

Selektive Doppelbindungsisomerisierungen unter C-17-Inversion an 20-Methyl-A-nor-pregnadienen

Ernst-Joachim Brunke, Reinhard Böhm, Lutz Grotjahn^{*)} und Herbert Wolf*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 4. Juli 1977

Aus dem Cyclosteroid **1** wie den A-Nor-Steroid-dienen **2** und **4** wurde durch HBr-induzierte, regioselektive Doppelbindungsisomerisierungen das 17 α -konfigurierte A-Nor-Steroid-dien **3a** dargestellt. Die Isomerisierungen ($\Delta^{8(9)}$ bzw. $\Delta^{8(14)} \rightarrow \Delta^{14}$) verlaufen bei **1**, **2** und **4** bei Einhaltung spezieller Reaktionsbedingungen unter Konfigurationsinversion der 17 β -Isopropylgruppe, vermutlich über ein spirocyclisches Zwischenprodukt. Aus **3a** wurde 20-Methyl-14 β ,17 α -pregn-4-en-3-on (**9a**) erhalten.

Selective Double Bond Isomerizations with C-17 Inversion in 20-Methyl-A-nor-pregnadienes

The A-nor-steroid-diene **3a** was prepared from the cyclosteroid **1** as well as from the A-nor-steroid-dienes **2** and **4** by HBr-induced regioselective double bond isomerization. Configurational inversion of the 17 β -isopropyl group during isomerization ($\Delta^{8(9)}$ or $\Delta^{8(14)} \rightarrow \Delta^{14}$) of **1**, **2**, and **4**, presumably via a spirocyclic intermediate, only occurs under special reaction conditions. **3a** was converted into 20-methyl-14 β ,17 α -pregn-4-en-3-one (**9a**).

In einer früheren Publikation¹⁾ haben wir gezeigt, daß das aus Ergosterin erhaltene Cyclosteroid **1** bei Bromwasserstoff-Addition und -Eliminierung ein Gemisch doppelbindungsisomerer A-Nor-Steroid-diene mit den Hauptprodukten **2** und **3b** ergibt. **2** konnte wiederum durch Bromwasserstoff mit hoher Regioselektivität zu **3b** isomerisiert werden, aus dem 20-Methylpregn-4-en-3-on (**9b**) erhalten wurde¹⁾. Untersuchungen dieser beiden HBr-induzierten Isomerisierungsreaktionen haben ergeben, daß der stereochemische Verlauf entscheidend von den optimalen Reaktionsbedingungen abhängig ist, da anderenfalls die Bildung des zu **3b** konfigurationsisomeren Diens **3a** beobachtet wird. Dieses 17 α -konfigurierte $\Delta^{3(5),14}$ -Dien, dessen ungewöhnliche Bildung über ein spirocyclisches Zwischenprodukt gedeutet werden kann, ist von uns als *racem. 3a* auch auf anderem Wege, als Zwischenprodukt bei der Totalsynthese eines Steroids zunächst nicht geklärt Konfiguration, erhalten worden²⁾. Im folgenden berichten wir über die Darstellung des Diens **3a** aus den Edukten **1**, **2** und **4**, seine Umwandlung in das 20-Methyl-14 β ,17 α -pregn-4-en-3-on (**9a**) sowie über die Konfigurationsbestimmung der Verbindungen **3a**–**9a**. Damit konnten auch Konstitution und Konfiguration des durch Totalsynthese erhaltenen *racem. 9a* geklärt werden²⁾.

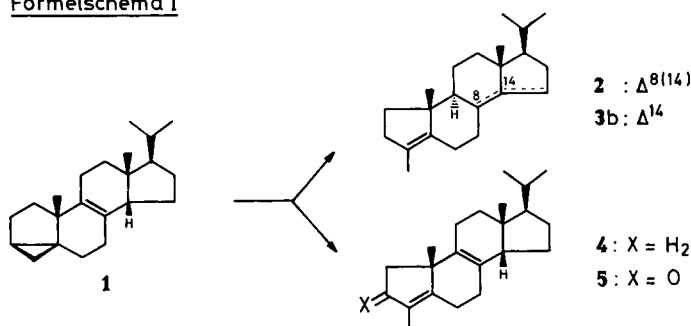
^{*)} Anschrift: Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Mascheroder Weg, D-3300 Braunschweig-Stöckheim.

¹⁾ E.-J. Brunke und H. Wolf, Tetrahedron (im Druck).

²⁾ E.-J. Brunke, C.-H. Kappey, N. Müller und H. Wolf (in Vorbereitung).

Für die Umlagerung des $3\alpha,5$ -Cyclosteroids **1** in Diene mit 3-Methyl- $\Delta^{3(5)}$ -A-nor-Partialstruktur unter Retention der 17β -Konfiguration hat sich die Behandlung einer Lösung von **1** in Petrolether mit saurem Aluminiumoxid als präparativ geeigneter erwiesen als das früher beschriebene Verfahren¹⁾ der HBr-induzierten Cyclopropanringöffnung. Wird die Suspension ca. 5 min gerührt, so wird vorwiegend das A-Nor-Steroid-dien **4** gebildet und zu 45% isoliert, während bei längerem Kontakt das Dien **4** der Doppelbindungsisomerisierung unterliegt. Nach einstündigem Rühren wurde ein Diengemisch erhalten, dessen Trennung durch Argentations-Schichtchromatographie neben dem $\Delta^{5,8(14)}$ -Isomeren¹⁾ (22%) die Diene **2** (34%) und **4** (18%) ergab. Für die Zuordnung der NMR-Signale wurde aus **4** durch Allyloxidation mit Chromsäureanhydrid/Pyridin das α,β -ungesättigte Fünfringketon **5** (1705 und 1665 cm^{-1}) dargestellt.

Formelschema I



Beweisend für Konstitution und Konfiguration von **4** (Abb.) wie **5** sind u. a. die ¹H-NMR-Spektren. Die C/D-Ring-Partialstruktur ($\Delta^{8(9),14\beta}$) beider Verbindungen ergibt sich im Vergleich zu **1** (CH_3 -18: 0.88; CH_3 -21, -22: 0.86, 0.92 ppm)¹⁾ aus der entsprechenden Lage des CH_3 -18-Singulets (0.91 bzw. 0.92 ppm) und der beiden Dubletts der Isopropylgruppe (0.85 und 0.93 bzw. 0.92 ppm), deren chemische Verschiebungsdifferenz mit $\Delta\delta \approx 0.07$ zudem für 17β -Konfiguration signifikant ist^{1,3)}. Bei **4** entspricht die chemische Verschiebung für die CH_3 -19-Protonen (1.01 ppm) der bei **1** (1.02 ppm)⁴⁾ und für die 3- CH_3 -Gruppe (1.62 ppm) den Werten bei **2** und **3b**¹⁾. Im Fünfringketon **5** sind diese beiden Signale tieffeldverschoben (1.26 bzw. 1.68 ppm), was die alternative Konstitution des Allyloxidationsproduktes, eines unter Doppelbindungsisomerisierung gebildeten $\Delta^{8(14)}$ -15-Ketons, ausschließt.

Der stereochemische Verlauf der HBr-induzierten $\Delta^{8(14)} \rightarrow \Delta^{14}$ -Isomerisierung am Dien **2** ist, wie wir früher gezeigt haben⁵⁾, in kritischer Weise von der Reaktionstemperatur und der Bromwasserstoff-Konzentration abhängig. Nur bei niederen HBr-Konzentrationen und tiefer Temperatur (z. B. 1.1 N HBr/ CHCl_3 /-60°C) wird aus **2** ausschließlich das 17β -konfigurierte $\Delta^{3(5),14}$ -Dien **3b** erhalten¹⁾. Wird die Reaktionslösung der Isomerisie-

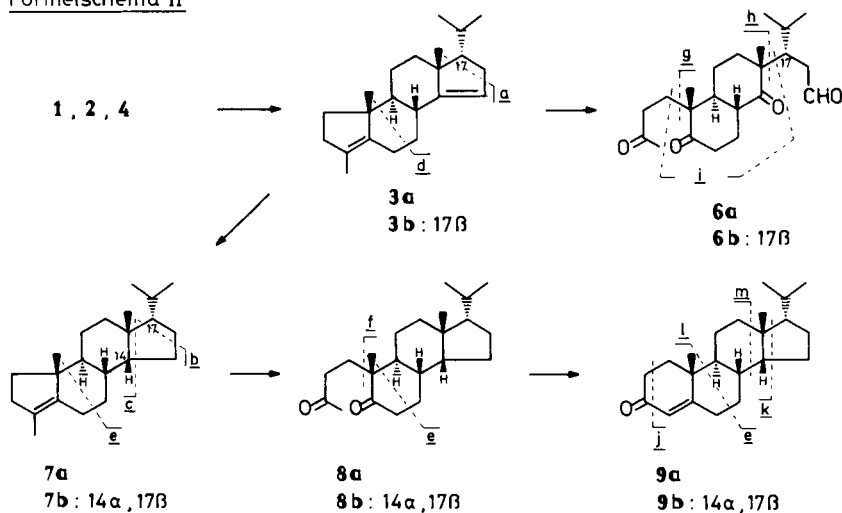
³⁾ E.-J. Brunke, Dissertation, Techn. Univ. Braunschweig 1974.

⁴⁾ Eine Meßreihe von $3\alpha,5$ -Cyclosteroid-alkanen und jeweils hieraus erhaltenen 3-Methyl- $\Delta^{3(5)}$ -A-nor-Verbindungen hat ergeben, daß die ¹H-NMR-Inkrementen beider Ring-A-Systeme identisch sind ($+0.11 \pm 0.01$ ppm, bezogen auf $5\alpha,14\alpha$ -Androstan)³⁾.

⁵⁾ E.-J. Brunke, R. Böhm und H. Wolf, Tetrahedron Lett. 1976, 3137.

rung vor dem Aufarbeiten auf Raumtemperatur erwärmt (Verfahren A) oder erfolgt die Isomerisierung zwar bei tiefer Temperatur aber unter Verwendung wesentlich höherer HBr-Konzentrationen und unter inverser Reaktionsführung (Verfahren B), so wird aus **2** in Ausbeuten um 80% das 17α -konfigurierte $\Delta^{3(5),14}$ -Dien **3a** erhalten. Die Konstitutions-Identität von **3a** mit dem bekannten **3b**¹⁾ ergibt sich aus dem übereinstimmenden massenspektrometrischen Fragmentierungsverhalten (siehe unten) und dem NMR-Spektrum (1.58 ppm, 3-CH₃, $\Delta^{3(5)}$; 5.07 ppm, 15-H⁶⁾). Gegenüber **3b** ist die chemische Verschiebung des CH₃-19-Signals (0.95 ppm) nahezu unverändert und spricht damit für $8\beta,9\alpha$ -Konfiguration, während die Lage des CH₃-18-Signals (1.15 ppm) und insbesondere die chemische Verschiebungsdifferenz der Isopropyldoublets ($\Delta\delta = 0.14$ ppm) auf 17α -Konfiguration hinweisen³⁾.

Formelschema II



Für den weiteren Konstitutionsbeweis wurde aus **3a** durch Ozonolyse der Triketonaldehyd **6a** dargestellt. Auch bei **6a** ist gegenüber dem aus **2** erhaltenen **6b**¹⁾ der $\Delta\delta$ -Wert der CH₃-21,22-Dubletts signifikant vergrößert (0.15 ppm) und das CH₃-18-Signal um 0.13 ppm tieffeldverschoben. Die negativen CD-Spektren der beiden Triketonaldehyde sind nicht identisch, unterscheiden sich aber nur geringfügig in der Intensität ($\Delta[\Theta] = 100-400$) und spektralen Lage ($\Delta\lambda \approx 3$ nm) der Maxima, was Konfigurationsunterschiede an den vier Chiralitätszentren (C-8,9,10,13) des starren B/C-Ringsystems ausschließen sollte und nur mit Konfigurationsänderung an C-17 erklärt werden kann.

Nach den für **2** ermittelten optimalen Reaktionsbedingungen konnten auch das Dien **4** und das Cyclosteroid **1** durch Behandeln mit HBr (Verfahren A bzw. B) zum Steroid-dien **3a** isomerisiert werden; allerdings sind die Ausbeuten (40–70%) wegen zweimaliger Doppelbindungsisomerisierung bzw. Cyclopropan-Ringöffnung bei **1** geringer als bei **2**. Aus **1** wird als Nebenprodukt ein $\Delta^{5,14}$ -Dien gebildet. Daneben entsteht aus **1** wie **4** ein unbeständiges Dien ($\delta = 1.25$, s, CH₃; 4.72, m, olefin. H) bisher nicht geklärter Struktur.

⁶⁾ R. Breslow, J. A. Dale, P. Kalicky, S. Y. Lin und W. N. Washburn, J. Am. Chem. Soc. **94**, 3276 (1972).

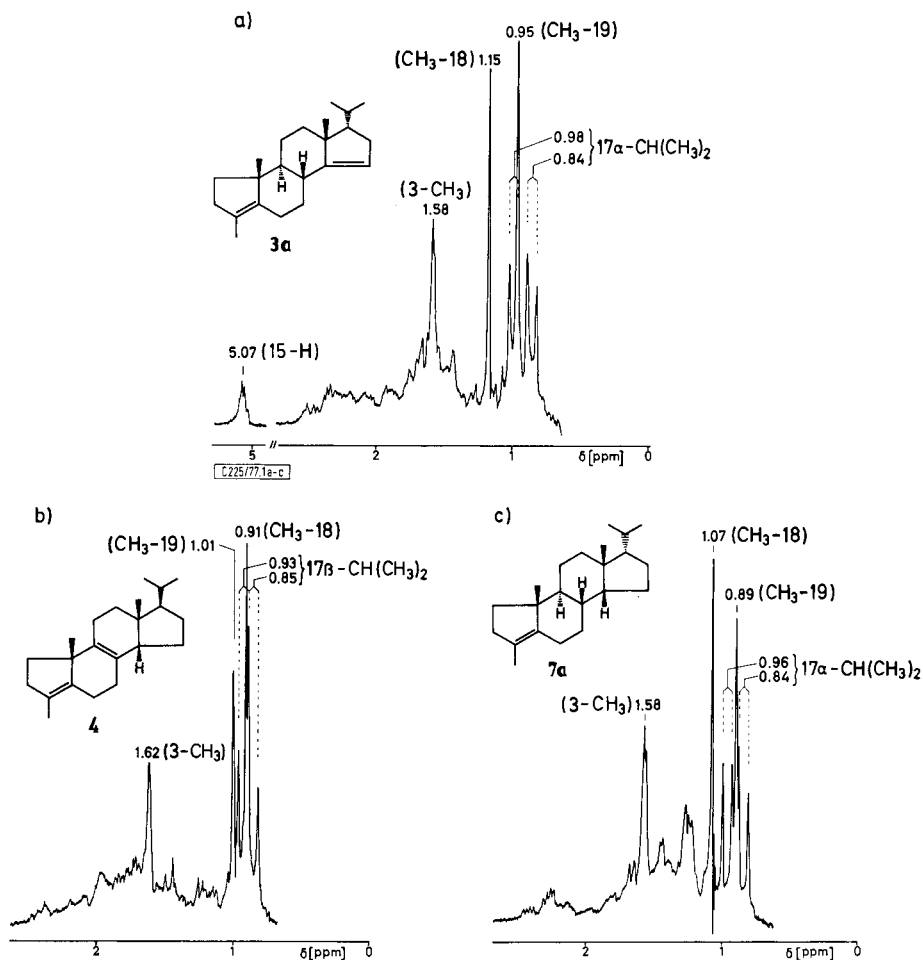


Abb.: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3 , TMS als innerer Standard, δ [ppm]) der 3,20-Dimethyl-Derivate von a) $17\alpha\text{-A-Nor-pregna-3(5),14\text{-dien}}$ (**3a**), b) $14\beta\text{-A-Nor-pregna-3(5),8\text{-dien}}$ (**4**) und c) $14\beta,17\alpha\text{-A-Nor-preg-3(5)-en}$ (**7a**)

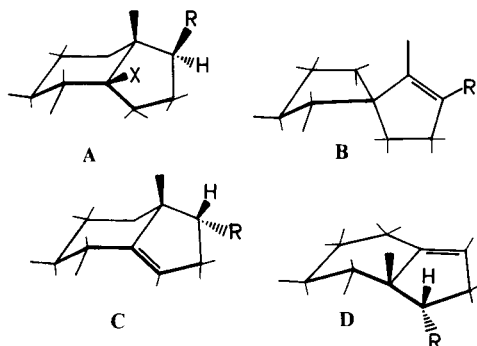
Daß die Isomerisierungen bei **1**, **2** und **4** unter speziellen Bedingungen der HBr-induzierten Reaktion jeweils unter Konfigurationsinversion an C-17 und Bildung des 3(5),14-Diens **3a** verlaufen, kann nur über eine intermediär erfolgende Gerüstumlagerung gedeutet werden. Caspi⁷⁾ und Anastasia⁸⁾ erhielten bei der Isomerisierung (HCl/CHCl_3 /–78 °C bzw. Diethylether/–60 °C) von $3\beta\text{-Acetoxysteroid-8(14)-en}$ und dem entsprechenden Δ^7 -Isomeren das 17α -konfigurierte Cholest-14-en-Derivat **C**. Die Autoren postulieren, daß das durch HCl-Addition zunächst gebildete und durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesene 14β -Chlorid **A**⁸⁾ bei der HCl-Eliminierung

⁷⁾ E. Caspi, W. L. Duax, J. F. Griffin, J. P. Moreau und Th. A. Wittstruck, J. Org. Chem. **40**, 2005 (1975).

⁸⁾ M. Anastasia, M. Bolognesi, A. Fiecchi, G. Rossi und A. Scala, J. Org. Chem. **40**, 2007 (1975).

rung den Spirocyclus **B** bildet, der durch Protonierung der Doppelbindung von der β -Seite zum 17α -konfigurierten Δ^{14} -Olefin **C** umgelagert wird. Das spirocyclische Zwischenprodukt **B** war bereits von *Izawa*⁹⁾ bei Behandlung von 3β -Acetoxycholest-14-en mit BF_3 -Etherat erhalten worden. Wir konnten bisher nicht klären, ob es sich bei dem aus **1** wie **4** als Nebenprodukt gebildeten unbeständigen Dien um das aus **B** durch Protonierung von der α -Seite zu erwartende Alternativprodukt **D** handelt (R = Isopropyl).

Formelschema III



Das aus **1** durch Isomerisierung bei hoher HBr-Konzentration (Verfahren B) erhaltene Dien-Gemisch mit einem Anteil von 80% **3a** wurde mit Palladium-Aktivkohle in Ethanol/Ether hydriert. Eine Folge der 17α -Konfiguration von **3a** ist die unter den Hydrierungsbedingungen in neutralem Medium schnell erfolgende Wasserstoffaufnahme (ca. 3 h) im Vergleich zum entsprechenden 17β -Dien **3b** (ca. 13 h) und die ausschließliche Bildung 14β -konfigurierter¹⁰⁾ Produkte. Durch Argentations-Schichtchromatographie wurde neben einer geringen Menge eines gesättigten Steroids das regioselektiv an Δ^{14} hydrierte Mono-en **7a** isoliert, dessen $14\beta,17\alpha$ -Konfiguration sich aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

Tab.: Inkremente zur chemischen Verschiebung (δ [ppm]) der CH_3 -18- und -19-Signale von **7a** und von dessen 14 -Epimerem

	CH_3 -18	CH_3 -19
$5\alpha,14\beta$ -Androstan ¹¹⁾	0.99	0.77
$5\alpha,14\alpha$ -Androstan ¹¹⁾	0.69	0.79
3-Methyl- $\Delta^{3(5)}$ -A-nor-Inkrement ⁴⁾	+0.04	+0.11
17β -Isopropyl- ¹²⁾	-0.05	-0.01
17α -Isopropyl- ¹²⁾	+0.04	-0.01
A-Nor-Steroid 7a ($14\beta,17\alpha$)	Ber. 1.07	0.87
	Gef. 1.07	0.89
14α -Epimeres von 7a	Ber. 0.77	0.89

⁹⁾ H. Izawa, Y. Katada, Y. Sakamoto und Y. Sato, Tetrahedron Lett. **1969**, 2947.

¹⁰⁾ R. L. Augustine in Organic Reactions in Steroid Chemistry, S. 121. Herausgeber J. Fried und J. A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Comp., New York 1972.

¹¹⁾ R. F. Zürcher, Helv. Chim. Acta **46**, 2054 (1963).

¹²⁾ Die Inkremente wurden einer Meßreihe 17 -epimerer 20 -Methylpregnan-Derivate entnommen³⁾.

(Abb.) aufgrund einer Inkrementberechnung für das anguläre 18-Methyl-Signal ergibt (Tab.).

Durch Ozonolyse von **7a** und reduzierende Aufarbeitung wurde das 4,5-Seco-Diketon **8a** (67%) erhalten. Aldolkondensation von **8a** ergab nach schichtchromatographischer Reinigung mit 74% Ausbeute das 20-Methyl-14 β ,17 α -pregn-4-en-3-on (**9a**) vom Schmp. 92.5–95.5°C, dessen relative Konfiguration durch eine Kristallstrukturanalyse (direkte Methode, $R = 0.061$ für 1040 unabhängige Reflexe)¹³⁾ bestätigt wurde.

Massenspektrometrische Fragmentierungen

Entsprechend der hier diskutierten Reaktionsfolge **3a** \rightarrow **6a**–**9a** waren bereits früher aus dem 17 β -Epimeren **3b** die Verbindungen **6b**–**9b** (mit 17 β - bzw. 14 α ,17 β -Konfiguration) erhalten worden¹⁾. Argumente für die Konstitutionsidentität der Isomerenpaare **3a,b** und **6a,b**–**9a,b** lassen sich auch aus dem massenspektrometrischen Fragmentierungsverhalten ableiten, da die unterschiedliche Stereochemie das Fragmentierungsmuster nur geringfügig beeinflusst.

In den Isomeren **3a/3b** und **7a/7b** kann der zum Basispeak führende $M^+ - 15$ -Verlust auf die entstehenden quartären allylischen Kationen an C-10 und/oder C-13 zurückgeführt werden. Im Unterschied zu **7a/7b** findet aber bei **3a/3b** aufgrund der Δ^{14} -Doppelbindung zusätzlich ein $M^+ - 43$ -Verlust von hoher Intensität statt¹⁴⁾. Strukturspezifische Fragment-Ionen durch Ring-D-Abbau^{15a)} sind bei **3a/3b a** ($-H$, 227 u) und bei **7a/7b b** ($-H$, 229 u) und *c* ($-H$, 215 u) und durch Fragmentierung im Ring **B**¹⁶⁾ bei **3a/3b d** ($-H$, 189 u) und bei **7a/7b e** ($-H$, 191 u).

Charakteristisch für die Isomerenpaare **6a/6b** und **8a/8b** sind McLafferty-Umlagerungen. Die Molekülionen sind hier von mittlerer (**8a/8b**) bzw. geringer (**6a/6b**) Intensität. Basis-Ion der Isomeren **8a/8b** ist *f* ($+H$, 262 u, $C_{16}H_{30}O$), das durch McLafferty-H-Übertragung auf die C-5-Carbonylgruppe gebildet wird. Ein weiteres strukturspezifisches Ion ist wiederum *e* ($C_{14}H_{23}$). Bei den Tetracarbonylverbindungen **6a/6b** findet ein $M^+ - 43$ -Verlust (319 u) von mittlerer Intensität statt, eine Abbaureaktion, die bei **8a/8b** nur eine untergeordnete Rolle spielt. McLafferty-H-Übertragung wird sowohl auf die C-5- als auch auf die C-14-Carbonylgruppe beobachtet. Dieser Abbau führt zu den Ionen *g* ($+H$, 292 u) und *h* ($+H$, 264 u), dem Basis-Ion, und nachfolgend zu *i* ($+2H$, 194 u).

In den Isomeren **9a/9b** wird die für Δ^4 -3-Ketone^{15b)} charakteristische Keteneeliminierung zu *j* (272 u, $C_{20}H_{32}$) beobachtet. Weitere strukturspezifische Ionen sind *k* ($-H$, 229 u, $C_{16}H_{21}O$), *e* ($C_{14}H_{23}$) und *l* ($+2H$, 124 u, $C_8H_{12}O$)^{15b)}. 229 u ist ein Dublett und zeigt neben 24% *k* zu 86% ein Fragment der Zusammensetzung $C_{14}H_{23}$, das durch Verlust von Keten und der 17-Isopropylgruppe gebildet wird. 191 u besteht neben 86% *e* ($C_{14}H_{23}$) aus 14% *m* ($+H$, $C_{13}H_{19}O$), einem Bruchstück, das auf das AB-Ringsystem hinweist.

Die Arbeit wurde durch Forschungsmittel des Landes Niedersachsen und des Fonds der Chemischen Industrie sowie durch die Leihgabe eines Bruker-Kernresonanzspektrometers der Stiftung Volkswagenwerk gefördert. R. B. dankt für die Gewährung eines Graduierten-Stipendiums der Techn. Univ. Braunschweig. Für die Messung der NMR-Spektren danken wir Herrn Dr. Kutschan, für die der Massenspektren Herrn H. Steinert.

¹³⁾ W. S. Sheldrick (Privatmitteilung), Institut der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung.

¹⁴⁾ C. Djerassi, Pure Appl. Chem. **21**, 205 (1970).

¹⁵⁾ M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, Fortschr. Chem. Forsch. **12**, 440 (1969). – ^{15a)} S. 449. – ^{15b)} S. 503.

¹⁶⁾ Z. V. Zaretskii, Mass Spectrometry of Steroids, Kapitel 1, John Wiley, New York 1976.

Experimenteller Teil

Zur präparativen Schichtchromatographie (präp. SC) wurde Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆ der Fa. Merck (20 × 100 cm-Platten, 1 mm, nach Lufttrocknung 4 h bei 140°C aktiviert) verwendet; Bezeichnung der Zonen nach zunehmender Polarität. – Für die präp. Argentations-Schichtchromatographie wurde Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆/AgNO₃, 5:1, in Wasser/Ethanol, 60:1, (20 × 100 cm-Platten, 1 mm, 12 h Trocknung bei 30°C im Dunkeln) verwendet. – Die Olefine unterliegen leicht der Autoxidation und werden zweckmäßigerweise unter N₂ präpariert und aufbewahrt.

Schmelzpunkte: nicht korrigiert; Kofler-Heizblock-Mikroskop. – IR-Spektren: Beckman-IR 5 bzw. Perkin-Elmer 521. – NMR-Spektren: Bruker HX-90, CDCl₃, TMS als interner Standard. – Massenspektren: MS 902 der Fa. AEI (Direkteinlaß-System, Beschleunigungsspannung 8 KV, Ionisierungsenergie 70 eV, Emissionsstrom 100 µA, Quellen-Proben-Temperatur für **3a/3b** 50°C, für **6a/6b** 80°C, für **7a/7b** 60°C, für **8a/8b** 40°C, für **9a/9b** 160°C). Exakte Massenmessungen (10%-Talauflösung ca. 10000, maximaler Fehler 8 ppm) erfolgten mit dem Massenspektrometer MS 30 (Direkteinlaß-System, Beschleunigungsspannung 4 KV, Ionisierungsenergie 70 eV, Emissionsstrom 300 µA, Proben-Temperatur 100–200°C, Quelltemperatur 200°C) und dem Datensystem DS 50 der Fa. AEI. – Optische Rotationsdispersions-Spektren (ORD) und spezif. Drehwerte ($[\alpha]_D$): Cary-Recording-Spectropolarimeter 60 (Applied Physics, Monrovia, USA). – Circular dichroismus-Spektren (CD): Dichrographe II (Jouan, Paris). – Gaschromatogramme: „Aerograph Autoprep 705“ (Wilckens Instruments Research Inc.) mit Flammenionisationsdetektor, Trägergas Stickstoff (30 ml/min), Injektor- und Detektor-Temp. 300°C; Säulentemp. 240°C, Trennsäule: 60-m-Stahlrohr ($\frac{1}{8}$ ") gefüllt mit 1% OV 17 auf Chromosorb GAW-DMCS 80/100 mesh. Angegeben werden jeweils Netto-Retentionszeiten (t_s), wobei als Totzeit vereinfachend die Brutto-retentionszeit von Methan ermittelt wurde. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium I. Beetz (Kronach).

Umlagerung des Cyclosteroids 1: Eine Lösung von 1.3 g **1** in 200 ml Petrolether wurde mit 200 g saurem Al₂O₃ (Akt.-St. I) versetzt und a) 5 min bzw. b) 1 h gerührt. Filtration der Suspension, Nachwaschen mit jeweils 200 ml Petrolether und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. ergaben jeweils 1.2 g eines Diengemisches, das einer Argentations-Schichtchromatographie (Cyclohexan/Benzol, 2:1) unterzogen wurde.

a) Aus der *Hauptzone* wurden 580 mg (45%) *3,20-Dimethyl-A-nor-14 β -pregna-3(5),8-dien (4)*¹⁷⁾ als farbloses Öl isoliert; NMR: δ = 0.85 und 0.93 (2 d, J = 6.5 Hz; CH₃-21 und -22), 0.91 (s, CH₃-18), 1.01 (s, CH₃-19), 1.62 („s“, 3-CH₃), Abb. – MS: m/e (%) = 298 für C₂₂H₃₄ (13, M⁺), 283 (100), 269 (4), 255 (3). – GC: t_s = 8.7 min.

b) Es wurden isoliert aus: *Zone 1*, 40 mg Olefine nicht geklärter Struktur; *Zone 2*, 240 mg (18%) **4**; *Zone 3*, 100 mg **4** sowie Olefine nicht geklärter Struktur; *Zone 4*, 440 mg (34%) **2**; *Zone 5*, 280 mg (22%) *3 β ,20-Dimethyl-A-nor-pregna-5,8(14)-dien*¹⁾.

*3,20-Dimethyl-A-nor-pregna-3(5),8(14)-dien (2)*¹⁾: Schmp. 47–51°C (Blättchen aus Aceton). – NMR: δ = 0.86 (s, CH₃-18), 0.87 (s, CH₃-19), 0.89 und 0.96 (2 d, J = 6.5 Hz, CH₃-21 und -22), 1.60 („s“, 3-CH₃). – GC: t_s = 10.8 min.

3,20-Dimethyl-A-nor-14 β -pregna-3(5),8-dien-2-on (5): 330 mg (1.1 mmol) **4** in 22 ml CH₂Cl₂ wurden unter Rühren bei Raumtemp. mit einer Aufschlammung von 2.6 g (10 mmol) CrO₃-Pyridin-Komplex¹⁸⁾ in 6 ml CH₂Cl₂ versetzt (Stickstoffatmosphäre). Das Reaktionsgemisch färbte sich umgehend tiefbraun unter Bildung eines schwarzen unlöslichen Niederschlags. Nach 17 h Rühren bei Raumtemp., erneuter Zugabe von 800 mg (3 mmol) des Komplexes und Fortsetzen des Rührens (7 h) wurde das Reaktionsgemisch in Ether aufgenommen und filtriert. Mehrfaches Extrahieren des Rückstands mit Ether, Waschen der vereinigten organischen Phasen mit verd. Salzsäure. gesätt.

¹⁷⁾ Bei dem Dien 7 in Lit.-Zit.⁵⁾ handelt es sich um das hier erhaltene Isomere **4**.

¹⁸⁾ W. G. Dauben, M. Lorber und D. S. Fullerton, J. Org. Chem. **34**, 3587 (1969).

NaHCO₃- sowie gesätt. NaCl-Lösung und Aufarbeiten ergaben 0.2 g Rohprodukt. Durch präp. SC (Cyclohexan/Ethylacetat, 5:1) wurden 120 mg **4** und 45 mg **5** (25%, bezogen auf umgesetztes Dien **4**) isoliert.

NMR: δ = 0.85 und 0.92 (2 d, J = 6.5 Hz, CH₃-21 und -22), 0.92 (s, CH₃-18), 1.26 (s, CH₃-19), 1.68 („s“, 3-CH₃) und 2.29 („s“, CH₂-1). – IR (CCl₄): 1665 und 1705 cm⁻¹. – MS: m/e (%): 312 für C₂₂H₃₂O (20, M⁺), 297 (100).

Doppelbindungsisomerisierungen an **1**, **2** und **4**

Verfahren A: Eine Lösung von 500 mg Edukt in 10 ml CH₂Cl₂ wurde bei –70°C unter Rühren innerhalb von 1 min mit 50 ml einer 1.5 N HBr/CH₂Cl₂-Lösung (erhalten durch Sättigung bei 0°C) versetzt, wobei zunehmende Gelbfärbung eintrat. Man rührte 30 min bei –70°C, ließ auf Raumtemp. kommen und danach noch 1 h stehen. Die Reaktionslösung wurde sodann in 200 ml 2proz. NaHCO₃-Lösung gegossen und kräftig geschüttelt. Zur vollständigen Dehydrohalogenierung wurde die organische Phase über 50 g basisches Al₂O₃ (Akt.-St. I) filtriert. Nachwaschen mit 100 ml CH₂Cl₂ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. ergaben jeweils etwa 450 mg eines farblosen Öls.

Verfahren B: Eine Lösung von 500 mg Edukt in 10 ml CH₂Cl₂ wurde bei –70°C unter Rühren innerhalb von 1 min zu 50 ml einer auf –70°C gekühlten 10–15 N HBr/CH₂Cl₂-Lösung gegeben. Man rührte die hellgelbe Reaktionslösung 1 h bei –70°C, versetzte danach ohne vorherige Erwärmung mit 200 ml 2proz. NaHCO₃-Lösung und schüttelte kräftig. Die organische Phase wurde abgetrennt und wie unter A aufgearbeitet.

Isomerisierung des Cyclosteroids 1: a) Das nach *Verfahren A* erhaltene Rohprodukt enthielt nach GC (t_s = 9.3 min) 65% **3a**; durch präp. Argentations-Schichtchromatographie (Cyclohexan/Benzol, 6:1) wurden 280 mg (56%) **3a** isoliert. – b) Das nach *Verfahren B* erhaltene Rohprodukt enthielt nach GC 80% **3a** und ergab nach präp. Argentations-Schichtchromatographie 350 mg (70%) **3a**. – In beiden Fällen waren als Nebenprodukte ein Δ^5 -Isomeres (δ = 5.33, m, 6-H)¹⁾ und ein Produkt nicht geklärter Struktur (δ = 1.25, s, CH₃ und 4.72, m, olefin. H) entstanden.

3,20-Dimethyl-A-nor-17 α -pregna-3(5),14-dien (3a): Farbloses Öl. – NMR: δ = 0.84 und 0.98 (2d, J = 6.5 Hz; CH₃-21 und -22), 0.95 (s, CH₃-19), 1.15 (s, CH₃-18), 1.58 („s“, 3-CH₃), 5.07 (m, 15-H). – MS: m/e (%) = 298 (100, M⁺), 283 (87), 255 (63), 229 (4), 227 (3), 215 (3), 213 (6), 189 (9). – ORD (Dioxan), λ ([Φ] · 10⁻³): 600 (+ 0.43), 550 (+ 0.50), 500 (+ 0.63), 450 (+ 0.76), 400 (+ 1.04), 350 (+ 1.48), 300 (+ 2.38), 250 (+ 4.32), 235 (+ 4.86), 225 (+ 4.2).

C₂₂H₃₄ (298.5) Ber. C 88.52 H 11.48 Gef. C 88.47 H 11.48

Isomerisierung des $\Delta^{3(5),8(14)}$ -Diens 2: Die Isomerisierungen ergaben mit jeweils 150 mg **2** nach präp. Argentations-Schichtchromatographie bei *Verfahren A* 125 mg (83%) **3a** und bei *Verfahren B* 115 mg (77%) **3a**.

Isomerisierung des $14\beta, \Delta^{3(5),8}$ -Diens 4: *Verfahren A* lieferte 410 mg farbloses Öl, nach NMR-Analyse bestehend aus 50% **3a** und 20% des Isomeren nicht geklärter Struktur (δ = 1.25, s, CH₃ und 4.72, m, olefin. H). Präp. Argentations-Schichtchromatographie (Cyclohexan/Benzol, 6:1, 2 ×) lieferte 180 mg (36%) **3a**.

20-Methyl-3,5,14-trioxo-4,5;14,15-diseco-17 α -pregnan-15-al (6a): Durch eine Lösung von 200 mg (0.7 mmol) **3a** in 50 ml CH₂Cl₂ wurde bei –70°C unter Rühren ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom geleitet, bis eine leichte Blaufärbung überschüssiges Ozon anzeigte. Nach Zugabe von 200 mg Zinkpulver und 2 ml Eisessig wurde auf Raumtemp. erwärmt und noch 1 h gerührt. Filtration, Waschen mit Wasser und NaHCO₃-Lösung ergaben nach Aufarbeiten 210 mg gelbes Öl, aus dem durch präp. SC (Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1) 100 mg (40%) **6a** als farbloses Öl erhalten wurden.

NMR: $\delta = 0.83$ und 0.98 (2 d, $J = 7$ Hz; CH_3 -21 und -22), 1.17 (s, CH_3 -19), 1.28 (s, CH_3 -18), 2.17 (s, CH_3 -4), 9.74 (t, $J = 3$ Hz; 15-H). — IR (Öl): 1710 (gesätt. und Sechsring-Keton), 1725 und 2710 cm^{-1} (Aldehyd). — MS: m/e (%) = 362 für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (2, M^+), 347 (2), 319 (47), 292 (2), 264 (100), 194 (13). — CD (Dioxan), λ ($[\Theta] \cdot 10^{-3}$): 336 (0), 325 (− 0.75), 320 (− 1.83), 315 (− 3.32), 310 (− 4.17), 305 (− 5.00), 303 (− 5.12), 300 (− 5.02), 290 (− 3.98), 280 (− 2.31), 270 (− 1.02), 260 (− 0.27), 250 (0). — CD-Spektrum von **6b**: Lit.¹⁾

3,20-Dimethyl-A-nor-14 β ,17 α -pregn-3(5)-en (7a): Die Lösung von 450 mg eines aus **1** nach Verfahren B erhaltenen Diengemisches (nach GC 80% **3a** enthaltend) in 200 ml absol. Ethanol und 50 ml absol. Ether wurde mit 100 mg Palladium-Aktivkohle (10%) versetzt und 3 h in einer Wasserstoff-Atmosphäre bei Normaldruck geschüttelt. Nach Filtration und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verblieben 450 mg eines farblosen Öls, das nach GC ($t_s = 9.8$ min) 70% **7a** enthielt. Argentations-Schichtchromatographie (Cyclohexan/Benzol, 5:1) einer analytischen Probe (100 mg) ergab aus *Zone 1* 15 mg eines gesättigten A-Nor-Steroids (M^+ : m/e 302; $\delta = 0.84$ und 0.95 , d, CH_3 -21, -22; 0.85 , d, 3- CH_3 ; 0.92 , s, CH_3 -19 und 1.07 , s, CH_3 -18) und aus *Zone 2* 65 mg **7a** als farbloses Öl.

NMR: $\delta = 0.84$ und 0.96 (2 d, $J = 6.5$ Hz; CH_3 -21 und -22), 0.89 (s, CH_3 -19), 1.07 (s, CH_3 -18), 1.58 („s“, 3- CH_3). — MS: m/e (%) = 300 (70, M^+), 285 (100), 257 (9), 229 (2), 215 (3), 191 (12). — ORD (Dioxan), λ ($[\Phi] \cdot 10^{-3}$): 600 (+ 0.22), 550 (+ 0.26), 500 (+ 0.28), 450 (+ 0.36), 400 (+ 0.49), 350 (+ 0.64), 300 (+ 0.89), 270 (+ 1.04), 250 (+ 0.85), 237 (0), 225 (− 0.72).

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}$ (300.5) Ber. C 87.92 H 12.08 Gef. C 87.87 H 11.99

20-Methyl-4,5-seco-14 β ,17 α -pregnan-3,5-dion (8a): 350 mg des Produktgemisches aus der obigen Hydrierung (70% \approx 245 mg **7a** enthaltend) wurden nach der für **6a** gegebenen Vorschrift der Ozonolyse und reduzierenden Aufarbeitung unterzogen. Präp. SC (Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1) lieferte 180 mg (67%) **8a** als hellgelbes Öl.

NMR: $\delta = 0.85$ und 0.97 (2 d, $J = 6.5$ Hz; CH_3 -21 und -22), 1.08 (s, CH_3 -18), 1.11 (s, CH_3 -19), 2.16 (s, CH_3 -4). — IR (CCl_4): 1710 cm^{-1} (aliph. und Sechsring-Keton). — MS: $m/e = 332$ für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$ (35, M^+), 317 (22), 289 (10), 262 (100), 191 (8). — ORD (Dioxan), λ ($[\Phi] \cdot 10^{-3}$): 600 (+ 0.15), 500 (+ 0.22), 400 (+ 0.41), 350 (+ 0.64), 317 (+ 1.25), 300 (+ 0.80), 280 (+ 0.12), 275 (+ 0.07), 250 (+ 0.75). — CD (Dioxan), λ ($[\Theta] \cdot 10^{-3}$): 345 (0), 330 (+ 0.11), 320 (+ 0.43), 310 (+ 0.82), 305 (+ 0.99), 300 (+ 1.08), 297 (+ 1.06), 290 (+ 0.98), 280 (+ 0.66), 270 (+ 0.34), 260 (+ 0.24), 245 (0). — CD-Spektrum von **8b**: Lit.¹⁾

20-Methyl-14 β ,17 α -pregn-4-en-3-on (9a): 150 mg (0.45 mmol) **8a** wurden in 40 ml 0.5-proz. ethanolischer KOH gelöst (Gelbfärbung) und 15 min bei 50°C gerührt. Nach Abdestillieren des Ethanols i. Vak. (Badtemp. 50°C) wurde aufgearbeitet. Präp. SC (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) des Rohprodukts (140 mg braunes Öl) ergab 105 mg (74%) **9a**, das nach Kristallisation aus Ether farblose Nadeln vom Schmp. 92.5 – 95.5°C bildete.

NMR: $\delta = 0.85$ und 0.98 (2 d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 -21 und -22), 1.12 (s, CH_3 -18), 1.18 (s, CH_3 -19), 5.71 (m, 4-H). — IR (CCl_4): 1620 , 1680 cm^{-1} . — MS: m/e (%) = 314 (50, M^+), 299 (6), 272 (26), 271 (6), 229 (44), 191 (35), 124 (100). — ORD (Dioxan), λ ($[\Phi] \cdot 10^{-3}$): 600 (+ 0.38), 500 (+ 0.53), 410 (+ 0.71), 369 (0), 365 (− 0.15), 357 (0), 350 (− 0.34), 347 (0), 340 (+ 1.42), 330 (+ 3.19), 320 (+ 4.64). — CD (Dioxan), λ ($[\Theta] \cdot 10^{-3}$): 375 (0), 360 (− 1.06), 350 (− 2.45), 345 (− 3.34), 338 (− 3.15), 332 (− 4.36), 323 (− 3.49), 318 (− 3.51), 310 (− 2.33), 305 (− 1.95), 290 (− 0.49), 265 (0). — CD-Spektrum von **9b**: Lit.¹⁾

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}$ (314.5) Ber. C 84.01 H 10.96 Gef. C 84.05 H 10.88