

Synthese von (\pm)-20-Methylpregn-4-en-3-on und (\pm)-20-Methyl-14 β , 17 α -pregn-4-en-3-on durch ionische Cyclisierung eines Tetraenols mit präformiertem „Ring C“

Ernst-Joachim Brunke, Claus-Hermann Kappey, Norbert Müller und Herbert Wolf*

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

Eingegangen am 7. Dezember 1979

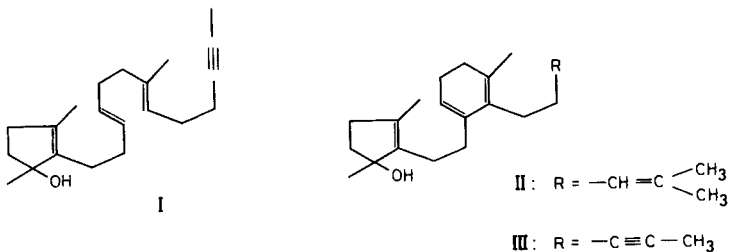
Es wurde die säurekatalysierte Cyclisierung der polyolefinischen Edukte II und III untersucht. Nur mit dem Tetraenol II (**10a**) ließ sich eine zweifache Bindungsschließung zu den 17-epimeren A-Nor-pregna-3(5),8(14)-dien-Derivaten **11a/11b** bewirken. Zur Darstellung des Cyclisierungsedukts wurde das Diacetalbromid **4** mit dem Cyclohexenon-Derivat **5** zu **6** umgesetzt (Li/THF), aus dem durch Dehydratisierung, Acetalspaltung, Aldolkondensation (**6** \rightarrow **9**) und Reaktion von **9** mit CH₃Li die Isomeren **10a–c** erhalten wurden. Cyclisierung (CF₃CO₂H/CH₂Cl₂) von **10a–c** bei -80°C lieferte die tetracyclischen Diene **11a/11b** im Verhältnis 6:1, bei 0°C im Verhältnis 3:2. Aus **11a** bzw. **11b** wurden durch $\Delta^{20(22)}$ -Hydrierung, HBr-induzierte $\Delta^{8(14)} \rightarrow \Delta^{14}$ -Isomerisierung und stereoselektive Δ^{14} -Hydrierung die Mono-ene **16a/16b** erhalten und aus diesen die Titelverbindungen **18a** und **18b**.

Synthesis of (\pm)-20-Methylpregn-4-en-3-one and (\pm)-20-Methyl-14 β , 17 α -pregn-4-en-3-one via Ionic Cyclization of a Tetraenol with Preformed "Ring C"

The acid catalyzed cyclization of the polyolefinic substrates II and III was investigated. Only tetraenol II could be induced to undergo twofold bond formation to produce the A-nor-pregna-3(5),8(14)-diene derivatives **11a/11b**, epimeric at C-17. The cyclization substrate was synthesized, involving coupling (Li/THF) of diacetal bromide **4** with cyclohexenone derivative **5** followed by dehydration, ketal hydrolysis, cyclodehydration (**6** \rightarrow **9**) and treatment of **9** with CH₃Li to give the isomers **10a–c**. Cyclization (CF₃CO₂H/CH₂Cl₂) of **10a–c** at -80°C produced the tetracyclic dienes **11a/11b** in the ratio 6:1, at 0°C in the ratio 3:2. Hydrogenation at $\Delta^{20(22)}$ of **11a** and **11b**, HBr induced isomerization ($\Delta^{8(14)} \rightarrow \Delta^{14}$) and stereoselective hydrogenation at Δ^{14} produced the mono-enes **16a** and **16b**, respectively, which were converted into the title compounds **18a** and **18b**.

Für Steroidsynthesen nach dem Prinzip der biomimetischen Polyen-Cyclisierung¹⁾ sind zumeist monocyclische Polyene eingesetzt worden. Als Edukt mit geeigneter Initiator- und Terminator-Gruppe für die Synthese von Progesteron wurde von Johnson²⁾ das Trieninol I verwendet. Es erschien uns von Interesse, experimentell zu prüfen, ob die zu I analogen Edukte, das Tetraenol II und das Trieninol III, mit bereits vorhandenem Ring C zu A-Nor-Steroid-3(5), 8(14)-Dienen cyclisierbar sind und ob die zweifache Bindungsschließung unter Bildung der Chiralitätszentren C-9, 10, 13 und 17 im Hinblick auf die Darstellung von Steroiden der Pregnan-Reihe hinreichend stereose-

ektiv erfolgt. Beide Terminatorgruppen sind für die Fünfringbildung geeignet³⁾. Die Cyclisierungsprodukte II und III⁴⁾ können aus Hagemann-Ester (als Ring C) durch α -Alkylierung mit Isohexenylhalogeniden bzw. Pentinyl-tosylat und nachfolgende Umsetzung des erhaltenen Cyclohexenon-Derivats 5³⁾ bzw. des Pentinyl-Analogons³⁾ mit dem Diacetalbromid 4 als A-B-Komponente in konvergenter Synthese dargestellt werden. Bei Cyclisierungsversuchen mit III⁴⁾ (Trifluoressigsäure/Ethylencarbonat/Methylenchlorid) konnten wir, im Gegensatz zu solchen mit II (Trifluoressigsäure/Methylenchlorid/ -80° bzw. 0°C) bisher keine Bedingungen finden, die zur Bildung nennenswerter Mengen an tetracyclischem Material führen. Bei III findet bevorzugt C-13/C-17-Bindungsschließung statt unter Bildung von Bicyclo[4.3.0]non-1-en-Derivaten. Wir berichten daher nachstehend ausschließlich über die Darstellung und Cyclisierung von II.



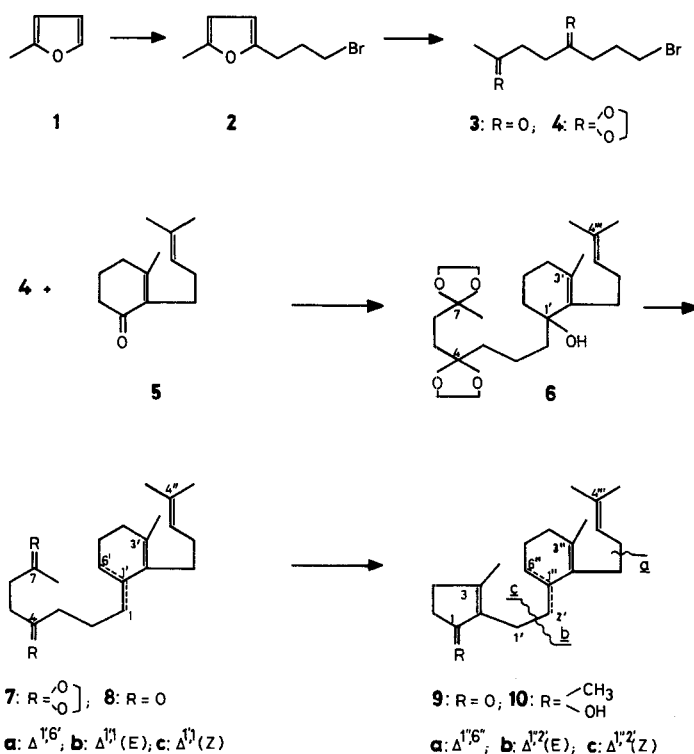
Cyclisierungsprodukt 10

Aus 2-Methylfuran (1) wurde durch α -Metallierung mit n-Butyllithium und Umsetzung mit zwei Äquivalenten 1,3-Dibrompropan nach fraktionierender Destillation das Bromid 2⁵⁾ in einer Ausbeute von 75% erhalten. Nach Johnson⁵⁾ kann aus 2 mit *p*-Toluolsulfonsäure/Ethylenglycol in Benzol das Diacetalbromid 4 direkt dargestellt werden, wobei die Bildung des instabilen γ -Diketonbromids 3 vermieden wird. Wir erhielten bei Versuchen zur direkten Darstellung von 4 stets Gemische aus 2 und 4 neben wechselnden Mengen des aus 2 gebildeten Hydroxyethylethers. Als zweckmäßiger erwies sich in unseren Versuchen die Darstellung von 4 über das Diketonbromid 3, das aus 2 durch milde Säurehydrolyse erhalten wurde und vom nicht umgesetzten 2 durch schnell erfolgende Säulenchromatographie quantitativ abtrennbar war. Aus 3 wurde durch übliche Acetalisierung mit Ethylenglycol das Diacetalbromid 4 (68%, bezogen auf 2) erhalten.

Darstellung des Grignard-Reagens aus 4 und Umsetzung mit dem als C-D-Komponente verwendeten 5³⁾ ließen sich auch unter den für acetal-substituierte Grignard-Reagentien bekannten Bedingungen^{6,7)} nicht zufriedenstellend verwirklichen. Die Umsetzung von 4 mit 5 gelang dagegen nach Pearce⁸⁾ als einstufige Grignard-analoge Reaktion mit Lithium in Tetrahydrofuran unter Temperaturkontrolle, wobei Nebenreaktionen wie 1,4-Addition an 5, Dimerisierung von 4 oder Bildung des Octandiondiacetals weitgehend vermieden werden konnten. Dehydratisierung des Allylalkohols 6 mit Phosphoroxidchlorid/Pyridin lieferte nach chromatographischer Reinigung das Olefingemisch 7a–c mit einer Gesamtausbeute von 70%, bezogen auf eingesetztes 5. Die Konstitution von 7a–c ergibt sich aus dem ¹H-NMR-Spektrum, das die charakteristischen Signale der Substituenten des „Ringes C“ für alle drei Isomere bei jeweils

gleichen chemischen Verschiebungen aufweist, während der Bereich olefinischer Protonen die Zuordnung⁹⁾ und die Ermittlung des Isomerenverhältnisses ermöglicht. Das Signal bei $\delta = 5.37$ wird dem endocyclischen Dien **7a** (80%) und die Signale bei $\delta = 4.87$ bzw. 4.70 werden den exocyclischen Isomeren (20%) **7b** bzw. **7c** zugeordnet. Das Massenspektrum zeigt eine Reihe intensiver Fragmentationen, die aus Allylsplaltungen und den für Acetale typischen β -Spaltungen resultieren.

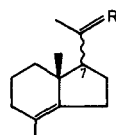
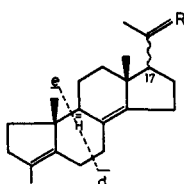
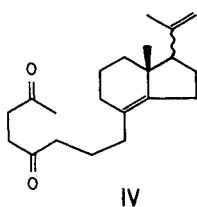
Acetalspaltung von **7a-c**¹¹⁾ mit *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton/Wasser unter DC-Kontrolle lieferte die γ -Diketone **8a-c** unter geringfügiger *endo-exo*-Isomerisierung (70% **8a**). Als Nebenprodukte der Acetalspaltung bei längerer Reaktionszeit wurde das durch partielle Cyclisierung gebildete 6,7-*trans*-Bicyclo[4.3.0]non-1-en-Derivat **IV**¹²⁾ nachgewiesen; außerdem unterliegt **8a-c** in geringem Maße der Aromatisierung im „Ring C“.



Die intramolekulare Aldolkondensation von **8a-c** in 1proz. ethanolischer Kalilauge bei 50°C führte unter Erhaltung des *endo-exo*-Verhältnisses (70% **9a**⁹⁾) zu den Cyclopentenon-Derivaten **9a-c** (1705 und 1650 cm^{-1} ; $\delta = 2.06$, CH_3 im Fünfring). Das alternative Kondensationsprodukt¹³⁾ (unter 4,8-Bindungsschließung) war nicht nachzuweisen. Aus **9a-c** wurden durch Umsetzung mit Methyllithium die leicht dehydrierenden Cyclopentenoole **10a-c** erhalten, die als Rohprodukte in die Cyclisierungsreaktionen eingesetzt wurden.

Cyclisierungsversuche mit wasserfreier Ameisensäure bei Raumtemp. oder im Zweiphasensystem mit Ameisensäure/*n*-Hexan lieferten kein tetracyclisches Material sondern neben Dehydratisierung im Ring A hauptsächlich Tetrahydroindan-Derivate als Produkte partieller Cyclisierung unter Beteiligung der Isohexenylseitenkette. Bei Versuchen mit Zinn(IV)-chlorid in Nitromethan oder Methylenchlorid bei -20° bis -40° C wurde in größerem Umfang Aromatisierung des Ringes C beobachtet.

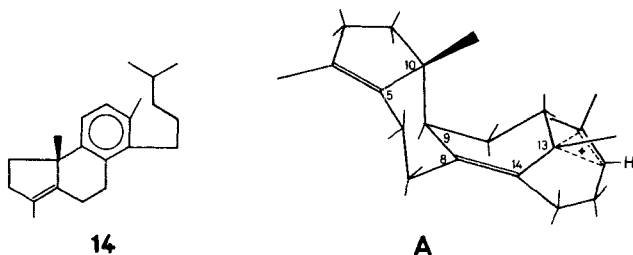
Eine Cyclisierung unter zweifacher Bindungsschließung zu tetracyclischen Produkten ließ sich dagegen mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid bei -80° C bewirken (Verfahren A). Hinweise für die erfolgte Cyclisierung zum Tetracyclus ergaben sich nach Verseifen der Trifluoracetate aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, in denen Resonanzsignale für olefinische Protonen nicht mehr nachweisbar waren und nur noch ein Signal bei 1.57 ppm mit der Intensität von 3H für eine Methylgruppe an einer Doppelbindung auftrat, sowie aus dem massenspektrometrischen Fragmentierungsverhalten. Massenspektrometrisch ist zunächst das Intensitätsverhältnis $\text{M}^+ : (\text{M} - \text{H}_2\text{O})^+$ bedeutsam, das bei den Allylalkoholen **10a-c** 2:68 beträgt, bei den beständigeren 20-Carbinolen **11a,b** dagegen 84:29. Beim Cyclisierungsprodukt **10a-c** treten mit hoher Intensität die durch Allylsplattungen gebildeten Fragmentionen 227 u ($a - \text{H}_2\text{O}$), 189 u (*b*) und 107 u ($c - \text{H}_2\text{O}$) sowie deren Tochterionen auf. Diese Fragmentionen finden sich im Massenspektrum der tetracyclischen 20-Carbinole **11a,b** nicht oder nur mit geringer Intensität. Hier treten die vermutlich durch doppelte Allylsplattungen unter H-Übertragung im Ring B gebildeten strukturspezifischen Fragmentionen 190 u ($d - \text{H}_2\text{O} + 2\text{H}$) und 109 u ($e + \text{H}$) mit hoher Intensität auf sowie das aus 190 u gebildete Folgefragment 135 u (Basispeak).



	R	
11a : 17 α		Va : 7 α
11b : 17 β		Vb : 7 β
12a : 17 α		Vla : 7 α
12b : 17 β		Vlb : 7 β
13a : 17 α		Vlla : 7 α
13b : 17 β		Vllb : 7 β

Die 20-Carbinole **11a,b** wurden mit Phosphoroxidchlorid/Pyridin bei -15°C zu den Isopropenyl-Derivaten **12a/12b** (6:1) dehydratisiert^{14,15}. Unter diesen Reaktionsbedingungen ergab sich NMR-spektroskopisch kein Hinweis für die Bildung des Δ^{17} -Olefins, dem vor allem bei 17α -konfigurierten 20-Carbinolen¹⁶ zu erwartenden alternativen Dehydratisierungsprodukt.

Die Cyclisierung des Isomeren **10a**¹⁷ sollte nicht-konzertiert erfolgen, da intermediär das tricyclische Allylkation **A** gebildet wird. Ein tetracyclisches Produkt mit (relativer) 13α -Konfiguration, das bei 1,4-*cis*-Addition am Cyclohexadien zu erwarten wäre, konnte in der Trienfraktion nicht nachgewiesen werden. Im Allylkation **A** ist in beiden Halbsesselkonformationen des Ringes C die konkave Molekülseite durch die 19-Methylgruppe zusätzlich sterisch abgeschirmt, so daß die Bindungsschließung an C-13 von der β -Seite her nicht erfolgt; dies sollte insbesondere für die bei **A** bevorzugte Konformation (C-16/17: *s-cis*) der Isohexenyl-Seitenkette gültig sein, die zum Hauptprodukt **12a** führt. Aus **A** kann unter Aromatisierung des Ringes C ein tricyclisches Nebenprodukt gebildet werden, das nach Hydrierung der Seitenkette als **14** isoliert wurde. Das Triengemisch **12a,b** wurde zusammen mit der Vorstufe von **14** durch säulenchromatographische Trennung in einer Ausbeute von 43%, bezogen auf eingesetztes **7a-c**, isoliert.



Ein endgültiger Konstitutionsbeweis für **12a,b** läßt sich durch Korrelation mit Referenzverbindungen erst auf der Stufe der Diene **15a,b** führen. Daß es sich bei **11a,b** und **12a,b** um Diastereomere mit $13,17$ -*cis/trans*-Konfiguration handelt, deren Bildung durch unterschiedliche Konformation der olefinischen Seitenkette (C-16/17: *s-cis* bzw. *s-trans* bei Bindungsschließung im Allylkation **A**) gedeutet werden kann, läßt sich NMR-spektroskopisch anhand der früher dargestellten³⁾ Bicyclo[4.3.0]non-1-en-Derivate zeigen (Tab. 1). Für die $13,17$ -*trans*-Verbindungen **11a** und **12a** ist die Tieffeldverschiebung des CH_3 -18-Signals und bei **11a** das Auftreten nur eines Singulett bei 1.17 ppm für beide Methylgruppen des 17-Substituenten signifikant, sowie bei den Diastereomeren **12a** und **12b** auch die Lage der olefinischen Protonensignale für die 22-Methylengruppe. Die quantitative Bestimmung der Triengemische **12a,b** erfolgte NMR-spektroskopisch aufgrund der relativen Signalintensitäten der CH_2 -22-Protonen bei 4.54 und 4.59 ppm für **12a** bzw. 4.71 und 4.86 ppm bei **12b**. Für die Cyclisierung bei -80°C (Verfahren A) wurde hieraus ein Produktverhältnis **12a**:**12b** \approx 6:1 ermittelt. – Durch Temperaturerhöhung und Herabsetzung der Konzentration an Trifluoressigsäure ließ sich der Anteil an Trien **12b** steigern, wobei allerdings die Gesamtausbeute an **12a,b** sinkt. Cyclisierung bei 0°C (Verfahren B) lieferte nach Dehydratisie-

Tab. 1. NMR-Spektren (δ_{CDCl_3} [ppm], TMS als innerer Standard)

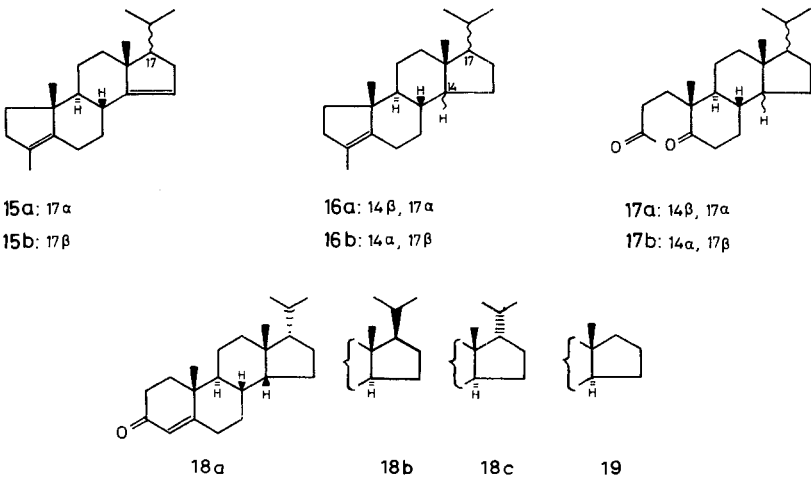
3-Methyl-A-nor-pregna-3(5),8(14)-dien-Derivate 11a,b – 13a,b		2,6-Dimethylbicyclo[4.3.0]non-1-en-Derivate Va,b – VIIa,b als Referenzverbindungen ³⁾						
C-17- bzw. C-7-Substituent	Verb.	3-CH ₃	CH ₃ -19	CH ₃ -18	17-Substituent	Verb.	6-CH ₃	7-Substituent
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\ \end{array}$	11a (17 α)	1.59, „s“	0.87, s	1.08, s	1.17, s (6H)	Va (7 α)	1.09, s	1.17, s (6H)
	11b (17 β)	1.59, „s“	0.85, s	1.02, s	1.23, s; 1.32, s	Vb (7 β)	1.03, s	1.25, s; 1.33, s
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C} \\ \end{array}$	12a (17 α)	1.61, „s“	0.87, s	1.02, s	1.56, „s“ (4.54, m und 4.59, m)	VIIa (7 α)	1.01, s	1.53, „s“ (4.55, m; 4.59, m)
	12b (17 β)	1.61, „s“	0.84, s	0.78, s	1.79, „s“ (4.71, m und 4.86, m)	VIIb (7 β)	0.81, s	1.81, „s“ (4.77, m; 4.91, m)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \end{array}$	13a (17 α)	1.58, „s“	0.88, s	0.98, s	0.59 und 0.87, 2d $J = 6.5$ Hz	VIIa^a (7 α)	0.99, s	0.60 und 0.85, 2d $J = 6.5$ Hz
	13b (17 β)	1.59, „s“	0.86, s	0.84, s	0.88 und 0.96, 2d $J = 6.5$ Hz	VIIb^a (7 β)	0.84, s	0.89 und 0.96, 2d $J = 6.2$ Hz

a) Erhalten durch selektive Hydrierung (PtO₂/Ethanol + Ether) von **VIIa** bzw. **VIIb**.

rung ein Produktverhältnis **12a** : **12b** \approx 3 : 2 (37%, bezogen auf **7a** – **c**). Anders als bei den in der bicyclischen Reihe zu **VIa, b** führenden Cyclisierungsversuchen³⁾ wurden keine Reaktionsbedingungen gefunden, bei denen das *cis*-Isomere **12b** als Hauptprodukt erhalten werden konnte.

In Hinblick auf die Darstellung 17-epimerer 20-Ketone wurde zunächst versucht, die 20(22)-Doppelbindung in **12a, b** selektiv zu ozonolysieren (-78°C , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, Tris(diethylamino)phosphan)^{18a)}. Unter diesen Bedingungen war bereits am bicyclischen Dien **VIa** eine selektive Ozonolyse erzielt worden^{18b)}; sie gelang jedoch bei **12a, b** nicht. Dagegen konnte in den Trienen die Isopropylengruppe mit PtO_2 in Ethanol/Ether selektiv hydriert werden. Durch Argentations-Schichtchromatographie analytischer Proben wurden die 17-epimeren Diene **13a** und **13b** getrennt und die Konfigurationszuordnung anhand 17-epimerer 20-Methylpregnan-Derivate¹⁹⁾ sowie der Hexahydroinden-Derivate **VIIa, b** (Tab. 1) vorgenommen. Auf dieser Stufe wurde als Nebenprodukt der durch partielle Cyclisierung sowie Aromatisierung des Ringes C und Hydrierung der Seitenkette gebildete Tricyclus **14** isoliert.

Die Darstellung der diastereomeren Pregn-4-en-3-on-Derivate **18a, b** aus den Dienen **13a, b** erfolgt über eine in kritischer Weise von den Reaktionsbedingungen abhängigen $\Delta^{8(14)} \rightarrow \Delta^{14}$ -Isomerisierung mit nachfolgender Δ^{14} -Hydrierung. Die besondere Problematik dieser Reaktionsschritte besteht in der erforderlichen Regio- und Stereoselektivität und ist von uns früher anhand des aus Ergosterin dargestellten A-nor-3(5), 8(14)-Diens (+)-**13b** eingehend untersucht worden^{20, 21)}. Die aus den Cyclisierungen A wie B erhaltenen Diengemische **13a, b** wurden entsprechend dem für (+)-**13b** beschriebenen Verfahren²⁰⁾ mit 1.1 N HBr/CHCl_3 (1:2) bei -60°C selektiv isomerisiert ($\Delta^{8(14)} \rightarrow \Delta^{14}$)²²⁾. Unter diesen Bedingungen konnte das bisher nicht untersuchte 17α -konfigurierte Dien **13a** ebenfalls selektiv isomerisiert werden.



Für die weitgehend selektiv erfolgende Hydrierung (Palladium/Aktivkohle, Ethanol/Ether) der 17-epimeren 3(5), 14-Diene war die Beobachtung signifikant, daß das 17α -Epimere wesentlich schneller hydriert wird und ausschließlich das 14β -

konfigurierte Mono-en **16a** liefert^{20,21}). Das hauptsächlich **15a** enthaltende Diengemisch aus Cyclisierung A wurde 2.5 h hydriert. Das aus Cyclisierung B stammende **15a,b** mit einem Anteil von etwa 40% **15b** (17 β -konfiguriert) wurde 12 h hydriert, wobei aus **15b** das 14 α -Mono-en **16b** erhalten wurde. Unter diesen Bedingungen liefert das 17 α -Epimere **15a** weitgehend gesättigten Kohlenwasserstoff, da das zunächst gebildete 14 β -Mono-en **16a** schneller der weiteren Hydrierung an $\Delta^{3(5)}$ unterliegt als **16b**. Analytische Proben beider Reaktionsstufen wurden durch Argentations-Schichtchromatographie getrennt und jeweils die Hauptprodukte isoliert (aus Ansatz A **15a** bzw. **16a**, aus Ansatz B **15b** bzw. **16b**). Der Konstitutionsbeweis erfolgte NMR-spektroskopisch anhand der früher dargestellten Referenzverbindungen^{20,21}). Die Rohprodukte der nach beiden Verfahren erhaltenen Mono-ene **16a,b** wurden bei -70°C ozonolysiert und die nach reduktiver Aufarbeitung mit Zink/Eisessig gebildeten Diketone chromatographisch gereinigt. Hierbei wurde das 14 β ,17 α -konfigurierte **17a** (als Folgeprodukt der Cyclisierung A) mit einer Ausbeute von 21% und das 14 α ,17 β -konfigurierte **17b** (als Folgeprodukt der Cyclisierung B) mit 11.0% erhalten, jeweils bezogen auf eingesetztes **12a,b**. Basenkatalysierte Aldolkondensation lieferte aus **17a** (\pm)-20-Methyl-14 β ,17 α -pregn-4-en-3-on (**18a**, Schmp. $77-81^\circ\text{C}$) und aus **17b** (\pm)-20-Methylpregn-4-en-3-on (**18b**) als nicht kristallisierendes farbloses Öl. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (Tab. 2) der Syntheseprodukte stimmen mit denen der auf anderem Wege erhaltenen optisch aktiven Verbindungen (+)-**18a**²¹) bzw. (+)-**18b**²⁰) überein.

Wir danken für finanzielle Förderung aus Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen. Wesentliche Teile der Arbeit entstammen der Dissertation von E.-J. B., der der *Studienstiftung des Deutschen Volkes* für die Gewährung eines Doktoranden-Stipendiums dankt. Für Messung der NMR-Spektren möchten wir den Herren Dr. R. Kutschan und J. Bergert, für die der Massenspektren den Herren Dr. H.-M. Schiebel und H. Steinert danken.

Experimenteller Teil

Zur präparativen Schichtchromatographie wurde Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆ der Fa. Merck (20 \times 100 cm-Platten, 1 mm, nach Lufttrocknung 4 h bei 140°C aktiviert) verwendet. – Für die präp. Argentations-Schichtchromatographie wurde Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆/AgNO₃, 5:1, in Wasser/Ethanol, 60:1 (20 \times 100 cm-Platten, 1 mm, 12 h Trocknung bei 30°C im Dunkeln) verwendet. Säulenchromatographie erfolgte an Kieselgel 60 (70–230 mesh ASTM) der Fa. Merck. – Die Substanzen unterliegen leicht der Autoxidation und werden zweckmäßigerweise unter N₂ präpariert und aufbewahrt. Aufarbeiten der Reaktionsprodukte erfolgte, wenn nicht anders angegeben, durch Neutralwaschen mit 10proz. Salzsäure bzw. gesätt. NaHCO₃-Lösung, Waschen mit Wasser bzw. gesätt. NaCl-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak.

Schmelzpunkte: nicht korrigiert; Kofler-Heizblock-Mikroskop. – IR-Spektren: Beckman-IR 5 bzw. Perkin-Elmer 521. – ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker HFX-90, wenn nicht anders angegeben in CDCl₃, TMS als interner Standard. – Massenspektren (MS): CH-4 (MAT, Bremen) bzw. MS-9 AEI, Manchester) bei 70 eV. – Soweit Fragmentierungen angegeben, beruhen sie auf früheren Untersuchungen²¹) mit Hilfe exakter Massenmessungen oder wurden bei anderen Verbindungen in Analogie zu bekannten Fragmentierungsprozessen²⁴) postuliert. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium I. Beetz (Kronach).

2-(3-Brompropyl)-5-methylfuran (2): Aus 90.3 g **1** wurden nach dem Darstellungsverfahren für das Höherhomologe²⁵⁾ 230 ml Rohprodukt als hellbraunes Öl erhalten, das bei fraktionierender Destillation über eine 25-cm-Vigreux-Kolonnen 152 g (75%) **2** (Sdp. 52–57°C/0.03 Torr) als farblose Flüssigkeit lieferte. – NMR: δ = 2.12 (m, CH₂-2'), 2.23 (s, 5-CH₃), 2.73 („t“, J = 7 Hz, CH₂-1'), 3.39 (t, J = 6.5 Hz, CH₂-3'), 5.88 („s“, 3-H, 4-H). – IR (Film): 1570, 1250, 1025 cm⁻¹ (Furan). – MS: m/e (%) = 204/202 (51/52, M⁺), 123 (12), 95 (100).

C₈H₁₁BrO (203.1) Ber. C 47.31 H 5.46 Br 39.35 Gef. C 46.96 H 5.48 Br 39.47

1-Brom-4,7-octandion (3): Eine Lösung von 0.7 l Eisessig, 20 ml Wasser und 2.5 ml 20proz. Schwefelsäure wurde mit 101.5 g (0.5 mol) **2** versetzt und 1 h bei 80°C kräftig gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgut wurde in 5 l Wasser gegossen und mehrfach mit Ether extrahiert. Nach Neutralwaschen und Aufarbeiten der vereinigten organischen Phasen mit Wasser, gesätt. NaHCO₃-Lösung und Aufarbeiten verblieben 105 g Rohprodukt als dunkelbraunes Öl, das umgehend einer schnell erfolgenden Säulenchromatographie (Säulen-Ø 6 cm) an 1.5 kg Kieselgel unterzogen wurde: 1. Elution mit Cyclohexan ergab 15 g Edukt **2**; 2. Elution mit Cyclohexan/Ether (1:1) 1.2 g **2** + **3** und 3. Elution mit Ether 83 g (75%) **3** als hellgelbes Öl. – NMR (CCl₄): δ = 2.07 (m, J = 7 Hz, CH₂-2), 2.15 (s, CH₃), 2.62 (t, J = 7 Hz, CH₃-3), 2.73 (s, CH₂-5, CH₂-6), 3.52 (t, J = CH₂-1). – IR (Film): 1705 cm⁻¹ (Keton).

C₈H₁₃BrO₂ (221.1) Ber. C 43.46 H 5.93 Br 36.14 Gef. C 43.98 H 5.96 Br 36.23

1-Brom-4,7-octandion-bis(ethylenacetal) (4): Unter Rühren wurden 83 g (0.38 mol) **3**, 75 g Ethylenglycol und 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure in 3 l Benzol gelöst und 8 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit Wasser und gesätt. NaHCO₃-Lösung gewaschen und aufgearbeitet. Zur Reinigung wurde die Lösung des Rohprodukts (115 g braunes Öl) in 0.5 l absol. Ether durch Anlegen von Vakuum innerhalb 1 min über 300 g Al₂O₃(O) filtriert (Säulen-Ø 5 cm). Nachwaschen mit 0.5 l absol. Ether und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. ergaben 110 g (91%) **4** als hellgelbes Öl, das bei 4°C erstarrte. – NMR: δ = 1.32 (s, CH₃), 1.72 (s, CH₂-5, CH₂-6), 3.44 (t, J = 7 Hz, CH₂-1), 3.97 („s“, –O–CH₂–CH₂–O–). – IR (Film): 1110, 1090, 1070, 1045 cm⁻¹ (Dioxolan). – MS: m/e (%) = 310/308 (M⁺, 1/1), 295/293 (7/6), 195/193 (92/96), 187 (89), 87 (100).

C₁₂H₂₁BrO₄ (309.2) Ber. C 46.61 H 6.85 Br 25.84 Gef. C 46.73 H 6.80 Br 25.80

1-[1-Hydroxy-3-methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)cyclohex-2-enyl]-4,7-octandion-bis(ethylenacetal) (6): Unter Stickstoff wurde eine Lösung von 3 g **4** in 100 ml absol. Tetrahydrofuran (THF) mit 3.71 g (0.54 mol) feingeschnittenem Lithium versetzt und bei Raumtemp. ca. 20 min gerührt, bis die Lithium-Oberflächen metallisch glänzten⁸⁾. Sodann wurden ca. 100 ml einer Lösung von weiteren 80 g **4** (insgesamt 83 g \pm 0.27 mol) und 52 g (27 mol) **5**³⁾ in 500 ml absol. THF unter Rühren so zugetropft, daß sich die Reaktionsmischung unter Rotbraun-Färbung auf 30°C erwärmte. Daraufhin wurde unter Eiskühlung eine Innentemperatur von 10–15°C eingestellt und die übrige Reaktionslösung innerhalb von 2 h zugetropft. Nachdem das Lithium vollständig umgesetzt war (ca. 4 h), filtrierte man über Glaswolle und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Aufnahmen des Rückstandes in 0.6 l Wasser, Ether-Extraktion und Aufarbeiten ergaben 115 g Rohprodukt als braunes Öl. Durch präp. Schichtchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1) einer analytischen Probe wurde **6** als farbloses Öl isoliert. – NMR (CCl₄): δ = 1.28 (s, CH₃-8), 1.60 („s“, CH₃-5", *trans*), 1.67 („s“, 4"-CH₃, *cis*), 1.70 („s“, 3'-CH₃ und CH₂-5, CH₂-6), 3.90 (s, br., 4- und 7-O–CH₂–CH₂–O–), 5.13 (m, 3"-H). – IR (Film): 3500 cm⁻¹ (OH). – MS: m/e (%) = 422 für C₂₅H₄₂O₅ (M⁺, Spur), 404 (45), 389 (13), 361 (14), 342 (11), 302 (12), 299 (14), 289 (4,5-Acetalspaltung, 73), 240 (68), 227 (33), 215 (48), 203 (65), 187 (3,4-Acetalspaltung, 100), 87 (6,7-Acetalspaltung, 90).

1-[3-Methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)cyclohexa-1(6),2-dienyl]-4,7-octandion-bis(ethylenacetal) (**7a**) + $\Delta^{1(1)}$ -Isomere **7b** (*E*) und **7c** (*Z*): Zu einer auf -15°C gekühlten Lösung von 115 g **6** (Rohprodukt) und 5 ml Wasser in 400 ml dest. Pyridin wurden unter Rühren und unter Stickstoff innerhalb von 5 min 60 ml Phosphoroxidchlorid getropft; hierbei erfolgte Temperaturerhöhung des Gemisches auf $50-60^\circ\text{C}$. Nach Abklingen der Reaktion (20 min) wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend vorsichtig auf ca. 0.5 kg Eis gegossen, mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und mit Ether extrahiert. Das nach Aufarbeiten der organischen Phasen als braunes Öl vorliegende Rohprodukt wurde einer SC an 1.2 kg Kiesegel (Säulen- \varnothing 6 cm) unterzogen (DC-Kontrolle). 1. Elution mit Cyclohexan ergab 3 g hellgelbes Öl (u. a. Ketone); 2. Elution mit ca. 1.5 l Cyclohexan/Ethylacetat (20:1) 58 g **7a-c** als farbloses Öl (nach DC eine geringe Menge eines Nebenprodukts geringerer Polarität enthaltend) und weitere Elution 19.5 g **7a-c** als farbloses Öl. Gesamtausb. 77.5 g **7a-c** (70%, bezogen auf eingesetztes **5**). – NMR: $\delta = 1.31$ (s, CH_3 -8), 1.60 („s“, CH_3 -5“, *trans*), 1.69 („s“, 4“- CH_3 , *cis*), 1.72 (s, 3’- CH_3 und CH_2 -5, CH_2 -6), 3.92 und 3.93 (2s, 4- und 7-O- CH_2 - CH_2 -O-), 4.70 und 4.87 (2m, ± 0.2 H, 1-H in **7c/7b**), 5.14 („t“, $J = 7$ Hz; 3’’-H), 5.37 („t“, $J = 7$ Hz; ± 0.8 H; 6’-H in **7a**). – IR (Film): 1140, 1105, 1090, 1070, 1045 cm^{-1} (Dioxolan). – MS: m/e (%) = 404 (67, M^+), 389 (23), 361 (33), 342 (22), 302 (37), 299 (38), 289 (4, 5-Acetalspaltung, 93), 240 (94), 227 (50), 215 (61), 203 (82), 187 (3, 4-Acetal-spaltung, 100), 87 (6, 7-Acetalspaltung, 82).

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4$ (404.6) Ber. C 74.21 H 9.97 Gef. C 74.15 H 9.89

1-[3-Methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)cyclohexa-1(6),2-dienyl]-4,7-octandion (**8a**) + $\Delta^{1(1)}$ -Isomere **8b** (*E*) und **8c** (*Z*): 77 g (0.19 mol) **7a-c** wurden unter Stickstoff mit 1 g *p*-Toluolsulfonsäure in 3 l dest. Aceton und 0.6 l Wasser gelöst und ca. 6 h bei Siedetemp. gerührt (DC-Kontrolle). Nach Abkühlung versetzte man mit 50 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung, destillierte Aceton i. Vak. ab, nahm den Rückstand mit 0.5 l Ether auf und erhielt nach Aufarbeiten 69 g Rohprodukt. Aus einer analytischen Probe von 100 mg wurden durch präp. Schichtchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1) 80 mg **8a-c** als farbloses Öl isoliert. – NMR: $\delta = 1.60$ („s“, CH_3 -5“, *trans*), 1.69 („s“, 4“- CH_3 , *cis*), 1.74 („s“, 3’- CH_3), 2.18 (s, CH_3 -8), 2.69 (s, CH_2 -5, CH_2 -6), 4.71 und 4.87 (2m ± 0.3 H, 1-H in **7c/7b**), 5.13 („t“, $J = 7$ Hz; 3’’-H), 5.32 („t“, $J = 6$ Hz; ± 0.7 H; 6’-H in **8a**). – IR (Film): 1710 cm^{-1} (Keton). – MS: m/e (%) = 316 für $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (100, M^+), 298 (17), 273 (96), 255 (60), 240 (41), 237 (45), 227 (26).

3-Methyl-2-{2-[3-methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)cyclohexa-1(6),2-dienyl]ethyl}cyclopent-2-en-1-on (**9a**) + $\Delta^{1,2}$ -Isomere **9b** (*E*) und **9c** (*Z*): Eine Lösung von 68.5 g **8a-c** (Rohprodukt) in 500 ml Ethanol wurde unter Stickstoff mit 500 ml 1proz. ethanolischem KOH versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Nach Abdestillieren des Ethanols i. Vak. wurde der Rückstand in 0.5 l Wasser und 1 l Ether aufgenommen, mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und aufgearbeitet. Es verblieben 61 g braunes Öl, aus dem durch präp. Schichtchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) von 300 mg einer analytischen Probe 195 mg **9a-c** als hellgelbes Öl erhalten wurden. – NMR: $\delta = 1.59$ („s“, CH_3 -5“, *trans*), 1.68 („s“, 4’’- CH_3 , *cis*), 1.74 („s“, 3’’- CH_3), 2.06 (s, 3- CH_3), 4.71 und 4.87 (2m ± 0.3 H, 2’-H in **9c/9b**), 5.13 („t“, $J = 7$ Hz, 3’’’-H), 5.28 („t“, $J = 6.5$ Hz; ± 0.7 H, 6’’-H in **9a**). – IR (Film): 1705 und 1650 cm^{-1} (Cyclopentenon). – UV (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 237$ nm, $\epsilon = 22500$ (Cyclopentenon + Dien). – MS: m/e (%) = 298 für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$ (34, M^+), 283 (6), 280 (5), 255 (25), 229 (17), 215 (13), 192 (100), 189 (40).

1,3-Dimethyl-2-{2-[3-methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)cyclohexa-1(6),2-dienyl]ethyl}cyclopent-2-en-1-ol (**10a**) + $\Delta^{1,2}$ -Isomere **10b** (*E*) und **10c** (*Z*): Zu einer aus 6.9 g (1 mol) Lithium und 31 ml (0.5 mol) Methyljodid in 1 l absol. Ether bereiteten Lösung von Methylolithium wurden 60 g **9a-c** (Rohprodukt), gelöst in 150 ml Ether, unter Rühren derart zugetropft, daß die Reaktionslösung mäßig siedete. Es wurde 1 h unter Rückfluß gekocht und nach Abkühlen portionsweise auf ca. 0.5 kg Eis gegeben. Sättigen der wäßrigen Phase mit NaCl, Ether-Extraktion und Aufarbeiten

ergaben 57 g **10a–c** (Rohprodukt) als hellgelbes Öl, das wegen seiner leichten Zersetzlichkeit umgehend in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt wurde. – Für die spektroskopischen Untersuchungen wurde eine Probe von chromatographisch gereinigtem **9a–c** umgesetzt. – NMR (CCl₄): δ = 1.27 (s, 1-CH₃), 1.6–1.75 (4s, 3-CH₃, 3''-CH₃, 4'''-CH₃ und CH₃-5'''), 4.70 und 4.87 (2m, 2'-H in **10c/10b**), 5.13 (m, 3'''-H), 5.28 (m, 6''-H in **10a**). – IR (Film): 3400 cm⁻¹ (–O–H). – MS: *m/e* (%) = 314 für C₂₂H₃₄O (M⁺, 2), 296 (M⁺ – H₂O, 69), 281 (296 – CH₃, 37), 253 (296 – C₃H₇, 22), 227 (*a* – H₂O, 45), 189 (*b*, 79), 188 (63), 175 (33), 147 (*b* – CH₃ – CH = CH₂, 93), 145 (56), 133 (*b* – (CH₃)₂C = CH₂), 77), 131 (41), 119 (62), 107 (*c* – H₂O, 81), 105 (71) und 91 (100).

Cyclisierung der Cyclopentenole **10a–c**

Verfahren A: Zu 650 ml absol. Methylenchlorid wurde bei –80°C (Kryomat) unter kräftigem Rühren eine Lösung von 15.4 ml (0.2 mol) Trifluoressigsäure in 50 ml absol. Methylenchlorid so zugetropft, daß durch Ausfrieren der Trifluoressigsäure eine feinkristalline Suspension entstand. Daraufhin wurden innerhalb von 20 min 20 g (0.064 mol) **10a–c** in 200 ml absol. Methylenchlorid unter Rühren zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung alsbald intensiv purpurrot färbte. Man rührte noch 1 h bei –80°C, versetzte sodann mit 0.9 l 2proz. NaHCO₃-Lösung (Ausfrieren der wäßrigen Phase) und ließ auf Raumtemp. kommen. Bei beginnendem Schmelzen der wäßrigen Phase verfärbte sich die organische Phase von Purpurrot nach Hellgelb.

Verfahren B: Bei konstanter Reaktionstemp. von 0°C wurde zu einer Lösung von 20 g (0.064 mol) **10a–c** in 1 l absol. Methylenchlorid innerhalb von 3 h unter Rühren eine Lösung von 6.2 ml (0.08 mol) Trifluoressigsäure in 150 ml absol. Methylenchlorid getropft. Die zunächst hellgelbe Reaktionslösung zeigte jeweils an der Eintropfstelle eine Dunkelviolett-Färbung, die beim Rühren verschwand. Nach ca. 15 min Zutropfen färbte sich die Lösung blaugrau und nach ca. 40 min schwarzviolett. Es wurde noch 1 h bei 0°C gerührt, danach mit 0.9 l 2proz. NaHCO₃-Lösung versetzt, wobei umgehend Farbwechsel von Schwarzviolett über Blaugrau nach Hellgelb eintrat.

Zur Aufarbeitung (Verfahren A wie B) wurden die wäßrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen i. Vak. eingedampft. Die als gelbe zähe Öle erhaltenen Rohprodukte, die neben **11a,b** noch die entsprechenden Trifluoracetate (IR: 1780 cm⁻¹) enthielten, wurden zur vollständigen Verseifung in 500 ml 1proz. ethanolischem NaOH gelöst und 1 h bei 50°C gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde mit 0.5 l Wasser aufgenommen. Ether-Extraktion und Aufarbeiten ergaben jeweils ca. 17 g gelbes Öl, aus dem durch präp. Schichtchromatographie (Cyclohexan/Essigester, 2:1) analytischer Proben **11a,b** isoliert wurde. Die prozentuale Zusammensetzung des nach Verfahren A wie B erhaltenen Gemisches **11a,b** wurde an den Folgeprodukten, den Trienen **12a,b** ermittelt.

17-Epimere (\pm)-3,20-Dimethyl-A-nor-pregna-3(5),8(14)-dien-20-ole (11a,b**) aus Cyclisierung B:** NMR: Tab. 1. – IR (Film): 3400 cm⁻¹ (O–H). – MS: *m/e* (%) = 314 für C₂₂H₃₄O (M⁺, 84), 297 (M⁺ – OH, 33), 296 (M⁺ – H₂O, 29), 241 (297 – (CH₃)₂C = CH₂, 10), 190 (*d* – H₂O + 2H, 33), 175 (18), 161 (22), 147 (28), 135 (190 – ·CH₂ – C(CH₃) = CH₂, 100), 121 (63), 119 (81), 109 (*e* + H), 108 (66) und 93 (53).

Dehydratisierung der Carbinole **11a,b:** Eine Lösung von 17 g **11a,b** (Rohprodukte aus Cyclisierung A bzw. B) in 200 ml dest. Pyridin wurde auf –15°C gekühlt, unter Rühren langsam (ca. 15 min) mit 10 ml frisch destilliertem Phosphoroxidchlorid versetzt und hiernach 1 h bei –15°C sowie nach Erwärmen auf Raumtemp. 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde portionsweise auf ca. 500 g Eis gegossen, unter Rühren und Eiskühlung mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und mit Cyclohexan extrahiert. Nach Aufarbeiten der vereinigten organischen Phasen wurde das als braunes Öl erhaltene Rohprodukt einer Säulenchromatographie (Ø4 cm) an 600 g Aluminiumoxid (II) unterzogen. Nach Elution mit 0.5 l Petroether wurden durch Eluieren mit Methylen-

chlorid 8 g (43%) **12a,b** (aus Cyclisierung A) bzw. 6.9 g (37%) **12a,b** (aus Cyclisierung B) als hellgelbe Öle (Ausbeuten bezogen auf **7a-c**) erhalten. Beide Fraktionen enthielten eine geringe Menge eines aromatischen Nebenprodukts, das auf der nächsten Stufe isoliert wurde. Nach NMR-Analyse (Integration der olefin. Signale) waren die 17-Epimeren **12a:12b** im Verhältnis 6:1 (Cyclisierung A) bzw. 3:2 (Cyclisierung B) enthalten.

*17-Epimere (\pm)-3,20-Dimethyl-A-nor-pregna-3(5),8(14),20(22)-triene (**12a,b**) aus Cyclisierung B:* NMR: Tab. 1. – IR (Film): 1640 cm^{-1} (C=CH₂). – MS: *m/e* (%) = 296 für C₂₂H₃₂ (100, M⁺), 281 (41), 227 (81), 175 (50), 161 (26), 147 (45), 135 (30), 121 (38), 119 (47), 109 (40), 108 (33), 93 (70).

*Selektive $\Delta^{20(22)}$ -Hydrierung der Triene **12a,b***

Eine Lösung von 6.9 g **12a,b** (aus Cyclisierung A bzw. B) in 100 ml absol. Ethanol und 100 ml absol. Ether wurde zu 0.2 g PtO₂ gegeben und in einer Wasserstoff-Atmosphäre unter Normaldruck 1 h geschüttelt. Nach Entfernen des Wasserstoffs, Filtration und Abdestillieren der Lösungsmittel i. Vak. wurden analytische Proben (jeweils 0.2 g) der Hydrierungsrohprodukte (7.0 g) durch präp. Argentations-Schichtchromatographie (Cyclohexan/Benzol, 3:1) getrennt. Aus Material der Cyclisierung A wurden 130 mg **13a** und aus dem der Cyclisierung B 50 mg **13b** isoliert; aus einer polareren Zone wurden 14 mg bzw. 18 mg **14** erhalten.

*(\pm)-3,20-Dimethyl-A-nor-17 α -pregna-3(5),8(14)-dien (**13a**):* Farbloses Öl. – NMR: Tab. 1. – MS: *m/e* (%) = 298 (100, M⁺), 283 (27), 255 (10).

C₂₂H₃₄ (298.5) Ber. C 88.52 H 11.48 Gef. C 88.50 H 11.41

*(\pm)-3,20-Dimethyl-A-nor-pregna-3(5),8(14)-dien (**13b**):* Farbloses Öl. – NMR: Tab. 1. – MS: *m/e* (%) = 298 für C₂₂H₃₄ (100, M⁺), 283 (23), 255 (12).

*(\pm)-3,20-Dimethyl-13,17-seco-A-nor-pregna-3(5),8,11,13-tetraen (**14**):* Hellgelbes Öl. – NMR: δ = 0.88 (d, *J* = 6 Hz; CH₃-21, CH₃-22), 1.27 (s, CH₃-19), 1.54 („s“, 3-CH₃), 2.27 (s, CH₃-18), 7.1 (m, arom. H). – MS: *m/e* (%) = 296 für C₂₂H₃₂ (45, M⁺), 256 (6), 242 (80), 225 (100, Tropylium-Ion unter C-15/C-16-Bindungsbruch).

*Regioselektive $\Delta^{8(14)}$ \rightarrow Δ^{14} -Isomerisierung der Diene **13a,b**:* Eine Lösung von jeweils 6.5 g Hydrierungsprodukt **13a,b** (aus Cyclisierung A bzw. B) in 500 ml Chloroform wurde unter Rühren bei -60°C mit 250 ml einer auf -60°C gekühlten Lösung von Bromwasserstoff in Chloroform (ca. 1.1 N, erhalten durch Sättigen mit gasförmigem HBr bei 0°C) versetzt. Die gelbe Lösung wurde 30 min bei -60°C gerührt, danach mit 600 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung versetzt und kräftig geschüttelt. Zur vollständigen Dehydrohalogenierung wurde die organische Phase über 300 g bas. Al₂O₃ (I) filtriert. Nachwaschen mit Chloroform und Abdestillieren des Lösungsmittels lieferten ca. 6 g hellgelbe Öle, aus denen durch präp. Argentations-Schichtchromatographie (Cyclohexan/Benzol, 2:1, 2x) analytischer Proben (jeweils 0.2 g) 120 mg Dien **15a** (aus Cyclisierung A) bzw. 42 mg Dien **15b** (aus Cyclisierung B) isoliert wurden.

*(\pm)-3,20-Dimethyl-A-nor-17 α -pregna-3(5),14-dien (**15a**):* NMR: δ = 0.85 und 0.98 (2d, *J* = 6 Hz; CH₃-21, CH₃-22), 0.96 (s, CH₃-19), 1.15 (s, CH₃-18), 1.59 („s“, 3-CH₃), 5.07 (m, 15-H). – MS²⁶: *m/e* (%) = 298 für C₂₂H₃₄ (100, M⁺), 283 (93), 255 (54), 227 (4), 189 (12).

*(\pm)-3,20-Dimethyl-A-nor-pregna-3(5),14-dien (**15b**):* NMR: δ = 0.87 und 0.93 (2d, *J* = 6.5 Hz, CH₃-21, CH₃-22), 0.92 (s, CH₃-18, CH₃-19), 1.58 („s“, 3-CH₃), 5.12 (m, 15-H). – MS²⁶: *m/e* (%) = 298 für C₂₂H₃₄ (100, M⁺), 283 (75), 255 (52), 227 (3), 189 (7).

*Regioselektive Δ^{14} -Hydrierung der Diene **15a,b**:* *Hydrierung A:* Eine Lösung von 5.7 g **15a,b** (Isomerisierungsprodukt aus Cyclisierung A) in 200 ml absol. Ethanol und 150 ml absol. Ether wurde mit 0.2 g Palladium-Aktivkohle (10proz.) versetzt und in einer Wasserstoff-Atmosphäre 2.5 h unter Normalbedingungen geschüttelt.

Hydrierung B: 5.5 g **15a,b** (Isomerisierungsprodukt aus Cyclisierung B) wurden in 100 ml absol. Ethanol und 150 ml absol. Ether gelöst, mit 0.2 g Palladium-Aktivkohle (10proz.) versetzt und 12 h unter Normalbedingungen hydriert (nach 8 h erneute Zugabe von 0.2 g Katalysator in 50 ml absol. Ether). Nach Entfernen des Wasserstoffs, Filtration und Abdestillieren der Lösungsmittel i. Vak. verbleiben 5.6 g bzw. 5.5 g hellgelbes Öl. Präp. Argentations-Schichtchromatographie (Cyclohexan/Benzol, 6:1, 2x) analytischer Proben (jeweils 0.2 g) ergab aus A 87 mg **16a** und aus B nach zweimaliger Chromatographie 38 mg **16b**.

(±)-3,20-Dimethyl-A-nor-14β,17α-pregn-3(5)-en (**16a**): Farbloses Öl. – NMR: δ = 0.84 und 0.96 (2d, *J* = 6.5 Hz; CH₃-21, CH₃-22), 0.89 (s, CH₃-19), 1.07 (s, CH₃-18), 1.58 („s“, 3-CH₃). – MS²⁶: *m/e* (%) = 300 für C₂₂H₃₆ (100, M⁺), 285 (97), 257 (30), 191 (9).

(±)-3,20-Dimethyl-A-nor-pregn-3(5)-en (**16b**): Farbloses Öl. – NMR: δ = 0.68 (s, CH₃-18), 0.83 und 0.93 (2d, *J* = 6.5 Hz; CH₃-21, CH₃-22), 0.88 (s, CH₃-19), 1.57 („s“, 3-CH₃). – MS²⁶: *m/e* (%) = 300 für C₂₂H₃₆ (65, M⁺), 285 (100), 257 (22), 191 (14).

Ozonolyse der Hydrierungsprodukte **16a,b**

Durch eine auf –70 °C gekühlte Lösung von jeweils 5 g Produktgemisch der Hydrierungen A bzw. B in 300 ml Methylenchlorid wurde ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom 200 l/h O₂; 0.5% O₃ hindurchgeleitet, bis eine leichte Blaufärbung überschüssiges Ozon anzeigte. Nach Zugabe von 6 g Zinkpulver und 25 ml Eisessig wurde 10 min bei –70 °C und nach Entfernen des Kältebades und allmählichem Aufwärmen noch 1 h bei Raumtemp. gerührt. Der nach Filtrieren, Waschen der Filtrats mit Wasser und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in 300 ml Aceton gelöst und unter Umschwenken mit 7 ml Oxidationslösung (2.2 g Chrom(VI)-oxid in 6.6 ml H₂O und 1.4 ml konz. Schwefelsäure) versetzt. Nach 20 min Stehenlassen bei Raumtemp. und Zugabe von 10 ml 2-Propanol sowie 40 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung destillierte man Aceton ab, nahm mit 0.5 l Wasser auf, extrahierte mit Ether und erhielt nach Aufarbeiten jeweils etwa 5 g Rohprodukt als braunes Öl. Durch präp. Schichtchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) wurden aus dem Material der Hydrierung A 1.30 g **17a** (21%) und aus dem der Hydrierung B 0.45 g **17b** isoliert sowie 0.65 g **17a/17b**, die erneut chromatographiert wurden. Aus der polaren Zone wurden weitere 0.23 g **17b** (Gesamtausb. 11%) und aus der unpolaren Zone 0.3 g **17a** erhalten. %-Ausbeuten jeweils bezogen auf eingesetztes **12a,b**. Als Nebenprodukte wurden hauptsächlich durch vollständige Hydrierung gebildete Cycloaliphaten (*m/e* 302) sowie geringe Mengen an Tetracarbonylverbindungen (*m/e* 362) nachgewiesen.

(±)-20-Methyl-4,5-seco-14β,17α-pregnan-3,5-dion (**17a**): Farbloses Öl. – NMR: δ = 0.86 und 0.98 (2d, *J* = 6.5 Hz; CH₃-21, CH₃-22), 1.09 (s, CH₃-18), 1.12 (s, CH₃-19), 2.17 (s, CH₃-4). – IR (Film): 1710 cm⁻¹ (Sechsring- und aliph. Keton). – MS²⁶: *m/e* (%) = 332 für C₂₂H₃₆O₂ (32, M⁺), 317 (25), 314 (20), 299 (4), 289 (7), 275 (8), 262 (100), 191 (6).

(±)-20-Methyl-4,5-seco-pregnan-3,5-dion (**17b**): Farbloses Öl. – NMR: δ = 0.72 (s, CH₃-18), 0.84 und 0.93 (2d, *J* = 6.5 Hz; CH₃-21, CH₃-22), 1.11 (s, CH₃-19), 2.15 (s, CH₃-4). – IR (Film): 1710 cm⁻¹ (Sechsring- und aliph. Keton). – MS²⁶: *m/e* (%) = 332 für C₂₂H₃₆O₂ (36, M⁺), 317 (12), 299 (2), 289 (5), 275 (9), 262 (100), 191 (5).

Aldolkondensation der Diketone **17a,b**

1 g (0.30 mmol) **17a** bzw. 0.4 g (0.12 mmol) **17b** wurden in 100 bzw. 50 ml 0.5proz. ethanol. NaOH gelöst (Gelbfärbung). Nach 15 min Rühren bei 50 °C destillierte man Ethanol i. Vak. ab, nahm den Rückstand in 100 bzw. 50 ml Wasser auf, extrahierte mit Ether und erhielt nach Aufarbeiten 0.9 g bzw. 0.37 g Rohprodukt (braunes Öl). Reinigung durch präp. Schichtchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1) ergab 580 mg (61%) **18a** bzw. 260 mg (69%) **18b**.

(\pm)-20-Methyl-14 β ,17 α -pregn-4-en-3-on (**18a**): Schmp. 77–81 °C (Ethanol); NMR: δ = 0.86 und 0.98 (2d, J = 6.5 Hz; CH₃-21, CH₃-22), 1.12 (s, CH₃-18), 1.18 (s, CH₃-19), 5.72 (m, 4-H). – IR (CCl₄): 1620, 1680 cm⁻¹ (α,β -ungesätt. Keton). – MS²⁶: m/e (%) = 314 (96, M⁺), 299 (6), 272 (13), 257 (4), 229 (11), 191 (49), 124 (100).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Rote Prismen vom Schmp. 232–233 °C (Ethylacetat).

(\pm)-20-Methylpregn-4-en-3-on (**18b**): Farbloses Öl. – NMR: δ = 0.71 (s, CH₃-18), 0.84 und 0.93 (2d, J = 6.5 Hz; CH₃-21, CH₃-22), 1.18 (s, CH₃-19), 5.71 (m, 4-H). – IR (CCl₄): 1620, 1675 cm⁻¹ (α,β -ungesätt. Keton). – MS²⁶: m/e (%) = 314 (100, M⁺), 299 (4), 272 (21), 257 (4), 229 (31), 191 (25), 124 (55).

C₂₂H₃₄O (314.5) Ber. C 84.01 H 10.90 **18a**: Gef. C 83.92 H 10.86

18b: Gef. C 83.95 H 10.88

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Dunkelrote Nadeln vom Schmp. 246–247 °C (Ethylacetat).

Tab. 2. ¹³C-NMR-Spektren (δ [ppm]; CDCl₃/C₆F₆; TMS als interner Standard)²⁷ der Syntheseprodukte **18a** und **18b** sowie der Referenzverbindungen Androst-4-en-3-on (**19**)²⁸ und 20-Methyl-17 α -pregn-4-en-3-on (**18c**)¹⁹

Verbindung	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11
19 (14 α)	36.3	34.4	199.9	124.1	171.8	33.3	32.7	36.1	54.4	39.0	21.4
18a (14 β ,17 α)	36.1	34.2	200.0	124.2	172.2	33.7	27.1	34.0	46.7	38.9	21.3
18b (14 α ,17 β)	36.0	34.2	199.9	124.1	171.9	33.3	32.4	36.0	54.2	38.9	21.3
18c (14 α ,17 α)	36.0	34.1	199.9	124.0	171.9	33.2	32.8	36.4	54.1	38.9	21.3
Verbindung	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-20	C-21 / C-22	
19 (14 α)	39.0	40.9	54.4	25.7	20.7	40.5	17.6	17.6			
18a (14 β ,17 α)	32.3	42.6	52.4	22.4	27.3	59.2	25.1	17.9	30.0	22.9 / 23.3	
18b (14 α ,17 β)	39.9	42.7	56.3	24.4	28.6	58.5	12.2	17.6	31.2	22.7 / 23.3	
18c (14 α ,17 α)	34.1	43.7	51.8	23.0	26.2	54.6	19.7	17.5	28.2	22.1 / 24.3	

Zuordnungskriterien für die ¹³C-chemischen Verschiebungen der in Tab. 2 aufgeführten Verbindungen waren die Multiplizitäten in den SFORD-Spektren, selektive Entkopplungsexperimente, Signalverschiebungen aufgrund bekannter Shift-Inkrementen²⁹ sowie die Referenzverbindungen 5 α -Androstan-3-on³⁰ und Androst-4-en-3,17-dion³¹. – Signifikant für die Konfiguration an C-14 und C-17 sind die bei Änderung der sterischen Wechselwirkung auftretenden γ -Effekte²⁹ bei **18b**: C-12 (5.8), C-14 (4.5), C-18 (–7.5) und bei **18a**: C-7 (–5.7), C-9 (–7.4), C-12 (–1.8), C-18 (5.4), jeweils gegenüber **18c**.

Literatur, Anmerkungen

- 1) W. S. Johnson, *Angew. Chem.* **88**, 33 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 9 (1976).
- 2) W. S. Johnson, M. B. Gravestock und B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4332 (1971).
- 3) E.-J. Brunke, H. Bielstein, R. Kutschan, G. Rehme, H.-J. Schuetz und H. Wolf, *Tetrahedron* **35**, 1607 (1979).
- 4) C.-H. Kappey und H. Wolf (unveröffentlicht).
- 5) W. S. Johnson, T. Li, Ch. A. Harbert, W. R. Bartlett, Th. R. Herrin, B. Staskun und D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4461 (1970).
- 6) C. Feugeas und H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1441, 2568 und 2579.
- 7) C. P. Forbes, G. L. Wenteler und A. Wiechers, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1** **1977**, 2353.

- 8) P. J. Pearce, D. H. Richards und N. F. Scilly, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 1655.
- 9) Zuordnungskriterien für die Doppelbindungsisomeren lieferten die aus **5** durch Methyl-Grignard-Reaktion und Dehydratisierung bzw. durch Wittig-Reaktion mit Methylentriphenylphosphoran erhaltenen *exo-endo*-isomeren Cyclohexadien-Derivate sowie NMR-spektroskopische Inkrementabschätzung¹⁰⁾.
- 10) G. Pascual, J. Meier und W. Simon, Helv. Chim. Acta **49**, 164 (1966).
- 11) Die weitere Reaktionsfolge bis **12a,b** wurde im präparativen Maßstabe mit den Rohprodukten durchgeführt; für die Spektroskopie wurden analytische Proben dünn-schichtchromatographisch gereinigt.
- 12) NMR (CDCl₃): $\delta = 1.02$, s, 6-CH₃; 1.54, „s“, 4.54 und 4.60, 2m, H₃C-C=CH₂, (6,7-*trans* aufgrund der bicyclischen Referenzverbindungen VIa, Tab. 1); 2.19, s, CH₃-CO. - MS: *m/e* (%) = 316 (100), 301 (20), 298 (22), 273 (70), 255 (32), 189 (63, Allylsplattung). - IR (Film): 1710 cm⁻¹.
- 13) W. S. Johnson, M. F. Semmelhack, M. U. S. Sultanbawa und L. A. Dolak, J. Am. Chem. Soc. **90**, 2994 (1968).
- 14) D. N. Kirk und M. P. Hartshorn, Steroid Reaction Mechanisms, S. 302, Elsevier Publ. Comp., London 1968.
- 15) S. Sarel, Y. Shalon und Y. Yamika, J. Chem. Soc. D **1970**, 80.
- 16) J. F. Biellmann, D. Kučan und G. Ourisson, Bull. Soc. Chim. Fr. **1962**, 337.
- 17) Es wurde nicht geprüft, ob unter den Cyclisierungsbedingungen Isomerisierung von **10b,c** nach **10a** erfolgt.
- 18) 18a) A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, P. Hocks, U. Kerb und R. Wierchert, Helv. Chim. Acta **50**, 2387 (1967). - 18b) H.-J. Schuetz, Dissertation, Technische Univ. Braunschweig 1975.
- 19) E.-J. Brunke, Tetrahedron **35**, 781 (1979).
- 20) E.-J. Brunke und H. Wolf, Tetrahedron **34**, 707 (1978).
- 21) E.-J. Brunke, R. Böhm, L. Grotjahn und H. Wolf, Chem. Ber. **111**, 1404 (1978).
- 22) Bei Verwendung höherer Halogenwasserstoff-Konzentrationen oder Isomerisierung bei Raumtemp. findet bei (+)-**13b**²¹⁾ und anderen Δ^{14} -Steroiden²³⁾ über Bildung eines spirocyclischen Zwischenprodukts Konfigurationsinversion an C-17 statt.
- 23) M. Anastasia, M. Bolognesi, A. Fiecchi, G. Rossi und A. Scala, J. Org. Chem. **40**, 2007 (1975); M. Anastasia, A. Fiecchi und A. Scala, ebenda **43**, 3505 (1978); M. Anastasia, A. M. Soave und A. Scala, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1978**, 1131; D. J. Aberhart, Tay-Yuan Chau und E. Caspi, ebenda **1979**, 220.
- 24) Z. V. Zaretskii, Mass Spectrometry of Steroids, John Wiley, New York 1976.
- 25) M. B. Gravestock, W. S. Johnson, B. E. McCarry, R. J. Parry und B. E. Ratcliffe, J. Am. Chem. Soc. **100**, 4274 (1978).
- 26) Zur Interpretation der massenspektrometrischen Fragmentierung siehe Lit.²¹⁾.
- 27) R. Kutschan, L. Ernst und H. Wolf, Tetrahedron **33**, 1833 (1977).
- 28) E.-J. Brunke, Chem. Ber. **112**, 1606 (1979).
- 29) J. B. Stothers, Carbon-13 NMR-Spectroscopy, Academic Press, New York 1972.
- 30) H. Eggert und C. Djerassi, J. Org. Chem. **38**, 3788 (1979).
- 31) J. R. Hanson und M. Siverns, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 1956.