

39. Elektrocyclischer Ringschluss als Nebenreaktion bei einer *Wolff-Kishner*-Reduktion

Über Steroide, 227. Mitteilung¹⁾

von **H. Kaufmann, P. Wieland** und **J. Kalvoda**

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazeutika der *CIBA-GEIGY AG*, Basel

Herrn Prof. Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(12. 1. 72)

Summary. A side reaction occurring in the *Wolff-Kishner* reduction of certain acetylenic aldehydes (as e.g. **2** or **10**) is shown to be a synchronous thermal process. The mechanism of this reaction is discussed in terms of the rules of the conservation of orbital symmetry.

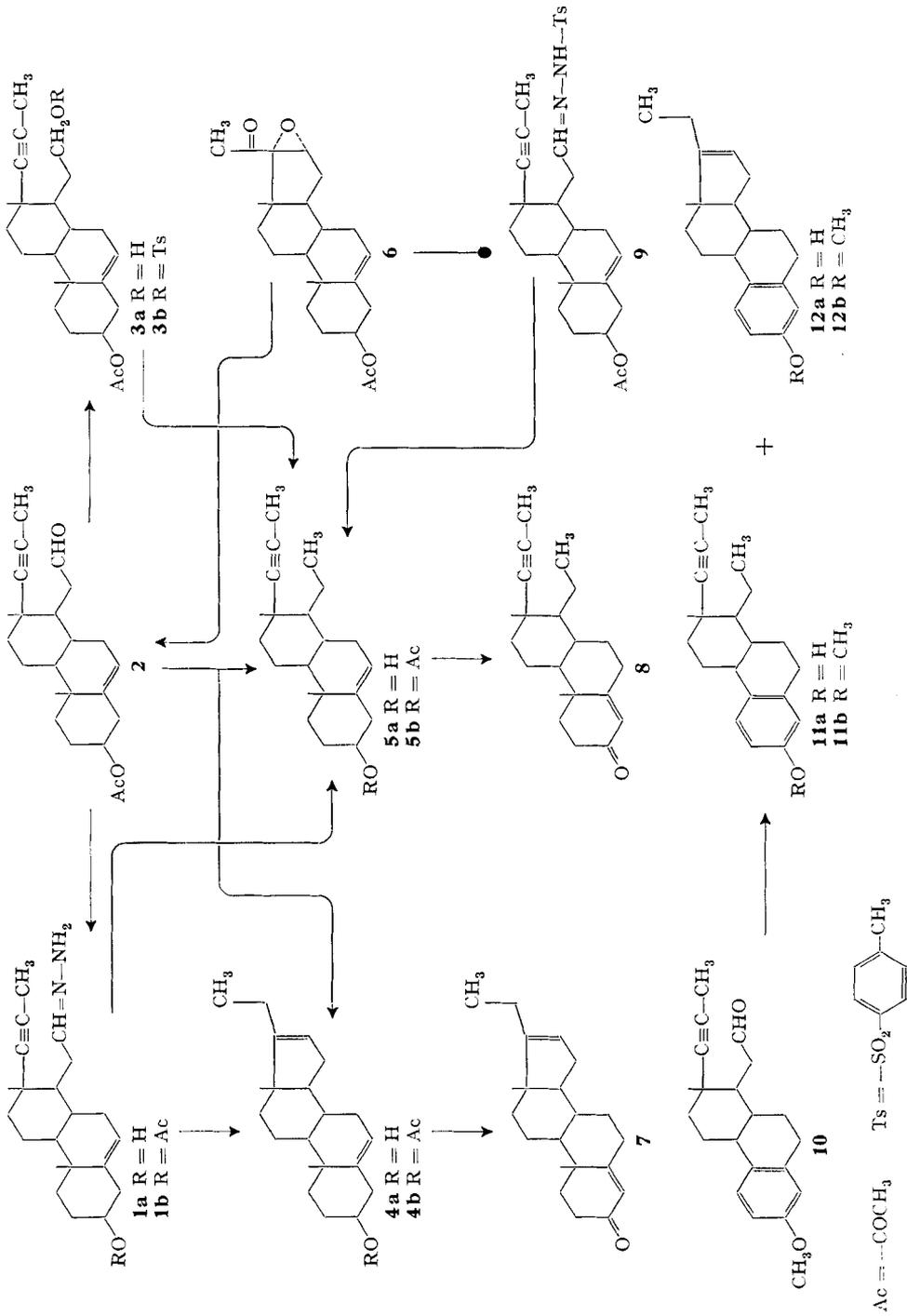
Die α,β -Epoxyketon-Alkinon-Fragmentierung [2] bietet zahlreiche Möglichkeiten zur Herstellung von Secosteroiden [3]. Im Rahmen einer Arbeit über 16,17-Secosteroide der Pregnanreihe [4] wendeten wir diese Reaktion auf 16 α ,17 α -Epoxy-pregnenolonacetat (**6**) an. Als Produkt der Umsetzung mit Tosylhydrazin wird dabei der wenig beständige Acetylen-aldehyd **2** erhalten. Ein stabileres Endprodukt, das 16-Tosylhydrazon **9** des Acetylen-aldehyds **2**, erhält man, wenn die Fragmentierungsreaktion an **6** in Gegenwart von überschüssigem Tosylhydrazin ausgeführt wird²⁾.

Um zu 16,17-Seco-analogen biologisch aktiver Steroidhormone [4] zu gelangen, war es nötig, die 16-Aldehydgruppe in **2** in eine Methylgruppe überzuführen. Die zu diesem Zweck durchgeführte *Wolff-Kishner*-Reduktion lieferte überraschenderweise zwei Produkte. Eine chromatographische Trennung dieser beiden Verbindungen war auch nach der Acetylierung der vorhandenen Hydroxygruppen nicht möglich. Einige Angaben über ihre Struktur konnten dem NMR.-Spektrum dieses Gemisches entnommen werden: Ein für Methylgruppen an einer CC-Dreifachbindung charakteristisches Signal bei 176 ppm wurde als Hinweis auf die Anwesenheit des erwarteten Reduktionsprodukts **5a** betrachtet. Ein nach höherem Feld verschobenes Signal für eine 18-CH₃-Gruppe und ein Signal für ein zusätzliches Vinylproton ordneten wir dem Nebenprodukt zu.

Ein analoges Resultat lieferte die *Wolff-Kishner*-Reduktion des aus 3-Methoxy-16 α ,17 α -epoxy-19-nor-pregna-1,3,5(10)-trien-20-on in der α,β -Epoxyketon-Alkinon-Fragmentierung erhaltenen Aldehyds **10**²⁾. In diesem Fall liessen sich die beiden Produkte nach der Nachmethylierung in 3-Stellung chromatographisch trennen. Auf Grund der physikalischen Daten konnten diesen die Strukturen **11b** und **12b** zugeordnet werden. Ein Vergleich zeigte, dass Signale, wie sie für die 18-CH₃-Gruppe und das Vinylproton von **12b** gefunden wurden, auch im NMR.-Spektrum des bei der oben erwähnten *Wolff-Kishner*-Reduktion von **2** entstandenen Produktgemischs

¹⁾ 226. Mitt. vgl. [1].

²⁾ Diese Umsetzungen sind Beispiele für die Fragmentierung von α,β -Epoxyketonen, deren Carbonylgruppe sich in einer aliphatischen Seitenkette befindet. Die spezielle Problematik der α,β -Epoxyketon-Alkinon-Fragmentierung derartiger Verbindungen ist von *D. Felix et al.* [2b] ausführlich diskutiert worden.

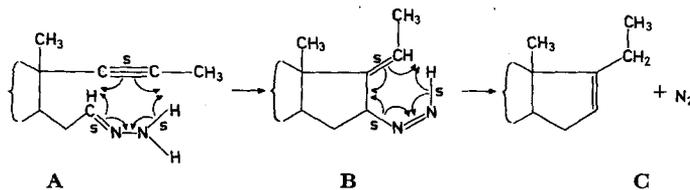


vorkommen. Es durfte daher für die neben **5a** entstandene Verbindung die Struktur **4a** angenommen werden.

Zur Abklärung dieses unerwarteten Reaktionsverlaufs wurde zunächst die Verbindung **5a** in reiner Form hergestellt. Die Reduktion des 16-Tosylats **3b** (erhalten aus **2** durch NaBH_4 -Reduktion und anschliessende Tosylierung der 16-Hydroxyverbindung **3a**) mit LiAlH_4 lieferte die gewünschte Verbindung. Als präparativ ergiebigerer Zugangsweg zu **5a** erwies sich die LiAlH_4 -Reduktion des direkt aus dem Ausgangsmaterial **6** mit überschüssigem Tosylhydrazin erhaltenen Tosylhydrazons **9** [5].

Aufschlussreich war schliesslich die Überführung des 16-Hydrazons **1b** in **5a** durch Umsetzen mit Kalium-*t*-butylat in Dimethylsulfoxid [6]. Diese Reduktionsmethode ist eine in vielen Fällen nützliche Modifikation der *Wolff-Kishner*-Reduktion, da sie bei Zimmertemperatur ausgeführt werden kann. Dass in diesem Versuch nur das Reduktionsprodukt **5a** isoliert wurde und keine Spur des Ringschlussprodukts **4a** nachgewiesen werden konnte, liess vermuten, dass **4a** unter den Bedingungen der regulären *Wolff-Kishner*-Reduktion in einer thermischen Reaktion aus dem Hydrazon **1a** entsteht.

Auf Grund der Auswahlregeln für pericyclische Reaktionen von *Woodward & Hoffmann* [7] lässt sich diese Ringschlussreaktion als Folge zweier thermisch symmetrieerlaubter electrocyclischer Prozesse deuten (vgl. auch [8]): Ein erster Schritt führt von **A** in einem $[\sigma 2_s + \pi 2_s + \pi 2_s]$ -Vorgang zur Azoverbindung **B**, von wo aus in



einem zweiten Prozess vom Typ $[\sigma 2_s + \pi 2_s + \sigma 2_s]$ unter Abspaltung von molekularem Stickstoff die Struktur **C** des Endprodukts erreicht wird. Obschon die *Wolff-Kishner*-Reduktion in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart einer starken Base durchgeführt wird, also unter Bedingungen, die üblicherweise ionische Prozesse begünstigen, ist es trotzdem denkbar, dass bei der hohen Reaktionstemperatur von 220–230° electrocyclische Reaktionen wie die oben skizzierte Sequenz **A** → **B** → **C** ablaufen können.

Um diese Hypothese zu überprüfen, erhitzen wir das reine Hydrazon **1b** im Vakuum in einem Sublimationsblock auf 220°. Das Sublimat erwies sich als eine chromatographisch einheitliche Verbindung, die im Dünnschichtchromatogramm dieselbe Laufstrecke wie eine Komponente des **4b–5b**-Gemisches aufwies und der auf Grund der spektroskopischen Daten eindeutig die Struktur **4b** zukommt. Die für **4b** typischen NMR.-Signale konnten alle auch im NMR.-Spektrum des Gemisches der Verbindungen **4b** und **5b** (entstanden durch Acetylierung des bei der normalen *Wolff-Kishner*-Reduktion von **2** erhaltenen Gemisches **4a** + **5a**) gefunden werden. Dieses Resultat darf als Beweis dafür angesehen werden, dass es sich bei der beobachteten Nebenreaktion der *Wolff-Kishner*-Reduktion von Acetylen-aldehyden wie **2** oder **10** tatsächlich um einen thermischen Prozess handelt, für dessen Verlauf die

oben beschriebene Folge zweier symmetrieerlaubter electrocyclischer Reaktionen angenommen werden darf. Für den Fall der Reduktion von **2** kann auf Grund der Auswertung der Integrationskurve für die Signale der 18-CH₃-Gruppen und der Vinylprotonen im NMR.-Spektrum des Gemischs **4b** + **5b** abgeschätzt werden, dass dieses etwa zu zwei Dritteln aus der Verbindung **4b** besteht.

Zur besseren physikalischen Charakterisierung wurden schliesslich die reinen Verbindungen **5a** (erhalten aus der LiAlH₄-Reduktion von **9**) und **4a** (erhalten durch die thermische Umsetzung von **1b** zu **4b** und anschliessende basische Verseifung) nach *Oppenauer* zu den entsprechenden Δ^4 -3-Ketonen **7** und **8** oxydiert.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Alle Smp. wurden auf einem Apparat nach *Dr. Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Substanzproben für Mikroanalysen und spektroskopische Bestimmungen wurden während 16 Std. im Hochvakuum bei 50–80° getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet aufnehmen des Reaktionsgemisches in Äther/Chloroform 3:1, waschen mit 2*N* HCl (nur bei Acylierungen), ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser (bis neutral), zurückextrahieren aller Waschflüssigkeiten mit Äther/Chloroform 3:1, trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und eindampfen der Lösung im Vakuum am Rotationsverdampfer. Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 0,05–0,2 mm, zur präparativen Dünnschichtchromatographie Kieselgel PF 254 der Firma *E. Merck* AG, Darmstadt, verwendet.

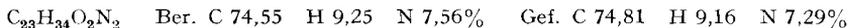
100 MHz-NMR.-Spektren wurden in CDCl₃ als Lösungsmittel mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen, Angaben über chemische Verschiebungen in ppm (δ -Skala). IR.-Spektren in Methylchlorid, Lage der Absorptionsbanden in cm⁻¹.

3 β -Acetoxy-16,17-seco-pregn-5-en-17(20)-in-16-al (2). 5 g 16 α ,17 α -Epoxy-pregnenolonacetat (**6**) wurden in einem Gemisch von 105 ml Methylchlorid und 35 ml Eisessig im Tiefkühlraum bei –20° gerührt. Nach Zugabe von 2,8 g Tosylhydrazin (1,15 Äq.) wurde über Nacht bei –20° weitergerührt. Liess man die nun tiefgelb gefärbte Lösung sich langsam auf Zimmertemperatur erwärmen, so entfärbte sie sich unter N₂-Entwicklung innert ca. 1 Stunde. Übliche Aufarbeitung, aber bei 0°, ergab 5,5 g Rohprodukt. Da der Aldehyd **2** ziemlich unbeständig ist, wurde er nur durch das IR.-Spektrum (Banden u. a. bei 2730 *w*, 1735 *s*, 1380 *m*, 1245 *m*, 1040 *s*) charakterisiert und ohne weitere Reinigung sofort weiterverarbeitet.

16-Tosylhydrazone von 2 (9). 5,55 g (15 mMol) 16 α ,17 α -Epoxy-pregnenolonacetat (**6**), gelöst in 30 ml Methylchlorid und 15 ml Eisessig, wurden mit 7,5 g (40,5 mMol) Tosylhydrazin versetzt. Beim Rühren bei Zimmertemperatur wurde die Lösung rasch gelb und entfärbte sich dann unter N₂-Entwicklung innert 2 Std. Übliche Aufarbeitung und zweimaliges Kristallisieren aus Äther/Petroläther ergab 6,07 g **9**, Smp. 165–166°. Auf Grund des NMR.-Spektrums erwies sich das Material als 1:1-Gemisch der beiden isomeren Tosylhydrazone; alle im Bereich des aufgespaltenen D-Rings liegenden Protonen erscheinen im NMR.-Spektrum zweimal: Signale u. a. bei 0,91 (*s*, 19-CH₃); 0,94 und 0,99 (*s*, 18-CH₃); 1,68 und 1,86 (*s*, ≡C-CH₃); 1,99 (*s*, –CO-CH₃); 2,38 (*s*, –C₆H₄-CH₃); 6,83 (*t*, *J* = 6 Hz, –CH=N–, das entsprechende Signal des Isomeren fällt mit den aromatischen Protonen zusammen); 7,2–7,8 (4 aromatische H); 7,92 und 8,63 (*s*, –NH–).



Hydrazone von 2 (1b). Eine Lösung von 20 g des rohen Acetylen-aldehyds **2** in 100 ml abs. Äthanol wurde mit 4 ml Hydrazinhydrat versetzt und bei Zimmertemperatur gerührt. Das nach ca. 1 Std. langsam auskristallisierende Produkt **1b** konnte durch Abnutschen in reiner Form erhalten werden. Die Ausbeute war relativ niedrig (12 g), was jedoch dadurch erklärt wird, dass das verwendete Ausgangsmaterial ein Rohprodukt war. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methylchlorid/Äther schmilzt **1b** bei 152–154°. IR.: Banden u. a. bei 3300 *w*, 1735 *s*, 1375 *m*, 1240 *m*, 1030 *s*. Das NMR.-Spektrum zeigt alle für die Struktur **1b** typischen Signale, diejenigen von Protonen im Bereich des aufgespaltenen D-Rings wegen der *cis-trans*-Isomerie an der C–N-Doppelbindung jedoch alle zweifach.



Wolff-Kishner-Reduktion von 2. 5,6 g des rohen Acetylen-aldehyds **2**, gelöst in 130 ml Äthanol und 430 ml Diäthylenglykol, wurden mit 43 ml Hydrazinhydrat versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das auf 30° abgekühlte Reaktionsgemisch wurde nach Zugabe von 22,8 g KOH langsam erhitzt. Nach Kochen unter Rückfluss während 15 Min. wurden bei langsamer Steigerung der Badtemperatur auf 230° Alkohol und Wasser abdestilliert. Das Reaktionsgemisch wurde noch 3 Std. bei 230° gehalten, dann abgekühlt und wie bei Acylierungen üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (3,3 g) wurde an 120 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/Essigester 98:2 und 96:4 wurden 2,6 g eines dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Materials eluiert, das nicht kristallisierte. IR.: 3600 *w*, keine Carbonylbande. Auf Grund des NMR.-Spektrums (Signale u. a. bei 0,77 (*s*, 18-CH₃ von **4a**); 1,04 (*s*, 18-CH₃ von **5a**); 1,05 (*s*, 19-CH₃); 1,76 (*s*, ≡C-CH₃); 3,5 (*m*, 3α-H); 5,2-5,4 (*m*, ca. 1,6 Vinylprotonen)) handelt es sich jedoch um ein Gemisch von **4a** und **5a**.

Acetylierung des Gemisches von 4a und 5a. 2,5 g des Gemisches von **4a** und **5a** aus dem vorangehenden Versuch wurden durch Stehenlassen in einem Gemisch von 15 ml abs. Pyridin und 15 ml Acetanhydrid während 2 Tagen bei Zimmertemperatur acetyliert. Das Reaktionsgemisch wurde mit viel Eis versetzt und nach 2 Std. wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (2,86 g) war nach NMR.-Spektrum (Signale u. a. bei 0,76 (*s*, 18-CH₃ von **4b**); 0,96 (*s*, 18-CH₃ von **5b**); 1,03 (19-CH₃); 1,75 (*s*, ≡C-CH₃ von **5b**); 1,99 (*s*, -COCH₃); 4,55 (*m*, 3α-H); 5,23 (*m*, 16-H von **4b**); 5,34 (*m*, 6-H)) ein Gemisch der Verbindungen **4b** und **5b**, das aber mit einer Vielzahl von Fließmitteln auf Dünn-schichtchromatogrammen immer nur einen Fleck zeigte und sich deshalb präparativ nicht auftrennen liess.

β-Acetoxy-16-hydroxy-16,17-seco-pregn-5-en-17(20)-in (3a). 10 g rohes **2** in 300 ml 80-proz. Äthanol wurden mit einer Lösung von 2,5 g NaBH₄ in 100 ml 80-proz. Äthanol versetzt und 3 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei 0° mit 2N H₂SO₄ auf pH 2 angesäuert, rasch mit K₂CO₃ neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (~10 g) enthielt neben **3a** grössere Mengen der entsprechenden 3-Hydroxyverbindung. Beim Chromatographieren an 400 g Kieselgel wurden mit Toluol/Essigester 95:5 und 9:1 2,2 g **3a** eluiert und aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert, Smp. 154-155°, [α]_D²⁰ = -103° (*c* = 1,09 in Chloroform). NMR.: Signale u. a. bei 0,96 und 1,07 (*s*, zwei -CH₃); 1,77 (*s*, ≡C-CH₃); 3,7 (*m*, -CH₂-OH).

C₂₃H₃₄O₃ Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 76,97 H 9,86%

β-Acetoxy-16-tosyloxy-16,17-seco-pregn-5-en-17(20)-in (3b). 1,9 g **3a** wurden in 20 ml abs. Pyridin und 20 ml abs. Chloroform gelöst, mit 1,5 g gut vorgetrocknetem *p*-Toluolsulfochlorid versetzt und 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von Eis und einstündigem Stehenlassen wurde wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (2,5 g) lieferte beim Kristallisieren aus Methylenchlorid/Äther 1,98 g reines **3b**, Smp. 72-73°, [α]_D²⁰ = -75° (*c* = 1,11 in Chloroform). IR.: Banden u. a. bei 1730 *s*, 1610 *w*, 1360 *s*, 1240 *m*, 1195 *m*, 1180 *s*, 1110 *m*. NMR.: Signale u. a. bei 0,92; 0,99 (*s*, zwei -CH₃); 1,66 (*s*, ≡C-CH₃); 1,98 (*s*, -CO-CH₃); 2,41 (*s*, -C₆H₄-CH₃); 4,1 (*m*, -CH₂-OTs); 4,5 (*m*, 3α-H); 5,25 (*d*, *J* = 4,5 Hz, 6-H); 7,2-7,8 (4 aromatische H).

C₃₀H₄₀O₅S Ber. C 70,28 H 7,86% Gef. C 70,20 H 8,08%

β-Hydroxy-16,17-seco-pregn-5-en-17(20)-in (5a). a) *Aus dem Tosylhydraton 9* [5]: Eine Lösung von 24,5 g **9** in 1200 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei 0° unter Rühren mit 24,5 g LiAlH₄ versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Zum auf 0° abgekühlten Reaktionsgemisch tropfte man langsam 250 ml Essigester in 250 ml Tetrahydrofuran und dann 125 ml Wasser in 125 ml Tetrahydrofuran zu. Nach Zugabe von viel Na₂SO₄ wurde über Celite abgenutscht und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Beim Chromatographieren des Rohprodukts (18 g) an 500 g Kieselgel wurden mit Toluol/Essigester 95:5 6 g **5a** eluiert. Aus Methylenchlorid/Äther/Petroläther kristallisierten 5,1 g **5a** vom Smp. 123-125°, [α]_D²⁰ = -103° (*c* = 0,93 in Chloroform). IR.: Banden u. a. bei 3600 *w*, 1380 *w*, 1080 *s*. NMR.: Signale u. a. bei 0,94 (*s*, 18-CH₃); 1,04 (*s*, 19-CH₃); 1,58 (*s*, -OH); 1,76 (*s*, ≡C-CH₃); 3,48 (*m*, 3α-H); 5,3 (*m*, 6-H).

C₂₁H₃₂O Ber. C 83,94 H 10,73% Gef. C 83,65 H 10,76%

b) *Aus der 16-Tosyloxyverbindung 3b:* Eine auf 0° gekühlte Lösung von 290 mg **3b** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit 460 mg LiAlH₄ versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde in Äther/Chloroform 3:1 aufgenommen, mit Seignettesalz-

Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Kristallisieren aus Methylenchlorid/Äther/Petroläther ergab in zwei Portionen 149 mg **5a**, nach Smp., Misch-Smp., Laufstrecke im Dünnschichtchromatogramm und IR.-Spektrum identisch mit der aus Versuch *a*) erhaltenen Verbindung.

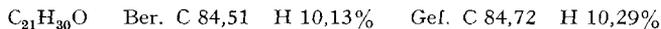
c) Aus dem Hydrazon **1b** [6]: 2 g **1b** wurden in kleinen Portionen innerhalb von zwei Std. bei Zimmertemperatur zu einer stark gerührten Lösung von 5 g Kalium-*t*-butylat in 15 ml Dimethylsulfoxid zugegeben. Die Reaktionslösung färbte sich dabei braun, und ein Gas entwich. Es wurde noch eine weitere Stunde gerührt, das Reaktionsgemisch dann in Äther/Chloroform 3:1 aufgenommen und 12mal mit Wasser gewaschen. Die über Na_2SO_4 getrocknete organische Phase ergab beim Eindampfen im Vakuum 1,7 g stark braun gefärbtes Rohprodukt, das nach Dünnschichtchromatogramm neben **5a** vor allem stark polare Verunreinigungen enthielt. Beim Chromatographieren an 100 g Kieselgel konnten mit Toluol/Essigester 97:3 110 mg reines **5a** isoliert werden, das wiederum nach allen Kriterien identisch war mit der unter *a*) beschriebenen Verbindung und keine Spur des bei der Wolff-Kishner-Reduktion gefundenen Nebenprodukts **4a** enthielt.

Thermische Umwandlung von 1b in β -Acetoxy-pregna-5,16-dien (4b). In einem Vorversuch wurden 400 mg reines, gut getrocknetes Hydrazon **1b** in einem Glasrohr unter Vakuum im Sublimationsblock auf 220° erhitzt. Es entstand rasch eine gelb gefärbte Schmelze; im kalten Teil des Rohrs setzte sich ein langsam erstarrendes Öl ab. Dieses wurde mit Toluol sorgfältig aus dem Rohr herausgelöst und mit Toluol über eine kleine Chromatographiesäule mit 2 g Kieselgel filtriert. Nach dem Eindampfen verblieben 36 mg **4b** als kristallin erstarrendes Öl, das sich aber nicht aus einem Lösungsmittel umkristallisieren liess.

In gleicher Weise wurden total 8 g **1b** in Portionen umgesetzt und dabei 370 mg **4b** direkt als Sublimat gewonnen. Da die gesammelten Sublimationsrückstände (7,4 g) nach Dünnschichtchromatogramm noch **4b** enthielten, wurde dieses Material mit Toluol als Lösungsmittel durch 200 g Kieselgel filtriert. Auf diese Weise konnten weitere 900 mg reines **4b** erhalten werden, total also 1,27 g **4b** oder 17%. $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$ ($c = 1,01$ in Chloroform). IR.: Banden u. a. bei 1725 *s*, 1480 *m*, 1370 *m*, 1235 *m*, 1140 *w*, 1035 *s*, 985 *w*, 960 *w*. NMR.: Signale u. a. bei 0,78 (*s*, 18- CH_3); 1,06 (*s*, 19- CH_3); 1,06 (*t*, $J = 7,5$ Hz, 21- CH_3); 2,02 (*s*, $-\text{COCH}_3$); 5,3 (*m*, 16-H); 5,4 (*m*, 6-H). Im Massenspektrum fehlt das Molekülion, was für Steroide mit Δ^5 -3-Acetoxy-Struktur typisch ist. Man findet Signale u. a. bei 282 ($M - \text{CH}_3\text{COOH}$); 267 ($282 - \text{CH}_3$); 253 ($282 - \text{C}_2\text{H}_5$, $MI = 227$) (vgl. auch das Massenspektrum von **12b**).

β -Hydroxy-pregna-5,16-dien (4a). 0,9 g **4b** aus dem vorangehenden Versuch wurden zur Verseifung während 1 Std. in 15 ml einer 5-proz. Lösung von KOH in 90-proz. Methanol unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufnehmen des abgekühlten Reaktionsgemisches in Äther/Chloroform 3:1 wurde die organische Phase mit Wasser neutralgewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt, 0,8 g chromatographisch reines **4a**, wurde ohne weitere Reinigung für die Oppenauer-Oxydation verwendet.

Pregna-4,16-dien-3-on (7). Eine Lösung von 0,8 g rohem **4a** in 17 ml abs. Benzol wurde mit 0,62 g Al-isopropylat und 2,5 ml Cyclohexanon versetzt und $3\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Aufnehmen in Äther/Chloroform 3:1 wurde die organische Phase mit Seignettesalz-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (0,9 g) wurde auf drei präparativen Dünnschichtplatten von je 1 m Länge mit Toluol/Essigester 4:1 als Fließmittel aufgetragen. Eluieren der UV.-absorbierenden Zone ergab 440 mg rohes **7**. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther/Petroläther 201 mg Kristalle vom Smp. 110–111°, $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$ ($c = 1,02$ in Chloroform). IR.: Banden u. a. bei 1665 *s*, 1615 *m*, 1450 *w*, 1375 *w*, 1230 *m*, 1190 *w*, 960 *w*, 925 *w*, 870 *w*. NMR.: Signale u. a. bei 0,79 (*s*, 18- CH_3); 1,05 (*t*, $J = 7$ Hz, 21- CH_3); 1,21 (*s*, 19- CH_3); 5,3 (*m*, 16-H); 5,75 (*s*, 4-H).



16,17-Seco-pregna-4-en-17(20)-in-3-on (8). 2 g **5a** wurden in 40 ml abs. Benzol mit 1,2 g Al-isopropylat und 6 ml Cyclohexanon genau wie im vorangegangenen Versuch oxydiert. Das Rohprodukt (2,4 g) liess sich direkt aus Methylenchlorid/Äther kristallisieren und ergab 0,97 g reines **8**, Smp. 158–160°, $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ ($c = 1,26$ in Chloroform). IR.: Banden u. a. bei 1670 *s*, 1620 *w*, 1370 *w*, 1220 *w*, 1180 *w*. NMR.: Signale u. a. bei 1,09 (*s*, 18- CH_3); 1,15 (*s*, 19- CH_3); 1,77 (*s*,

$\equiv\text{C}-\text{CH}_3$); 5,71 (s, 4-H); das Signal der 16-Methylgruppe wird durch die Signale der 18- und 19-Methylgruppen verdeckt.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$ Ber. C 84,51 H 10,13% Gef. C 84,34 H 10,17%

Wolff-Kishner-Reduktion von 10. Eine Lösung von 2,9 g **10** in 65 ml Äthanol und 215 ml Diäthylenglykol wurde mit 21,5 ml Hydrazinhydrat versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Zum auf 30° abgekühlten Reaktionsgemisch gab man 11,4 g KOH, erhitzte langsam zum Sieden und kochte 15 Min. unter Rückfluss. Nun wurden Äthanol und Wasser abdestilliert und die Badtemperatur langsam bis auf 220° gesteigert und während 3 Std. auf diesem Wert gehalten. Das abgekühlte, gelb gefärbte Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (1,8 g gelbes Öl) wurde an 90 g Kieselgel chromatographiert (Fraktionen à 100 ml). Die mit Toluol/Essigester 9:1 eluierten Fraktionen 3–5 enthielten auf Grund des NMR.-Spektrums ein Gemisch von **11a** und **12a** und wurden ohne weitere Reinigung zur Nachmethylierung angesetzt.

3-Methoxy-16,17-seco-19-nor-pregna-1,3,5(10)-trien-17(20)-in (11b) und 3-Methoxy-19-nor-pregna-1,3,5(10),16-tetraen (12b). 1,1 g des rohen Gemisches von **11a** und **12a** aus dem vorangehenden Versuch wurden in 7 ml Methanol und 5 ml Methylenchlorid gelöst und unter Stickstoff bei Zimmertemperatur gerührt. Es wurden nacheinander die folgenden Reagenzien zugegeben: 700 mg NaOH in 1,45 ml Wasser innert 30 Min., 1,75 ml Dimethylsulfat innert 90 Min., 850 mg NaOH in 1,65 ml Wasser innert 5 Min. und 1,45 ml Dimethylsulfat innert 5 Min. Das Reaktionsgemisch wurde noch 30 Min. weitergerührt, dann auf Eiswasser gegeben und mit Äther/Chloroform 3:1 extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (1,15 g) wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie aufgetrennt (6 Platten, je 1 m breit, Fliessmittel Petroläther/Toluol 4:1, dreimal entwickelt).

Aus der Zone mit $R_F = 0,33-0,46$ wurden 389 mg **11b** eluiert und aus Methanol/Methylenchlorid/Äther kristallisiert: 305 mg **11b**, Smp. 74–76°, $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ$ ($c = 1,10$ in Chloroform). IR.: Banden u. a. bei 1610 s, 1575 w, 1502 s, 1470 m, 1380 m, 1235 s, 1192 w, 1160 m, 1140 m, 1110 w, 1035 s. NMR.: Signale u. a. bei 1,04 (s, 18- CH_3); 1,76 (s, $\equiv\text{C}-\text{CH}_3$); 3,7 (s, $-\text{OCH}_3$); 6,55–7,18 (3 aromatische H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}$ Ber. C 85,08 H 9,52% Gef. C 84,86 H 9,49%

Aus der Zone mit $R_F = 0,67-0,75$ wurden 300 mg **12b** eluiert und aus Methanol/Methylenchlorid/Äther umkristallisiert: 113 mg reines **12b** vom Smp. 82–84°, $[\alpha]_D^{20} = +92^\circ$ ($c = 0,62$ in Chloroform). IR.: Banden u. a. bei 1610 s, 1575 w, 1500 s, 1465 m, 1370 w, 1310 w, 1235 s, 1153 m, 1132 w, 1092 w, 1042 m, 1033 m. NMR.: Signale u. a. bei 0,76 (s, 18- CH_3); 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 21- CH_3); 3,7 (s, $-\text{OCH}_3$); 5,25 (m, 16-H); 6,58–7,18 (3 aromatische H). MS.: Signale u. a. bei 296 (Molekülion); 281 ($M - \text{CH}_3$, $MI = 267$); 267 ($M - \text{C}_2\text{H}_5$, $MI = 241$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}$ Ber. C 85,08 H 9,52% Gef. C 84,81 H 9,58%

Den Herren *O. Köpp* und *J. Grob* sind wir für ihre sorgfältige experimentelle Mitarbeit sehr zu Dank verpflichtet. Mikroanalysen und spektroskopische Untersuchungen verdanken wir unsern Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren *Dr. W. Padowetz*, *H. Fuhrer* und *H. Hürzeler*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Biollaz & J. Kalvoda*, *Helv.* **55**, 366 (1972).
- [2] a) *A. Eschenmoser*, *D. Felix & G. Ohloff*, *Helv.* **50**, 708 (1967); b) *D. Felix*, *J. Schreiber*, *G. Ohloff & A. Eschenmoser*, *Helv.* **54**, 2896 (1971), weitere Literatur siehe daselbst.
- [3] *J. Schreiber*, *D. Felix*, *A. Eschenmoser*, *M. Winter*, *F. Gautschi*, *K. H. Schulte-Elte*, *E. Sundt*, *G. Ohloff*, *J. Kalvoda*, *H. Kaufmann*, *P. Wieland & G. Anner*, *Helv.* **50**, 2101 (1967).
- [4] *H. Kaufmann*, *J. Kalvoda & G. Anner*, *Chimia* **24**, 23 (1969).
- [5] *L. Caglioti & M. Magi*, *Tetrahedron* **19**, 1127 (1963).
- [6] *D. J. Cram*, *M. R. V. Sahyun & G. R. Knox*, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1734 (1962).
- [7] *R. B. Woodward & R. Hoffmann*, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, S. 169, Verlag Chemie, Weinheim 1970.
- [8] *P. Wieland & H. Kaufmann*, *Die Woodward-Hoffmann-Regeln, Einführung und Handhabung*, S. 67, Uni-Taschenbücher Band 88 (1972).