische Chloronium-Ion **4** und anschließende Hydrolyse der Imoniumstruktur **5** erklären<sup>6)</sup>. Das Chlorhydrin **3b** bildet sich aus dem leicht verseifbaren Formiat **3a**.



Das Dienon **1** sollte demnach, in Analogie zu den glatt verlaufenden HOCl- und HOBr-Additionen an die  $\Delta^{5-7}$  bzw.  $\Delta^{9(11)}$ -Steroide<sup>8)</sup>, das Chlorhydrin **3b** und das entsprechende Bromhydrin **3c** liefern. Die Voraussage wird durch das Experiment bestätigt. Man erhält aus **1** mit *N*-Chlor- bzw. *N*-Brom-succinimid und Perchlorsäure in wäßrigem Dioxan ohne wesentliche Nebenreaktion die gewünschten Halohydrine. Diese Reaktion ist insofern bemerkenswert, als die nicht in 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -Stellung methylenierten 3-Keto- $\Delta^4$ ,6-steroiden unter gleichen Bedingungen keine 6,7-Halohydrine bilden<sup>5)</sup>.

Durch die Einwirkung von *N*-Chlor- oder *N*-Brom-succinimid auf **1**, unter Variation der nucleophilen Reaktionspartner ( $Cl^{\ominus}$ ,  $Br^{\ominus}$ ,  $F^{\ominus}$ ,  $CH_3CO_2H$ ,  $HCO_2H$ ,  $CH_3OH$ ), erhält man die *trans*-diaxialen 7-Halogen-steroiden **3a** und **3d**—n.

Wir haben die chemische Verschiebung des 19-Methyl-NMR-Signals der Verbindungen **3** mit dem  $\delta$ -Wert für die 19-Methylgruppe des 17-Acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylene- $\Delta^4$ -pregnendions-

<sup>4)</sup> D. N. Kirk und V. Petrow, J. chem. Soc. [London] **1958**, 1334.

<sup>5)</sup> K. Brückner, B. Hampel und U. Johnsen, Chem. Ber. **94**, 1225 (1961).

<sup>6)</sup> H. Reimann, E. P. Oliveto, R. Neri, M. Eisler und P. Perlman, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2308 (1960).

<sup>7)</sup> V. Grenville, D. K. Patel, V. Petrow, I. A. Stuart-Webb und D. M. Williamson, J. chem. Soc. [London] **1957**, 4105; M. Akhtar und D. H. R. Barton, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1528 (1964); H. Ueberwasser, K. Heusler, J. Kalyoda, Ch. Meystre, P. Wieland, G. Anner und A. Wettstein, Helv. chim. Acta **46**, 344 (1963).

<sup>8)</sup> J. Fried und E. F. Sabo, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1130 (1957).

(3.20)<sup>9)</sup> und den von *Cohen* und *Rock*<sup>10)</sup> angegebenen Inkrementen für die entsprechenden 6 $\beta$ -Substituenten berechnet und mit den gemessenen Werten verglichen (Tab.). Die recht gute Übereinstimmung zeigt, daß die angenommene 6 $\beta$ -Konfiguration zutrifft.

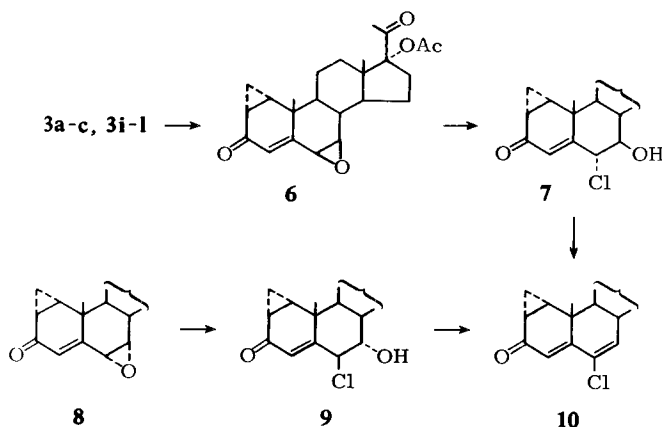
Chemische Verschiebung der 19-CH<sub>3</sub>-NMR-Signale in 3-Oxo-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ -steroiden

Verbindung	6 $\beta$ -Substituent	berechnet $\delta$ [ppm]	gemessen $\delta$ [ppm]
17-Acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylene- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20)	H	—	1.29
<b>3g, h</b>	F	1.40	1.37*)
<b>3d, e</b>	Cl	1.58	1.53
<b>3f</b>	Br	1.63	1.60
<b>3b, c</b>	OH	1.47	1.42
<b>3i, k</b>	OAc	1.39	1.36
<b>3a, l</b>	OCHO	—	1.37
<b>3m, n</b>	OCH <sub>3</sub>	1.37	1.35

\*) Dublett ( $J = 1.5$  Hz).

In **3g** und **3h** wird das Signal der 19-Methylgruppe infolge Spin-Kopplung mit dem 6 $\beta$ -Fluorkern zum Dublett aufgespalten ( $J = 1.5$  Hz), das C-4-Proton erscheint durch allylische H—F-Kopplung als Dublett bei  $\delta = 5.90$  ppm ( $J = 5.5$  Hz) und der 6 $\alpha$ -Wasserstoff infolge geminaler Kopplung mit dem Fluor ( $J = 48.5$  Hz) und vicinaler Kopplung mit dem 7 $\beta$ -H ( $J = 3$  Hz) als doppeltes Dublett bei  $\delta = 5.00$  bzw. 4.90 ppm. Entsprechende Kopplungskonstanten und chemische Verschiebungen wurden von *Wittstruck*, *Malhotra*, *Ringold* und *Cross*<sup>11)</sup> am 6 $\beta$ -Fluor- $\Delta^4$ -androstendion-(3.17) beobachtet.

Aus dem Chlor- bzw. Bromhydrin **3b** und **3c** sowie aus den entsprechenden 6 $\beta$ -Acylaten **3a** und **3i**—**l** bildet sich mit Kaliumcarbonat in Äthanol das 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxid **6**. Dieses unterscheidet sich im NMR-Spektrum von dem aus **1** durch Oxydation mit Persäuren erhältlichen 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Epoxid **8**<sup>12)</sup> in der Lage des 19-CH<sub>3</sub>-Signals. Die C-19-Protonen von **6** absorbieren bei  $\delta = 1.30$  ppm, während die von **8** bei  $\delta = 1.18$  ppm erscheinen.



9) G. Schulz und R. Wiechert, Chem. Ber. **99**, 1128 (1966).

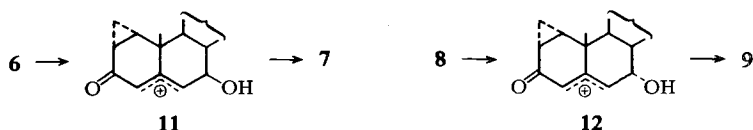
10) A. I. Cohen und S. Rock, Steroids **3**, 243 (1964).

11) T. A. Wittstruck, S. K. Malhotra, H. J. Ringold und A. D. Cross, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3038 (1963).

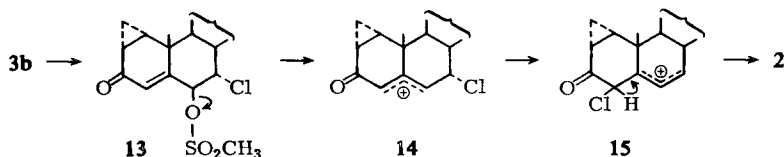
Die 6,7-Epoxide **6** und **8** lassen sich durch Einwirkung von Lithiumchlorid in Essigsäure in zwei verschiedene Chlorhydrine überführen, die nicht mit dem Chlorhydrin **3b** identisch sind und die beide, nach Dehydratisierung über das Mesylat, die 6-Chlor- $\Delta^4,6$ -Verbindung **10**<sup>12)</sup> ergeben.

Aufgrund der NMR-Spektren kann man den aus den Epoxiden erhältlichen Chlorhydrinen die Konfigurationen **7** und **9** mit diäquatorialen bzw. diaxialen 6,7-Substituenten zuordnen. Das axiale Proton an C-6 der Verbindung **7** gibt ein Doppel-dublett bei  $\delta = 4.67$  ppm infolge Kopplung mit dem axialen Proton an C-7 ( $J = 10$  Hz) und dem olefinischen Proton an C-4 ( $J = 2.3$  Hz), während das äquatoriale C-6-Proton in **9** nur als Dublett bei  $\delta = 4.42$  ppm ( $J = 3$  Hz) erkennbar ist.

Die Öffnung des  $\alpha$ -Epoxids **8** zum *trans*-diaxialen Chlorhydrin **9** erfolgt nach der Regel von *Fürst* und *Plattner*<sup>13)</sup>, während das  $\beta$ -Epoxid **6** *trans*-diäquatorial aufgespalten wird. In beiden Fällen begünstigt offensichtlich die Ausbildung eines Allyl-Kations die Bildung einer 7-Hydroxylgruppe.



Bei der Einwirkung von Methansulfochlorid auf das Chlorhydrin **3b** in Gegenwart von Pyridin und Dimethylformamid entsteht nicht die erwartete 7-Chlor- $\Delta^4,6$ -Verbindung, sondern das bereits erwähnte 4-Chlor- $\Delta^4,6$ -steroid **2**.



Die Solvolyse des zunächst gebildeten Mesylats **13** sollte über das Allyl-Kation **14** laufen, das sich in das Kation **15** umlagert. Durch Abgabe eines Protons entsteht das 4-Chlor-dienon **2**.

Die 6 $\beta$ ,7 $\alpha$ -Dihalogen-steroide **3d–g** wurden den verschiedensten Dehydrohalogenierungsbedingungen unterworfen. Aus der Dichlorverbindung **3d** erhält man beim Erhitzen mit Lithiumbromid in Dimethylformamid<sup>14)</sup> das 4-Chlor- $\Delta^4,6$ -3-keton **2**, dagegen mit 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]nonen-(5)<sup>15)</sup> die 6-Chlor- $\Delta^4,6$ -Verbindung **10**. Die Reaktion **3d**  $\rightarrow$  **2** dürfte ebenfalls über die Kationen **14** und **15** zu erklären sein.

Aus **3e** erhält man beim Erhitzen in Diazabicyclononen, Chinaldin oder 2,4-Lutidin ebenfalls die 6-Chlorverbindung **10**. Das Dibromid **3f** spaltet in der Hitze in Dimethylformamid in Gegenwart von Lithiumbromid  $\text{Br}_2$  unter Rückbildung von **1** ab, die

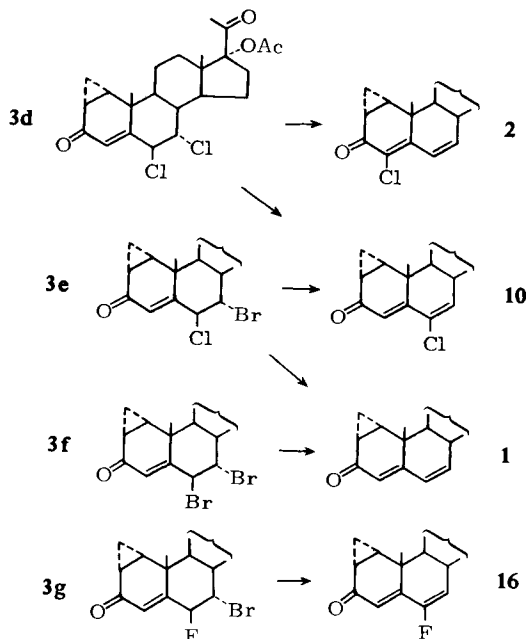
<sup>12)</sup> Schering AG (Erf. R. Wiechert) D. A. S. 1158966, C. 1964, 42–1594.

<sup>13)</sup> A. Fürst und P. A. Plattner, Helv. chim. Acta **32**, 275 (1949); Abstracts of Papers, 12<sup>th</sup> International Congress of Pure and Applied Chemistry, New York 1951, 409.

<sup>14)</sup> R. Joly, J. Warnant, G. Nominé und D. Bertin, Bull. Soc. chim. France **1958**, 366.

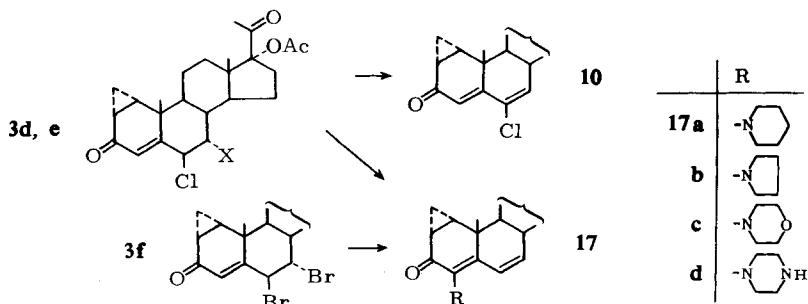
<sup>15)</sup> H. Oediger, H.-J. Kabbe, F. Möller und K. Eiter, Chem. Ber. **99**, 2012 (1966).

analoge Reaktion, nur etwas langsamer, findet auch mit der Chlor-brom-Verbindung **3e** statt. Ebenfalls mit Diazabicyclononen erhält man aus **3g** die 6-Fluorverbindung **16**<sup>16)</sup>.



Brückner, Hampel und Johnsen<sup>5)</sup> berichteten bereits über die Darstellung von 4-Halogen-3-oxo- $\Delta^{4,6}$ -steroiden aus den  $\Delta^4$ -3-Oxo-6 $\beta$ ,7 $\alpha$ -dihalogeniden durch Erhitzen mit Lithiumchlorid in Dimethylformamid oder in Pyridin. Die Dihalogenide wurden durch Einwirkung von Chlor in Propionsäure bzw. Brom in Essigsäure auf eine Lösung der  $\Delta^{4,6}$ -3-Ketone in Dioxan und Äther gewonnen. Weiterhin konnten die 4-Halogen-3-oxo- $\Delta^{4,6}$ -steroido durch Behandlung von  $\Delta^{4,6}$ -3-Ketonen mit *N*-Chlor- bzw. *N*-Brom-succinimid in Gegenwart wäßriger Perchlorsäure und anschließende Chromatographie der Rohprodukte an Aluminiumoxid erhalten werden.

Führt man die Dehydrohalogenierung der 6,7-Dihalogenide **3d** oder **3e** in einer Lösung von Piperidin aus, so erhält man neben der 6-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -Verbindung **10** ein gelbes, stickstoffhaltiges Steroid, das nach den spektralen Daten die Struktur eines 4-Piperidino- $\Delta^{4,6}$ -3-ketons **17a** besitzen muß.

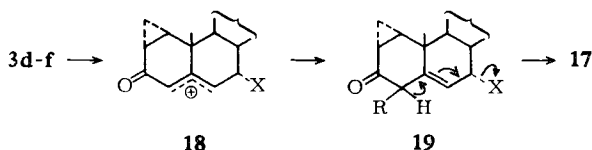


<sup>16)</sup> Schering AG (Erf. R. Wiechert) D.A.S. 1186854, C. 1965, 39—1871.

Das UV-Spektrum enthält neben der für  $\Delta^4$ ,6-3-Ketone typischen  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Bande bei 282 nm ( $\epsilon = 14600$ ) ein weiteres Maximum bei 395 nm ( $\epsilon = 1650$ ), das mit seinem langwelligen Teil bis in den sichtbaren Bereich des Spektrums hineinreicht und dadurch die gelbe Eigenfarbe der Verbindung bewirkt. Im NMR-Spektrum von **17a** sind die Protonen an C-6 und C-7 als Doppeldubletts bei  $\delta = 6.87$  und 5.92 ppm wie bei der Verbindung **2** zu erkennen.

Die 6 $\beta$ ,7 $\alpha$ -Dibromverbindung **3f** liefert beim Erhitzen in Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin und Piperazin die 4-Amino-steroide **17** in Ausbeuten zwischen 16 und 76%, ohne daß es dabei zur Bildung von Nebenprodukten kommt.

Die Entstehung der 4-Amino-steroide **17** läßt sich ebenfalls über ein intermediär gebildetes Allyl-Kation **18** formulieren, das durch den nucleophilen Angriff eines Lösungsmittelmoleküls in **19** übergeht. Durch 1,4-Eliminierung von HX entsteht daraus die entsprechende Verbindung **17**.



Im peroralen Clauberg-Test<sup>1)</sup> am intakten oder kastrierten infantilen weiblichen Kaninchen zeigen die Verbindungen **2**, **3d–h**, **3l**, **6** und **17** Gestagenwirkung. Bemerkenswert ist die starke gestagene Aktivität des 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -Methylen-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epoxids **6**, das selbst in hohen Dosen keine ovulationshemmende oder antiandrogene Wirkung aufweist.

Die Elementaranalysen wurden in unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dipl.-Ing. J. Huber ausgeführt. Für die Aufnahme der IR- und UV-Spektren danken wir Herrn Dr. G. Cleve, für präparative Mitarbeit Herrn D. Bittler und Herrn K. Pulletz.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die spezifischen Drehungen wurden in 1proz. Lösung in Chloroform bei 25° aufgenommen. Die UV-Spektren in Methanol nahmen wir im Cary 14, soweit nicht anders angegeben, auf und die Nah-IR-Spektren in Chloroform im Beckman DK 1. Zur Aufnahme der IR-Spektren dienten getemperte KBr-Tabletten. Die NMR-Spektren in Deuteriochloroform wurden mit dem Varian A 60 hergestellt, Tetramethylsilan als interner Standard. Die Massenspektren nahm man mit einem Atlas CH 4 auf. Die Chromatographien wurden an der 50fachen Menge Kieselgel nach der Gradienten-Methode vorgenommen.

4-Chlor-17-acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metylen- $\Delta^4$ ,6-pregnadiendion-(3.20) (**2**), 7 $\alpha$ -Chlor-6 $\beta$ -formyloxy-17-acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (**3a**) und 7 $\alpha$ -Chlor-6 $\beta$ -hydroxy-17-acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (**3b**)

a) Eine Lösung von 5.0 g 17-Acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metylen- $\Delta^4$ ,6-pregnadiendion-(3.20) (**1**)<sup>3)</sup> in 200 ccm Dimethylformamid wird bei –20° mit einer Lösung 930 mg Chlor in 14.3 ccm Propionsäure versetzt. Nach 18stdg. Reaktion bei –15° wird in Eiswasser eingerührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, gewaschen, getrocknet und chromatographiert. 12–14% Aceton/Pentan eluieren 570 mg (10%) **2** vom Schmp. 256–256.5° (Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D^{25}$ : +115°.

UV:  $\epsilon_{215} = 5750$ ,  $\epsilon_{295} = 18500$ .

IR: 3-CO 1665, 20-CO 1700, 17-OAc 1720/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.23, 21-CH<sub>3</sub> s 2.10, 17-OAc s 2.05, 6-H dd 6.70 ( $J = 10$  und 1.7 Hz), 7-H dd 6.15 ppm ( $J = 10$  und 1.2 Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>4</sub> (417.0) Ber. C 69.14 H 7.01 Cl 8.50 O 15.35  
Gef. C 68.85 H 7.12 Cl 8.33 O 14.96  
Mol.-Gew. 416/418 (massenspektrometr.)

16–18% Aceton/Pentan eluieren 950 mg (16%) **3a** vom Schmp. 247–248° (Essigester).  $[\alpha]_D^{20} = +203^\circ$ . — UV:  $\epsilon_{230} = 12700$ .

IR: 3-CO 1667, 20-CO und 17-OAc 1722/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.37, 21-CH<sub>3</sub> s 2.15, 17-OAc s 2.08, 6-OCHO s 8.03, 4-H s 5.92, 6-H d 5.57 ( $J = 2.5$  Hz), 7-H m 4.13 ppm ( $W_{1/2} = 5$  Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>6</sub> (463.0) Ber. C 64.86 H 6.75 Cl 7.66 O 20.73  
Gef. C 64.67 H 6.67 Cl 7.85 O 21.02  
Mol.-Gew. 462/464 (massenspektrometr.)

25–30% Aceton/Pentan eluieren 760 mg (13%) **3b** vom Schmp. 243–244° (Essigester).  $[\alpha]_D^{20} = +162^\circ$ . — UV:  $\epsilon_{231} = 13000$ .

IR: 3-CO 1665, 20-CO 1715, 17-OAc 1747/cm. Nah-IR: 1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -CH<sub>2</sub> 6100, 4550/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.42, 21-CH<sub>3</sub> s 2.15, 17-OAc s 2.08, 4-H s 5.77, 6-H d 4.38 ( $J = 3$  Hz), 7-H m 4.20 ppm ( $W_{1/2} = 5$  Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>5</sub> (435.0) Ber. C 66.27 H 7.18 Cl 8.15 O 18.40  
Gef. C 66.14 H 7.08 Cl 8.08 O 18.27  
Mol.-Gew. 434/436 (massenspektrometr.)

b) 400 mg **3b** werden in einem Gemisch aus 5.6 ccm *Dimethylformamid*, 1.6 ccm *Pyridin* und 0.8 ccm *Methansulfochlorid* 3.5 Stdn. auf 80° erhitzt. Man gießt in Wasser, saugt das ausgefällte Produkt ab, wäscht mit Wasser und trocknet i. Vak. Das Rohprodukt wird mittels präparativer Schichtchromatographie gereinigt. Entwicklung: 5 × Chloroform. Ausb. 50 mg (13%) **2**.

c) 80 mg **3d** in 5 ccm *Dimethylformamid* versetzt man mit 57 mg *LiBr* und 48 mg *Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>* und erhitzt 4 Stdn. auf 140°. Das Produkt wird durch Wasserfällung isoliert und aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 15 mg (20%) **2**.

d) Eine Lösung von 500 mg **1** in 25 ccm konz. *Ameisensäure* wird mit 500 mg *N-Chlor-succinimid* in 1.0 ccm *HCl*-gesättigtem Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 1 Stde. bei Raumtemp., gießt in Wasser, saugt das ausgefällte Produkt ab, wäscht mit Wasser neutral, trocknet i. Vak. und kristallisiert aus Aceton/Hexan. Ausb. 555 mg (92%) **3a**.

e) 5.0 g **1** in 250 ccm Dioxan versetzt man mit 20.0 g *N-Chlor-succinimid*, 135 ccm Wasser und 12.5 ccm 70proz. *HClO<sub>4</sub>*. Nach 90 Min. gießt man in natriumsulfithaltiges Wasser, isoliert das Produkt, wie unter b) beschrieben, und kristallisiert aus Methylenchlorid/Diisopropyläther. Ausb. 2.24 g (39%) **3b**.

f) Zu 150 mg **3a** in 30 ccm Methanol gibt man 0.3 ccm 70proz. *HClO<sub>4</sub>*. Nach 2.5 Stdn. wird, wie unter b) beschrieben, isoliert und aus Diisopropyläther umkristallisiert. Ausb. 113 mg (80%) **3b**.

7 $\alpha$ -Brom-6 $\beta$ -hydroxy-17-acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -metylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (**3c**): Eine Lösung von 30.0 g **1** in 1200 ccm Dioxan wird mit 30 g *N-Brom-succinimid*, 300 ccm dest. Wasser und 30 ccm 70proz. *HClO<sub>4</sub>* versetzt. Man rührt 30 Min. bei Raumtemp. und gießt in 7.5 l Wasser,

die 30 g Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> gelöst enthalten. Die ausgefällte Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, i. Vak. getrocknet und aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 28.25 g (75%) **3c** vom Schmp. 195–196.5°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +128°. – UV:  $\epsilon_{232}$  = 12700.

IR: 3-CO 1665, 20-CO 1715, 17-OAc 1747/cm. Nah-IR: 1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -CH<sub>2</sub> 6080, 4500/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.42, 21-CH<sub>3</sub> s 2.13, 17-OAc s 2.05, 4-H s 5.73, 6-H d 4.50 ( $J$  = 3 Hz), 7-H m 4.25 ppm ( $W_{1/2}$  = 5 Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BrO<sub>5</sub> (479.4) Ber. C 60.12 H 6.52 Br 16.67 O 16.69

Gef. C 60.07 H 6.71 Br 16.95 O 15.98

6 $\beta$ .7 $\alpha$ -Dichlor-17-acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3,20) (**3d**): 10.0 g **1** in 500 ccm konz. Essigsäure versetzt man mit 50 g LiCl, 10 g *N*-Chlor-succinimid und 20 ccm HCl-gesättigtem Dioxan, rührt 30 Min. bei Raumtemp. und gießt dann in Wasser. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet und chromatographiert. 19–22% Aceton/Pentan eluieren 3.89 g (33%) **3d** vom Schmp. 258–259° (Zers.) (Aceton/Hexan). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +148°. – UV:  $\epsilon_{234}$  = 12600.

IR: 3-CO 1665, 20-CO und 17-OAc 1730/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.78, 19-CH<sub>3</sub> s 1.53, 21-CH<sub>3</sub> s 2.15, 17-OAc s 2.08, 4-H s 5.87, 6-H d 4.72 ( $J$  = 2.5 Hz), 7-H dd 4.30 ppm ( $J$  = 2.5 und 1.5 Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (453.4) Ber. C 63.57 H 6.67 Cl 15.64 O 14.12

Gef. C 62.73 H 6.64 Cl 16.88 O 13.98

6 $\beta$ -Chlor-7 $\alpha$ -brom-17-acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3,20) (**3e**): Eine Lösung von 500 mg **1** in 25 ccm konz. Essigsäure wird mit 2.5 g LiCl, 500 mg *N*-Brom-succinimid und 1.0 ccm HCl-gesättigtem Tetrahydrofuran 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Man fällt mit Wasser und kristallisiert das Rohprodukt aus Aceton/Hexan um. Ausb. 405 mg (62%) **3e** vom Schmp. 219–219.5° (Zers.). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +143°. – UV:  $\epsilon_{235}$  = 12500.

IR: 3-CO 1660, 20-CO und 17-OAc 1723/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.78, 19-CH<sub>3</sub> s 1.53, 21-CH<sub>3</sub> s 2.14, 17-OAc s 2.08, 4-H s 5.87, 6-H d 4.87 ( $J$  = 2.5 Hz), 7-H m 4.45 ppm ( $W_{1/2}$  = 5 Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BrClO<sub>4</sub> (497.9) Ber. C 57.91 H 6.07 Br 16.05 Cl 7.12 O 12.85

Gef. C 57.96 H 6.22 Br 16.03 Cl 6.87 O 13.47

6 $\beta$ .7 $\alpha$ -Dibrom-17-acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3,20) (**3f**): Eine Lösung von 500 mg **1** in 25 ccm konz. Essigsäure wird mit 2.5 g LiBr, 500 mg *N*-Brom-succinimid und 1.0 ccm HCl-gesättigtem Tetrahydrofuran 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Man fällt mit Wasser und kristallisiert das Rohprodukt aus Aceton/Hexan um. Ausb. 630 mg (90%) **3f** vom Schmp. 150–151.5° (Zers.). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +133°. – UV:  $\epsilon_{240}$  = 12000.

IR: 3-CO 1665, 20-CO und 17-OAc 1730/cm. Nah-IR: 1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -CH<sub>2</sub> 6090, 4500/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.78, 19-CH<sub>3</sub> s 1.60, 21-CH<sub>3</sub> s 2.13, 17-OAc s 2.07, 4-H s 5.90, 6-H d 5.10 ( $J$  = 2 Hz), 7-H m 4.55 ppm ( $W_{1/2}$  = 5 Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (542.3) Ber. C 53.15 H 5.58 Br 29.47 O 11.80

Gef. C 53.46 H 5.68 Br 29.27 O 12.33

6 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -brom-17-acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3,20) (**3g**): Bei –75° werden 20 ccm wasserfreier Fluorwasserstoff mit 30 ccm Tetrahydrofuran und 38 ccm Methylenchlorid versetzt. In dieser Mischung löst man 5.0 g **1** und 5.0 g *N*-Brom-succinimid, rührt 5 Stdn. bei –50°, gießt in 3.5 l Wasser, die 100 g NaHCO<sub>3</sub> gelöst enthalten, und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen,



getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 5.59 g (89%) **3g** vom Schmp. 226–226.5° (Zers.).  $[\alpha]_D: +129^\circ$ . — UV:  $\epsilon_{228} = 12200$ .

IR: 3-CO 1667, 20-CO 1715, 17-OAc 1730/cm. Nah-IR:  $1\alpha,2\alpha$ -CH<sub>2</sub> 6100, 4550/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.76, 19-CH<sub>3</sub> d 1.37 ( $J_{F-CH_3} = 1.5$  Hz), 21-CH<sub>3</sub> s 2.15, 17-OAc s 2.08, 4-H d 5.90 ( $J_{F-H} = 5.5$  Hz), 6-H dd 5.00 ( $J_{F-H} = 48.5$  Hz,  $J = 3$  Hz), 7-H m 4.35 ppm ( $W_{1/2} = 13$  Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BrFO<sub>4</sub> (481.4) Ber. Br 16.60 F 3.95 Gef. Br 17.56 F 3.78

6 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -chlor-17-acetoxy-1 $\alpha,2\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (**3h**): Bei –75° werden 8 ccm wasserfreier Fluorwasserstoff mit 12 ccm Tetrahydrofuran und 15 ccm Methylenchlorid versetzt. In dieser Mischung löst man 2.0 g **1** und 4.0 g *N*-Chlor-succinimid. Man rührt 24 Stdn. bei 0° und isoliert das Reaktionsprodukt wie bei der Darstellung von **3g**. Ausb. 1.39 g (61%) **3h** vom Schmp. 257.5–261° (Zers.) (Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D: +141^\circ$ . — UV:  $\epsilon_{229} = 11900$ .

IR: 3-CO 1667, 20-CO 1718, 17-OAc 1730/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.74, 19-CH<sub>3</sub> d 1.37 ( $J_{F-CH_3} = 1.5$  Hz), 21-CH<sub>3</sub> s 2.15, 17-OAc s 2.08, 4-H d 5.90 ( $J_{F-H} = 5.5$  Hz), 6-H dd 4.90 ( $J_{F-H} = 48.5$  Hz,  $J = 3$  Hz), 7-H m 4.25 ppm ( $W_{1/2} = 13$  Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClFO<sub>4</sub> (437.0) Ber. Cl 8.11 F 4.35 Gef. Cl 9.27 F 4.11

7 $\alpha$ -Chlor-6 $\beta$ -17-diacetoxy-1 $\alpha,2\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (**3i**): Eine Lösung von 500 mg **1** in 25 ccm konz. Essigsäure wird mit 500 mg *N*-Chlor-succinimid und 1.0 ccm *HCl*-gesättigtem Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 1 Stde. bei Raumtemp., gießt in Wasser, saugt das ausgefällte Produkt ab, wäscht mit Wasser neutral, trocknet i. Vak. und kristallisiert aus Aceton/Hexan. Ausb. 395 mg (64%) **3i** vom Schmp. 239–240°.  $[\alpha]_D: +185^\circ$ .

UV:  $\epsilon_{230} = 12700$ .

IR: 3-CO 1675, 20-CO 1707, 17-OAc 1727, 6-OAc 1747/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.74, 19-CH<sub>3</sub> s 1.36, 21-CH<sub>3</sub> s 2.15, 17-OAc und 6-OAc s 2.08, 4-H s 5.90, 6-H d 5.43 ( $J = 3$  Hz), 7-H m 4.10 ppm ( $W_{1/2} = 5$  Hz).

C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClO<sub>6</sub> (477.0) Ber. C 65.46 H 6.97 Cl 7.44 O 20.13

Gef. C 64.96 H 6.93 Cl 8.20 O 20.55

7 $\alpha$ -Brom-6 $\beta$ -17-diacetoxy-1 $\alpha,2\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (**3k**): Eine Lösung von 250 mg **1** in 12 ccm konz. Essigsäure wird mit 250 mg *N*-Brom-succinimid und 0.5 ccm *HCl*-gesättigtem Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 1 Stde. bei Raumtemp. und isoliert das Reaktionsprodukt wie vorstehend. Ausb. 145 mg (43%) **3k** vom Schmp. 197.5–198.5° (Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D: +174^\circ$ . — UV:  $\epsilon_{231} = 13100$ .

IR: 3-CO 1670, 20-CO 1705, 17-OAc und 6-OAc 1735/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.76, 19-CH<sub>3</sub> s 1.37, 21-CH<sub>3</sub> s 2.15, 17-OAc und 6-OAc s 2.08, 4-H s 5.90, 6-H d 5.55 ( $J = 3$  Hz), 7-H m 4.20 ppm ( $W_{1/2} = 5$  Hz).

C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>BrO<sub>6</sub> (521.5) Ber. C 59.88 H 6.38 Br 15.33 O 18.41

Gef. C 59.23 H 6.72 Br 15.15 O 18.61

7 $\alpha$ -Brom-6 $\beta$ -formyloxy-17-acetoxy-1 $\alpha,2\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (**3l**): Eine Lösung von 500 mg **1** in 25 ccm konz. Ameisensäure wird mit 500 mg *N*-Brom-succinimid und 1.0 ccm *HCl*-gesättigtem Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 1 Stde. bei Raumtemp. und isoliert das Produkt wie bei der Darstellung von **3i**. Ausb. 545 mg (82%) **3l** vom Schmp. 217–218.5° (Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D: +181^\circ$ . — UV:  $\epsilon_{230} = 12700$ .

IR: 3-CO 1667, 20-CO 1725, 17-OAc und 6-OCHO 1725/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.38, 21-CH<sub>3</sub> s 2.15, 17-OAc s 2.07, 6-OCHO s 8.03, 4-H s 5.90, 6-H d 5.65 ( $J = 2.5$  Hz), 7-H m 4.20 ppm ( $W_{1/2} = 5$  Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>BrO<sub>6</sub> (507.5) Ber. C 59.17 H 6.16 Br 15.75 O 18.92  
Gef. C 58.89 H 6.30 Br 16.25 O 18.97

*7 $\alpha$ -Chlor-6 $\beta$ -methoxy-17-acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -metylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (3m)*: Eine Lösung von 500 mg **1** in 500 ccm *Methanol* und 25 ccm *Dioxan* wird mit 1.0 g *N-Chlor-succinimid* und 2.0 ccm *HCl*-gesättigtem *Dioxan* versetzt. Man rührt 16 Stdn. bei Raumtemp. und isoliert das Produkt wie bei der Darstellung von **3i**. Ausb. 355 mg (61 %) **3m** vom Schmp. 228–229.5° (*Aceton/Hexan*).  $[\alpha]_D^{25}$ : +153°. — UV:  $\epsilon_{228} = 11300$ .

IR: 3-CO 1675, 20-CO und 17-OAc 1730/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.73, 19-CH<sub>3</sub> s 1.35, 21-CH<sub>3</sub> s 2.15, 17-OAc 2.07, 6-OCH<sub>3</sub> s 3.25, 4-H s 5.75, 6-H d 3.73 ( $J = 3$  Hz), 7-H m 4.17 ppm ( $W_{1/2} = 5$  Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClO<sub>5</sub> (449.0) Ber. C 66.89 H 7.41 Cl 7.90 O 17.82  
Gef. C 66.61 H 7.80 Cl 8.05 O 18.25

*7 $\alpha$ -Brom-6 $\beta$ -methoxy-17-acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -metylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (3n)*: Eine Lösung von 100 mg **1** in 10 ccm *Methanol* und 5 ccm *Dioxan* wird mit 100 mg *N-Brom-succinimid* in 0.2 ccm *HCl*-gesättigtem *Tetrahydrofuran* versetzt. Man rührt 1 Stde. bei Raumtemp. und isoliert das Produkt wie bei der Darstellung von **3i**. Ausb. 110 mg (85 %) **3n** vom Schmp. 240–241° (*Aceton/Hexan*).  $[\alpha]_D^{25}$ : +142°. — UV:  $\epsilon_{230} = 12000$ .

IR: 3-CO 1673, 20-CO 1712, 17-OAc 1730/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.35, 21-CH<sub>3</sub> s 2.15, 17-OAc s 2.07, 6-OCH<sub>3</sub> s 3.25, 4-H s 5.75, 6-H d 3.85 ( $J = 3$  Hz), 7-H m 4.30 ppm ( $W_{1/2} = 5$  Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BrO<sub>5</sub> (493.5) Ber. C 60.85 H 6.74 Br 16.20 O 16.21  
Gef. C 60.34 H 6.95 Br 15.72 O 17.04

*17-Acetoxy-6 $\beta$ .7 $\beta$ -epoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -metylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (6)*

a) Eine Lösung von 13.5 g **3c** in einem Gemisch aus 270 ccm *Äthanol* und 280 ccm *Aceton* versetzt man mit einer Lösung von 13.5 g *K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>* in 35 ccm *dest. Wasser* und rührt 24 Stdn. bei Raumtemp. Das Reaktionsgemisch wird in 3 l *Wasser* eingerührt, die ausgefällte Substanz abgesaugt, mit *Wasser* gewaschen und getrocknet. Aus *Aceton/Hexan* 8.31 g (74 %) **6** vom Schmp. 240–244°.  $[\alpha]_D^{25}$ : +85°. — UV:  $\epsilon_{240} = 15500$ .

IR: 3-CO 1660, 20-CO 1695, 17-OAc 1720/cm. Nah-IR: 1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -CH<sub>2</sub> 6080, 4500/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.73, 19-CH<sub>3</sub> s 1.30, 21-CH<sub>3</sub> s 2.13, 17-OAc s 2.08, 4-H s 6.05, 6-H und 7-H (AB-System)  $\delta_A$  3.37,  $\delta_B$  3.33 ppm ( $J = 4$  Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (398.5) Ber. C 72.33 H 7.59 O 20.08 Gef. C 72.36 H 7.82 O 19.98

b) Aus **3a**, **3b** sowie **3i**–**l** erhält man unter den unter a) beschriebenen Bedingungen ebenfalls **6**.

*6 $\alpha$ -Chlor-7 $\beta$ -hydroxy-17-acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -metylen- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (7)*: Eine Lösung von 4.5 g **6** in 225 ccm konz. *Essigsäure* wird mit 22.5 g *LiCl* versetzt und 50 Min. bei Raumtemp. gerührt. Man gießt in *Eiswasser*, saugt das ausgefällte Produkt ab, wäscht mit *Wasser* und trocknet i. Vak. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 3.6–7.2 % *Aceton/Methylenchlorid* eluieren 2.06 g (42 %) **7** vom Schmp. 226–228° (*Aceton/Hexan*).  $[\alpha]_D^{25}$ : +179°. UV:  $\epsilon_{235} = 13100$ .

IR: 3-CO 1655, 20-CO 1710, 17-OAc 1730/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s δ 0.73, 19-CH<sub>3</sub> s 1.35, 21-CH<sub>3</sub> s 2.13, 17-OAc s 2.09, 4-H m 6.3 (*W*<sub>1/2</sub> = 4.5 Hz), 6-H dd 4.67 (*J* = 10 und 2.3 Hz), 7-H m 3.38 ppm.

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>5</sub> (435.0) Ber. C 66.27 H 7.18 Cl 8.15 O 18.40  
Gef. C 66.16 H 7.17 Cl 8.34 O 18.80

6β-Chlor-7α-hydroxy-17-acetoxy-1α,2α-methylen-Δ<sup>4</sup>-pregnendion-(3.20) (9): 5.0 g 17-Acetoxy-6α,7α-epoxy-1α,2α-methylen-Δ<sup>4</sup>-pregnendion-(3.20) (8)<sup>12)</sup> werden analog **6** umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 5.04 g (93%) **9** vom Schmp. 221–222°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +144°. — UV:  $\epsilon_{236}$  = 11 300.

IR: 3-CO 1665, 20-CO und 17-OAc 1730/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s δ 0.73, 19-CH<sub>3</sub> s 1.48, 21-CH<sub>3</sub> s 2.13, 17-OAc s 2.07, 4-H s 5.83, 6-H d 4.42 (*J* = 3 Hz), 7-H t 3.93 ppm (*W*<sub>1/2</sub> = 5 Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>5</sub> (435.0) Ber. C 66.27 H 7.18 Cl 8.15 O 18.40  
Gef. C 66.29 H 7.61 Cl 7.00 O 19.50

6-Chlor-17-acetoxy-1α,2α-methylen-Δ<sup>4,6</sup>-pregnadiendion-(3.20) (10)<sup>13)</sup>

a) Eine Lösung von 500 mg **9** in 10 ccm *Pyridin* versetzt man mit 0.75 ccm *Methansulfochlorid*, rührt 7 Stdn. bei Raumtemp., fällt das Reaktionsprodukt mit Eiswasser, saugt ab, wäscht und trocknet. Das so erhaltene rohe 6β-Chlor-7α-methansulfonyloxy-17-acetoxy-1α,2α-methylen-Δ<sup>4</sup>-pregnendion-(3.20) wird in 10 ccm Dimethylformamid mit 1.0 g wasserfreiem *Natriumacetat* 3 Stdn. auf 85° erhitzt. Nach Eiswasserfällung wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 2.5–6.5% Aceton/Methylenchlorid eluieren 123 mg (26%) **10** vom Schmp. 202–204° (Aceton/Hexan). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +152°. — UV:  $\epsilon_{281}$  = 17 600.

IR (Schwefelkohlenstoff): 3-CO 1665, 20-CO 1715, 17-OAc 1740/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s δ 0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.25, 21-CH<sub>3</sub> s 2.13, 17-OAc s 2.08, 4-H s 6.10, 7-H d 6.20 ppm (*J* = 1.5 Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>4</sub> (417.0) Ber. C 69.12 H 7.03 Cl 8.50 O 15.35  
Gef. C 69.54 H 6.78 Cl 8.31 O 14.94

b) Eine Lösung von 250 mg **7** in 5 ccm *Pyridin* wird mit 0.4 ccm *Methansulfochlorid* versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemp. gehalten. Nach Eiswasserfällung, Absaugen, Waschen und Trocknen erhält man ein Rohprodukt, das mittels präparativer Schichtchromatographie gereinigt wird. Ausb. 39 mg (16%) **10**.

c) Eine Lösung von 50 mg **3e** in 2 ccm Tetrahydrofuran und 0.6 ccm 1,5-Diaza-bicyclo-[4.3.0]nonen-(5)<sup>15)</sup> erhitzt man 4.5 Stdn. auf 50° und fällt das Produkt anschließend mit Wasser. Nach Absaugen, Waschen und Trocknen wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 19 mg (45%) **10**.

d) 50 mg **3d** werden wie unter c) umgesetzt. Das Rohprodukt ist nach Dünnschichtchromatographie und UV-Spektrum identisch mit **10**.

17-Acetoxy-1α,2α-methylen-Δ<sup>4,6</sup>-pregnadiendion-(3.20) (1)<sup>3)</sup>

a) Eine Lösung von 1.35 g **3f** in 25 ccm Dimethylformamid wird mit 800 mg *LiBr* und 675 mg *Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>* 2 Stdn. auf 140° erhitzt. Anschließend fällt man mit Wasser, saugt ab, wäscht und trocknet. Aus Aceton/Hexan 535 mg (57%) **1** vom Schmp. 275–276° (Zers.). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +146°. — UV:  $\epsilon_{282}$  = 21 500.

IR: 3-CO 1637, 20-CO 1707, 17-OAc 1720/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.21, 21-CH<sub>3</sub> s 2.12, 17-OAc s 2.07, 4-H s 5.50, 6-H und 7-H (AB-System)  $\delta_A$  6.04,  $\delta_B$  5.96 ppm ( $J = 10$  Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (382.5) Ber. C 75.36 H 7.91 O 16.73 Gef. C 75.12 H 7.93 O 16.59

b) 100 mg **3e** werden, wie unter a) beschrieben, umgesetzt. Ausb. 42 mg (55%) **1**.

6-Fluor-17-acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ ,6-pregnadiendion-(3.20) (**16**)<sup>16</sup>: 100 mg **3g** erhitzt man in einem Gemisch aus 3 ccm Tetrahydrofuran und 1 ccm 1.5-Diaza-bicyclo[4.3.0]nonen-(5)<sup>15</sup> 48 Stdn. auf 50°. Man fällt mit Wasser, nimmt in Methylenchlorid auf, wäscht die organische Phase mit verd. HCl- und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie mit Wasser, trocknet und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Aus Essigester 38 mg (46%) **16** vom Schmp. 267.5–268.5° (Zers.).  $[\alpha]_D$ : +101°. – UV:  $\epsilon_{281} = 19200$ .

IR (Chloroform): 3-CO 1645, 20-CO und 17-OAc 1720/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.25, 21-CH<sub>3</sub> s 2.12, 17-OAc s 2.08, 4-H s 5.90, 7-H dd 5.60 ppm ( $J_{F-H} = 15$  Hz,  $J = 1.5$  Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>4</sub> (400.5) Ber. F 4.74 Gef. F 4.60

6-Chlor-17-acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ ,6-pregnadiendion-(3.20) (**10**) und 4-Piperidino-17-acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ ,6-pregnadiendion-(3.20) (**17a**)

a) 2.0 g **3f** werden in 40 ccm *Piperidin* 15 Min. auf 90° erhitzt. Dann wird mit Wasser versetzt, das ausgefällte Rohprodukt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Aceton/Hexan 1.31 g (76%) **17a** vom Schmp. 231–232.5°.  $[\alpha]_D$ : +337°.

UV (Acetonitril):  $\epsilon_{282} = 14600$ ,  $\epsilon_{395} = 1650$ .

IR: 3-CO 1660, 20-CO 1710, 17-OAc 1735/cm. Nah-IR: 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -CH<sub>2</sub> 6100, 4500/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.15, 21-CH<sub>3</sub> s 2.12, 17-OAc s 2.07, 7-H dd 5.92 ( $J = 10$  und 1.2 Hz), 6-H dd 6.87 ( $J = 10$  und 1.7 Hz), N-CH<sub>2</sub> m 2.85 ppm.

C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub> (465.6) Ber. C 74.80 H 8.45 N 3.01 O 13.74

Gef. C 75.32 H 8.44 N 3.03 O 13.04

b) 750 mg **3d** werden, wie unter a) beschrieben, 2 Stdn. in *Piperidin* erhitzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt trennt man mittels präparativer Schichtchromatographie in zwei Substanzen (Entwicklung: 5  $\times$  Chloroform). Ausb. 290 mg (42%) **10** und 200 mg (26%) **17a**.

c) 500 mg **3e** werden, wie unter a) beschrieben, 5 Stdn. in *Piperidin* erhitzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird, wie unter b) beschrieben, in zwei Substanzen aufgetrennt. Ausb. 118 mg (28%) **10** und 39 mg (8%) **17a**.

4-Pyrrolidino-17-acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^4$ ,6-pregnadiendion-(3.20) (**17b**): 2.0 g **3f** werden 45 Min. in 20 ccm *Pyrrolidin* auf 90° erhitzt. Nach Aufarbeiten wie bei **17a** wird das Rohprodukt chromatographiert. 0.5–1.2% Äther/Methylenchlorid eluieren 269 mg (16%) **17b** vom Schmp. 219–220° (Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D$ : +328°.

UV (Acetonitril):  $\epsilon_{283} = 15200$ ,  $\epsilon_{389} = 2160$ .

IR: 3-CO 1660, 20-CO 1718, 17-OAc 1740/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.17, 21-CH<sub>3</sub> s 2.12, 17-OAc s 2.07, 7-H dd 5.90 ( $J = 10$  und 1.2 Hz), 6-H dd 6.80 ( $J = 10$  und 1.7 Hz), N-CH<sub>2</sub> m 3.0 ppm.

C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub> (451.6) Ber. C 74.47 H 8.26 N 3.10 O 14.17

Gef. C 74.30 H 8.49 H 3.20 O 14.33

*4-Morpholino-17-acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadiendion-(3.20)* (**17c**): Eine Lösung von 2.0 g **3f** in 40 ccm *Morpholin* wird 40 Min. auf 90° erhitzt. Man gießt in Wasser, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Der Rückstand wird aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert. Ausb. 1.10 g (64%) **17c** vom Schmp. 244–247°.  $[\alpha]_D$ : +281°.

UV (Acetonitril):  $\epsilon_{282} = 15000$ ,  $\epsilon_{389} = 1520$ .

IR: 3-CO 1658, 20-CO 1705, 17-OAc 1738/cm. Nah-IR: 1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -CH<sub>2</sub> 6080, 4500/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.17, 21-CH<sub>3</sub> s 2.12, 17-OAc s 2.07, 7-H dd 5.97 ( $J = 10$  und 1.2 Hz), 6-H dd 6.90 ( $J = 10$  und 1.7 Hz), N-CH<sub>2</sub> m 2.90, O-CH<sub>2</sub> t 3.70 ppm.

C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub> (467.6) Ber. C 71.91 H 7.98 N 3.00 O 17.11

Gef. C 72.24 H 7.99 N 3.00 O 17.43

*4-Piperazino-17-acetoxy-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadiendion-(3.20)* (**17d**): Die Lösung von 3.0 g **3f** in 60 ccm *Dioxan* wird mit 15 g *Piperazin* 30 Min. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird wie bei der Darstellung von **17a** isoliert und aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 1.45 g (56%) **17d** vom Schmp. 225–233°.  $[\alpha]_D$ : +288°.

UV (Acetonitril):  $\epsilon_{282} = 14600$ ,  $\epsilon_{392} = 1580$ .

IR: 3-CO 1650, 20-CO 1705, 17-OAc 1725/cm.

NMR: 18-CH<sub>3</sub> s  $\delta$  0.75, 19-CH<sub>3</sub> s 1.17, 21-CH<sub>3</sub> s 2.12, 17-OAc s 2.08, 7-H dd 5.97 ( $J = 10$  und 1.2 Hz), 6-H dd 6.92 ( $J = 10$  und 1.7 Hz), N-CH<sub>2</sub> s 2.90 ppm.

C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (465.6) Ber. C 72.23 H 8.00 N 6.01 O 13.75

Gef. C 71.45 H 8.64 N 5.59 O 14.13

[12/69]