

159. Neue 18-substituierte Steroide. I. 18-Methylidenprogesteron

Über Steroide 232. Mitteilung¹⁾

von Jaroslav Kalvoda, Jürgen Grob und Georg Anner

Departement Forschung, Division Pharma Ciba-Geigy AG, Basel

Herrn Prof. Dr. O. Jeger zum 60. Geburtstag gewidmet

(4.V.77)

New 18-Substituted Steroids. I. 18-Methylidenprogesterone

Summary

Three independent syntheses of 18-methylidenprogesterone, the first representative of a new group of biologically highly active steroidal compounds, are described. In the first approach 3-acetoxy-20-oxo-5-pregnen-18-carbonitril (**2**) is transformed into the final product by a reaction sequence involving the *Cope* degradation of the *N*-oxide **6** of the corresponding tertiary aminomethyl derivative. The *Wittig* reaction 3,3,20,20-Bis(äthylendioxy)-5-pregnen-18-al (**11**) represents the crucial step in the second synthesis. In the last procedure the 18-methylidene-20-oxo grouping is generated by fragmentation of an 18,21-bridged 1,3-diol system (**19**). The two former methods are very versatile and generally applicable for the synthesis of other analogues.

Durch die intramolekulare Funktionalisierung nichtaktivierter Zentren mittels Bleitetraacetat-Reaktion [2] wurde vor Jahren von *Jeger et al.* u.a. der Zugang zu 18-oxygenierten Steroiden erschlossen [3]. Die Hypojodit-Reaktion [4] und die Nitrit-Photolyse (*Barton*-Reaktion) [5] stellten die theoretische und praktische Weiterentwicklung des dort verwendeten Konzepts dar. Die radikalinduzierte oxydative Cyanhydrin-Cyanketon-Umlagerung [6] und deren Varianten [7]²⁾ eröffneten schliesslich auch den Weg zur Partialsynthese von 18-Methyl-Steroiden [9] [10], die besonders im Zusammenhang mit der hohen biologischen Aktivität von 18-Methyl-norethisteron (*Norgestrel*) auch heute auf grosses Interesse stossen.

In den kommenden Artikeln dieser Serie werden wir uns mit der Herstellung einer Reihe weiterer neuartiger, 18-substituierter Steroide, wie auch mit dem Einfluss sterischer und elektronischer Faktoren auf die bevorzugte optimale Konformation der Seitenkette und die hormonale Aktivität dieser Präparate beschäftigen [11]. In der vorliegenden ersten Arbeit möchten wir am Beispiel von 18-Methyliden-

¹⁾ 231. Mitt. vgl. [1].

²⁾ Die neuerdings bekannt gewordene α -Peracetoxy-nitril-Photolyse von *Watt et al.* [8] stellt in diesem Zusammenhang einen attraktiven Alternativweg dar.

Als eigentliches Ausgangsmaterial diente dabei das aus **2** durch Acetalisierung und anschliessende Reduktion mit LiAlH_4 zugängliche primäre Amin **3** [12], das über die entsprechende quaternäre Base **5** abgebaut werden sollte. Da die erschöpfende Methylierung Schwierigkeiten bot und die direkte Alkylierung mit Ameisensäure/Formaldehyd (*Eschweiler-Clark*) wegen der Säureempfindlichkeit des als Schutzgruppe benötigten Acetals an C(20) nicht in Frage kam, musste die Überführung von **3** in **4d** stufenweise erfolgen. Die Umsetzung mit Ameisensäure-äthylester bei 100° lieferte Formamid **4a**, das mit LiAlH_4 zum sekundären Amin **4b** reduziert wurde. Die Wiederholung dieser Sequenz ergab das Dimethylamin **4d**. Der anschliessende *Hofmann*-Abbau von **5** führte überraschenderweise, als Folge des bevorzugten Angriffs der Base an einer der drei sterisch weniger gehinderten Methylgruppen, in hoher Ausbeute unter Abspaltung von Methanol zurück zum tertiären Amin **4d**.

Da im Vergleich zu intermolekularen Reaktionen entsprechende intramolekulare Varianten durch sterische Hinderung weniger beeinflusst werden, bot sich als mögliche Alternative zur *Hofmann*-Eliminierung der *Cope*-Abbau an. Tatsächlich stellte die Pyrolyse des mittels Wasserstoffperoxid aus **4d** hergestellten *N*-Oxids **6** einen Ausweg aus der Sackgasse dar. In sehr guter Ausbeute wurde dabei die gewünschte Methyliden-Verbindung **7** erhalten, die durch *Oppenauer*-Oxydation und anschliessende saure Hydrolyse (*via 9*) in 18-Methylidenprogesteron (**1**) überging. Die Totalausbeute bezogen auf **2** betrug *ca.* 12%.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren der Verbindung sind mit Struktur **1** im Einklang. Aufgrund des *Cottoneffektes* (ORD.) von **8** (Hydrolyseprodukt von **7**) muss angenommen werden, dass in der durch die spezifische sterische Anordnung der Molekel erzwungenen Konformation der beiden Seitenketten an C(13) und C(17) überraschenderweise keine wesentlichen elektronischen Wechselwirkungen zwischen den beiden π -Systemen bestehen und dass die bevorzugte Lage der Carbonylgruppe derjenigen natürlicher, 18-unsubstituierter Verbindungen entspricht. Das C(18a) dürfte räumlich bevorzugt oberhalb von C(12) liegen (^{13}C -NMR.).

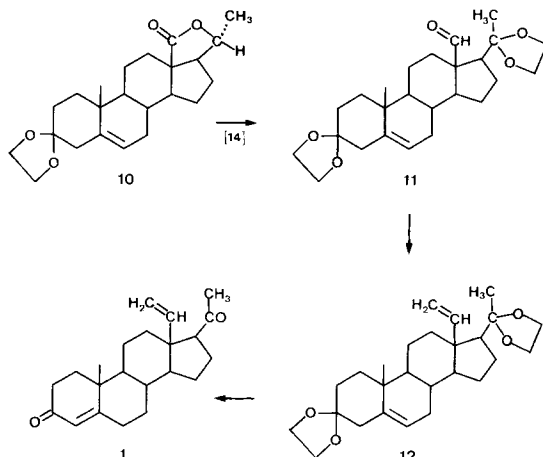
Die für die entscheidende Stufe dieser Synthese benötigte relativ hohe Temperatur, die bei der Übertragung der Methode auf empfindlichere, komplexere Ausgangsstoffe gewisse Schwierigkeiten bietet [11], wurde beim nachfolgenden zweiten Verfahren, bei dem die Vinylgruppe durch eine *Wittig*-Reaktion aufgebaut wird, umgangen.

2. *Wittig-Reaktion mit 3,3,20,20-Bis(äthylendioxy)-5-pregnen-18-al (11)*. Einen idealen Ausgangsstoff für den geplanten C_1 -Aufbau stellte das in einer sechsstufigen Reaktionsfolge aus dem Lacton **10** [13] zugängliche 3,3,20,20-Bis(äthylendioxy)-5-pregnen-18-al (**11**) [14] dar (Vgl. *Schema 2*).

Die Umsetzung des Aldehyds **11** mit dem aus Triphenylmethylphosphoniumbromid hergestellten Ylid zu **12** verlief trotz der Abschirmung des C(18)-Zentrums durch die stark raumerfüllende Acetalgruppierung am C(20) (s. oben) je nach Qualität des Reagens mit Ausbeuten bis zu 80%. Die saure Hydrolyse von **12** lieferte in ebenfalls hoher Ausbeute 18-Methylidenprogesteron (**1**)⁵.

⁵) Das auf den ersten Blick sehr einfache Verfahren besitzt im Vergleich zur vorangehenden Methode den Nachteil, dass die dafür geeigneten Ausgangsstoffe im allgemeinen relativ schwer zugänglich sind.

Schema 2



3. Ausbildung der 13-Vinyl-Gruppe durch Fragmentierung der 18,21-Cyclo-Verbindung **19**. In den beiden oben beschriebenen Verfahren ist die 20-Carbonylgruppe im verwendeten Ausgangsstoff bereits vorgebildet und muss während der Einführung der Methylidengruppe als Acetal geschützt werden. Ein Weg, auf dem die beiden Funktionen (Vinyl- und Carbonylgruppe) in einem Schritt (simultan) ausgebildet wurden, ist im *Schema 3* wiedergegeben.

Als Ausgangsstoff für diese Synthese diente Hydroxyketon **13** [16], welches aus dem bereits oben verwendeten Lacton **10** [13] mit Methylmagnesiumchlorid [15], oder Methylolithium [16] leicht zugänglich ist⁶⁾.

Durch Oxydation mit $\text{CrO}_3/\text{Pyridin}$ wurde das Alkylierungsgemisch **13/13a** ins Diketon **14** übergeführt⁷⁾. Die als nächste Stufe vorgesehene Aldolcyclisierung (Kalium-*t*-butoxid in *t*-Butylalkohol) verlief im gewünschten Sinne regiospezifisch unter Ausbildung des ungesättigten Ketons **15**, dessen Struktur mit dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum⁸⁾ im Einklang steht. Die isomere Verbindung **16** ist aus stereoelektronischen Gründen nicht gebildet worden. Die anschliessende Epoxidierung (Wasserstoffperoxid/Natriumhydroxid) lieferte ein einheitliches Epoxid, dem aufgrund des positiven $\Delta M_D = M_D(\mathbf{17}) - M_D(\mathbf{15})$ und des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums die in **17** angegebene Konfiguration zugeordnet wurde. Die Reduktion des Epoxyketons **17** mit LiAlH_4 ergab in 90proz. Ausbeute ein (3:1)-Gemisch der beiden epimeren (18*R*)- und (18*S*)-Dirole **18a** und **18b**, die getrennt und charakterisiert wurden⁹⁾. Das **18a**/

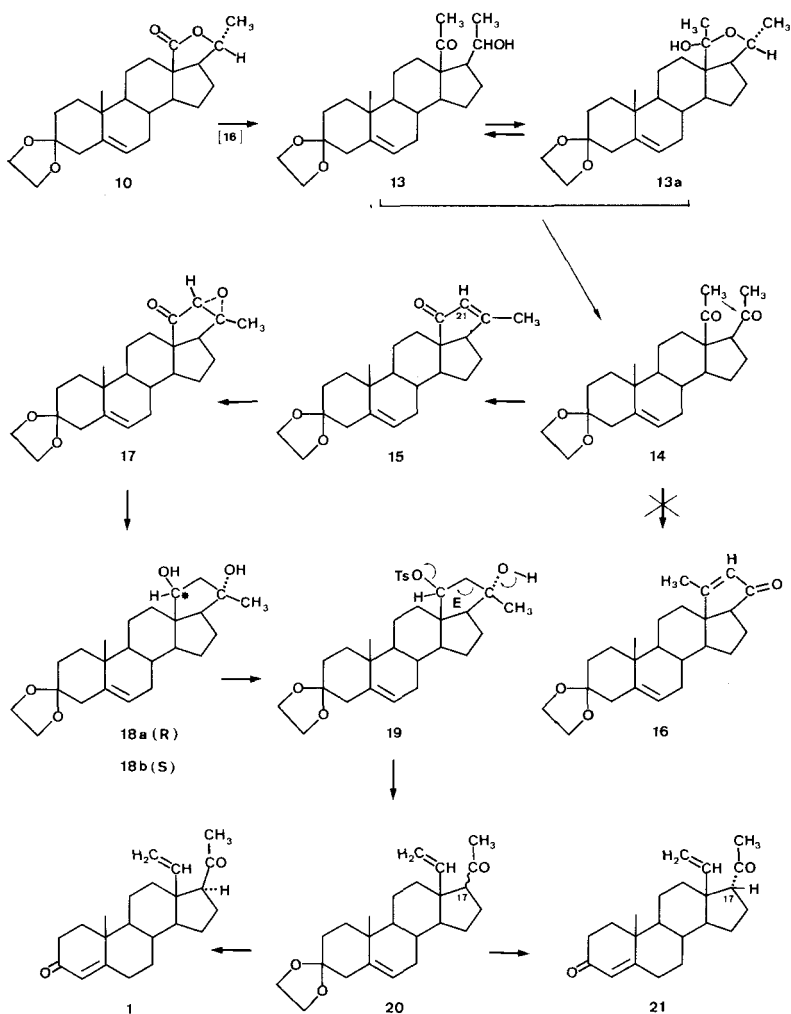
⁶⁾ Das Rohprodukt der Umsetzung enthält je nach Aufarbeitungsbedingungen variable Mengen des Halbacetals **13a** und des entsprechenden $\Delta^{18(18a)}$ -Enoläthers.

⁷⁾ Der gegebenenfalls im Ausgangsmaterial vorhandene Enoläther (s. ⁶⁾) wird dabei unverändert zurückgewonnen.

⁸⁾ Die zwischen den beiden axialen H-Atomen an C(8) und C(11) räumlich fixierte Carbonylgruppe entschirmt die Protonen der angulären C(19)-Methylgruppe ($\Delta\delta \sim 0.2$ ppm).

⁹⁾ Das $^1\text{H-NMR}$ -Signal von H-C(18) im *trans*-Diol **18b** wird durch die OH-Gruppe an C(20) entschirmt. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Signal von C(12) in **18a** wird hingegen unter dem Einfluss der 18-OH-Gruppe gegen höheres Feld verschoben.

Schema 3



18b-Gemisch wurde darauf mit Tosylchlorid/Pyridin in **19** ((**18R/18S**)-Gemisch) übergeführt und dieses direkt der Einwirkung von Kalium-*t*-butoxid unterworfen. Für *beide* der an C(18) epimeren *p*-Toluolsulfonate **19** dürften die stereoelektronischen Voraussetzungen für die erwünschte Fragmentierung nur in je einer und zudem ungünstigen Konformation des Ringes E erfüllt sein. Deshalb überrascht die Tatsache nicht, dass die gewünschten Vinyl-Verbindungen **20** nur in *ca.* 18proz. Ausbeute isoliert wurden. Durch saure Hydrolyse der Acetalschutzgruppe und präparative Dünnschichtchromatographie des Rohproduktes wurden dann die beiden in Stellung 17 epimeren 18-Methyliden-Verbindungen **1** und **21** in reiner Form im Verhältnis von *ca.* 3:1 erhalten.

Wie dies bei 18-oxygenierten Verbindungen bereits seit längerer Zeit bekannt ist [17], destabilisiert auch auf dem Weg von **19** zu **20** die Substitution an C(18) die β -Lage der Acetyl-Seitenkette, was zur teilweisen Epimerisierung an C(17) führt.

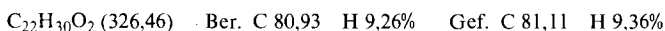
Die durch die obigen Verfahren zugänglichen 18-Methylen-Verbindungen stellen eine neuartige Klasse von biologisch interessanten Steroiden dar. Der Ersatz der C(18)-Methyl- durch eine Vinylgruppe ist im Falle von Progesteron und seinen Derivaten allgemein mit einem Anstieg der gestagenen und ovulationshemmenden Aktivität verbunden¹⁰⁾.

Die genauere Analyse der drei beschriebenen Wege zeigt, dass die an sich eleganteste, dritte Synthese heute den beiden anderen noch nicht äquivalent ist. Die zwei ersten, präparativ besser ausgearbeiteten Verfahren sind, unter Berücksichtigung der Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe, praktisch gleichwertig und stellen sehr vielseitige, allgemein anwendbare Methoden zur Lösung der gestellten synthetischen Probleme dar.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden mit einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die optischen Drehungen wurden, sofern nichts anderes vermerkt, in Chloroform in einem Rohr von 10 cm Länge auf einem *Perkin-Elmer*-Apparat Mod. 141 bei 20° ermittelt. Die $[\alpha]_D$ wurden aus den beiden gemessenen Werten bei den Hg-Dampflinien von 546 und 578 nm extrapoliert (Fehlergrenzen $\pm 1^\circ$). Die Spektren wurden wie folgt aufgenommen: UV.-Spektren in Äthanol mit einem *Cary*-15, Angabe von λ_{\max} (ϵ) in nm. IR.-Spektren (in cm^{-1}), wenn nicht anders angegeben, in CH_2Cl_2 mit einem *Perkin-Elmer* Mod. 221. NMR.-Spektren in CDCl_3 mit *Varian* Mod. HA-100 oder HA-100-D (100 MHz; δ in ppm bezogen auf Tetramethylsilan (=0 ppm), Kopplungskonstanten J in Hz; s = Singulett, d = Dublett, m = Multiplett, br. = breit, unstrukturiert; ABX = ABX -System). Massenspektren mit *Varian* CH-7 (Signale als m/e). Im Wasserstrahlvakuum wird mit i.V. abgekürzt.

18-Methylenprogesteron (1). A. Aus **9**. 690 mg Acetal **9** wurden 15 Min. in 14 ml 66proz. Essigsäure auf 90° erwärmt. Dann wurde das Gemisch auf Eis/Wasser gegossen und 2mal mit Äther/Methylenchlorid 3:1 extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand (564 mg) lieferte nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther 478 mg reines **1**, Smp. 195–196°. Aus den Mutterlaugen wurden weitere 37 mg **1** vom Smp. 192–194° gewonnen, $[\alpha]_D = +233^\circ$ ($c = 0,500$). – UV.: 241 (16850). – IR.: u.a. bei 1700, 1665, 1610, 1355, 1230. – NMR.: u.a. bei 1,10 (s , $\text{H}_3\text{C}(19)$), 2,04 (s , $\text{H}_3\text{C}(21)$), 4,89, 4,91, 5,07, 5,09, 5,14, 5,16, 5,25, 5,27, 5,45, 5,57, 5,62 und 5,74 (ABX , $\text{CH}_2=\text{CH}(18)$), 5,70 (br. s , $\text{H}-\text{C}(4)$). – MS.: 326 (M), 311 ($M-\text{CH}_3$), 308 ($M-\text{H}_2\text{O}$), 283 ($M-\text{CH}_3\text{CO}$), 241 ($M-\text{CH}_3\text{COC}_3\text{H}_6$).



B. Aus **12**. Das rohe Diacetal **12** (entsprechend ca. 3 g Reinprodukt) wurde in 210 ml Aceton, 150 ml Hexan und 1,5 ml konz. Salzsäure gelöst und 20 Std. bei RT. stehengelassen. Die Aufarbeitung (vgl. A) lieferte ein amorphes Rohprodukt aus dem durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Methanol 1,81 g **1** gewonnen wurden. Smp. 192,5–194°. IR.- und NMR.-Spektren identisch mit denjenigen von **1** aus **9** (s. A).

C. Aus **20**. 160 mg **20** (17 α /17 β -Epimerengemisch) wurden in 3 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 15 mg p -Toluolsulfonsäure \cdot H_2O 16 Std. bei RT. stehen gelassen. Das nach der Aufarbeitung

¹⁰⁾ Über die Pharmakologie der neuen Verbindungen wird im II. Teil dieser Serie [11] im Zusammenhang mit der Herstellung anderer Vertreter dieser Reihe berichtet. In einer weiteren Arbeit [18] wird der Einfluss der C(18)-Substitution auf die Affinität dieser Präparate für den Uterus-Progesteron-Rezeptor diskutiert.

(vgl. A) erhaltene Rohprodukt (128 mg) wurde durch präp. DC. in Cyclohexan/Aceton 9:1 (3maliger Lauf) aufgetrennt. Die unpolare Zone ergab nach Elution mit Chloroform und Imal Umlösen aus Methylenchlorid/Äther 12,5 mg *18-Methyliden-17 α -progesteron* (**21**), Smp. 134–136°, $[\alpha]_D = -7^\circ$ ($c = 0,400$). - UV.: 237 (14400). - IR.: u.a. bei 1700, 1670, 1620, 1230, 1175. - NMR.: u.a. bei 1,10 (s, H₃C(19)), 2,13 (s, H₃C(21)), 3,05 (m, H-C(17)), 5,08, 5,09, 5,14, 5,15, 5,25, 5,26, 5,86, 5,98, 6,05 und 6,17 (ABX, CH₂=CH(18)), 5,70 (br. s, H-C(4)).

C₂₂H₃₀O₂ (326,46) Ber. C 80,93 H 9,26% Gef. C 80,51 H 9,25%

Die polare Zone ergab nach Elution mit Chloroform und Imal Umlösen aus Methylenchlorid/Äther 44 mg **1**, Smp. 194–196°, das in jeder Beziehung mit dem unter A beschriebenen Produkt identisch war.

20,20-Äthylendioxy-18-(N-formylaminomethyl)-5-pregnen-3 β -ol (**4a**). 1,5 g **3** wurden mit 50 ml Ameisensäure-äthylester 8 Std. im Bombenrohr auf 100° erwärmt. Das Gemisch (Kristalle + Lösung) wurde i.V. eingedampft. Der Rückstand (1,6 g) lieferte nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol/Äther 0,90 g **4a**, Smp. 204–206°, $[\alpha]_D = -41^\circ$ ($c = 0,516$). - IR.: u.a. bei 3650, 3450, 1690, 1050. - NMR.: u.a. bei 1,05 (s, H₃C(19)), 1,35 (s, H₃C(21)), 3,5 (m, 2H-C(18a) + H-C(3)), 3,93 (A₂B₂-Typ, OCH₂CH₂O), 5,32 (br. d, H-C(6)), 5,6 (br. m, HN), 8,12 (d, J = 1,5, HC=O).

C₂₅H₃₉O₄N (417,57) Ber. C 71,89 H 9,41 N 3,36% Gef. C 71,61 H 9,36 N 3,29%

20,20-Äthylendioxy-18-(N-methylaminomethyl)-5-pregnen-3 β -ol (**4b**). Zu einer Suspension von 12 g LiAlH₄ in 1,2 l abs. Tetrahydrofuran wurde bei ca. 0° eine Lösung von 18,2 g rohem **4a** in 1,2 l abs. Tetrahydrofuran getropft. Das Gemisch wurde 7 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend bei ca. 0° vorsichtig mit 50 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 200 g Natriumsulfat wurde das Gemisch über Celite abgenutscht, mit Tetrahydrofuran gut nachgewaschen und das Filtrat i.V. zur Trockene eingedampft. Das rohe sekundäre Amin **4b** wurde ohne weitere Reinigung zur Formylierung verwendet (vgl. unten).

20,20-Äthylendioxy-18-(N-formyl-N-methylaminomethyl)-5-pregnen-3 β -ol (**4c**). 13,0 g rohes **4b** wurden in 450 ml Ameisensäure-äthylester suspendiert und 18 Std. im Autoklav auf 100° erwärmt. Das Gemisch wurde i.V. eingedampft und der gelbliche ölige Rückstand (14,3 g) in Toluol/Aceton 1:1 gelöst und durch die 15fache Gewichtsmenge Kieselgel (15% Wasser enthaltend) filtriert. Das durch Eindampfen gewonnene amorphe **4c** (12,0 g) war dünnschichtchromatographisch weitgehend einheitlich (IR.: u.a. bei 3650, 1690, 1380, 1050) und wurde ohne weitere Reinigung der Reduktion unterworfen (vgl. unten).

20,20-Äthylendioxy-18-(N,N-dimethylaminomethyl)-5-pregnen-3 β -ol (**4d**). Zu einer bei 0° gerührten Suspension von 12 g LiAlH₄ in 750 ml Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 12,0 g **4c** in 750 ml Tetrahydrofuran getropft. Es wurde mit 300 ml Tetrahydrofuran nachgespült und dann 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Das auf 0° abgekühlte Gemisch wurde dann vorsichtig mit 60 ml Wasser in 200 ml Tetrahydrofuran versetzt und nach Zugabe von ca. 130 g Natriumsulfat über Celite filtriert, der Rückstand mit Methylenchlorid (enthaltend einige Tropfen Pyridin) nachgewaschen und das Filtrat i.V. eingedampft. Der Eindampfrückstand (8,2 g) stellte weitgehend reines **4d** dar, Smp. 186–188° (umkristallisiert aus Methylenchlorid/Methanol/Äther/Spuren Pyridin), $[\alpha]_D = -9^\circ$ ($c = 0,722$, CH₃OH). - IR.: u.a. bei 3400, 1100, 1065, 1045. - NMR.: u.a. bei 1,04 (s, H₃C(19)), 1,36 (s, H₃C(21)), 2,28 (s, (H₃C)₂N), 3,5 (m, H-C(3)), 3,95 (m, OCH₂CH₂O), 5,4 (br. d, H-C(6)).

C₂₆H₄₃O₃N (417,61) Ber. C 74,77 H 10,38% Gef. C 74,32 H 10,18%

Hofmann-Abbau von **5**. 95 mg **4d** wurden in 1,0 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 0,5 ml Methyljodid 10 Min. bei RT. gerührt. Das anfallende Ammoniumjodid (Smp. 250–252°) wurde in 5 ml Methanol/Wasser 2:3 gelöst und auf eine Säule von 2,0 g Ionenaustauscher IRA 400 (basische Form) gegeben. Nach langsamem Eluieren wurde die rohe quaternäre Base **5** in einem Kugelrohr der Pyrolyse unterworfen (15 Min., 175°). Der Rückstand ergab nach Kristallisation 62 mg **4d** das nach IR.-Spektrum und Rf-Wert (DC.) mit authentischem Präparat identisch war.

N-Oxid von 20,20-Äthylendioxy-18-(N,N-dimethylaminomethyl)-5-pregnen-3 β -ol (**6**). Eine Lösung von 5,7 g tertiärem Amin **4d** in 110 ml Methanol wurde mit 5,5 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und 24 Std. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 400 ml Äther wurde das ausgefallene *N*-Oxid **6** abge-

nutscht. Aus der Mutterlauge wurde durch Einengen bei ca. 40° noch weitere Substanz gewonnen (Totalausbeute: ca. 5 g). Smp. 205° (Zers.). - IR. (Nujol): u.a. bei 3480, 3250, 1050, 810.

$C_{26}H_{43}O_4N$ (433,61) Ber. N 3,23% Gef. N 2,88%

Cope-Abbau von **6** zu 20,20-Äthylendioxy-18-methyliden-5-pregnen-3 β -ol (**7a**). 500 mg N-Oxid **6** wurden 20 Minuten i. HV. bei 205° pyrolysiert (sublimiert): 380 mg **7a**. Smp. 213-216°, $[\alpha]_D = +4^\circ$ ($c = 0,417$). - IR. (Nujol): u.a. bei 3500, 1640, 1140, 1015, 950, 880. - NMR.: u.a. bei 0,96 (s, $H_3C(19)$), 1,30 (s, $H_3C(21)$), 3,30 (m, H-C(3)), 3,85 (m, OCH_2CH_2O), 4,89, 4,91, 5,08, 5,10, 5,13, 5,15, 5,24, 5,26, 5,53, 5,65, 5,71 und 5,83 (ABX, $CH_2=CH(18)$), 5,30 (br. d, H-C(6)).

$C_{24}H_{36}O_3$ (372,53) Ber. C 77,37 H 9,74% Gef. C 77,19 H 9,56%

20,20-Äthylendioxy-18-methyliden-5-pregnen-3 β -yl-acetat (**7b**). 348 mg **7a** wurden in einem Gemisch von 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid suspendiert und 18 Std. bei RT. gerührt. Die klare Lösung (erst nach 16 Std.) wurde auf Eis/Wasser gegossen, das Gemisch in Äther aufgenommen, mit verd. Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Die Kristallisation des Rückstands (372 mg) aus Methylenchlorid/Äther/Petroläther/Spuren Pyridin und Methylenchlorid/Methanol lieferte 301 mg **7b**. Doppel-Smp.: 140-142°/fest/151-152°. - IR.: u.a. bei 1740, 1080, 1050, 1040, 960. - MS.: 415 (M+H), 414 (M), 354 (M-AcOH), 87 ($C_4H_7O_2^+$).

$C_{26}H_{38}O_4$ (414,56) Ber. C 75,32 H 9,24% Gef. C 75,29 H 9,19%

3 β -Acetoxy-18-methyliden-5-pregnen-20-on (**8**). 95 mg **7b** wurden in Essigsäure/Wasser 2:1 gelöst und 15 Min. bei 100° und 2 Std. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Äther extrahiert, die organische Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralgewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand (ca. 90 mg) wurde in Äther gelöst und durch Aluminiumoxid (Akt. II, neutral) filtriert. Die Kristallisation des Eindampfrückstandes aus Methanol/Wasser ergab 65 mg **8**. Smp. 111-113°, $[\alpha]_D = +54^\circ$ ($c = 0,411$). - IR.: u.a. bei 1740, 1710, 1237, 1030, 923. - NMR.: u.a. bei 0,98 (s, $H_3C(19)$), 2,04 (s, CH_3COO), 2,09 (s, $H_3C(21)$), 4,60 (m, H-C(3)), 4,88, 4,90, 5,06, 5,08, 5,11, 5,13, 5,24, 5,26, 5,45, 5,56, 5,62 und 5,73 (ABX, $CH_2=CH(18)$), 5,35 (br. d, H-C(6)).

$C_{24}H_{34}O_3$ (370,51) Ber. C 77,80 H 9,25% Gef. C 77,89 H 9,26%

20,20-Äthylendioxy-18-methyliden-4-pregnen-3-on (**9**; = 18-Methylidenprogesteron-20,20-äthylen-acetal). Aus einer Lösung von 350 mg **7a** in 20 ml abs. Toluol und 5 ml Cyclohexanon wurden, vor und nach Zugabe einer Lösung von 490 mg Aluminiumisopropylat in 10 ml abs. Toluol, je 5 ml Lösungsmittel abdestilliert. Die Lösung wurde darauf 18 Std. unter Rückfluss gekocht, dann abgekühlt und nach Zugabe von 20 ml Seignettesalz-Lösung und 50 ml Wasser im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde noch 2mal in je 50 ml Wasser aufgenommen, das Wasser i.V. abgedampft, der Rückstand in Äther/Methylenchlorid aufgenommen, die organische Phase mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Umkristallisation des Rohproduktes aus Methylenchlorid/Äther/Spuren Pyridin ergab 240 mg reines **9**¹¹⁾, Smp. 176-178°, $[\alpha]_D = +128^\circ$ ($c = 0,458$). - UV.: 243 (13350). - IR.: u.a. bei 1675, 1620, 1065, 1050. - NMR.: Signale u.a. bei 1,10 (s, $H_3C(19)$), 1,30 (s, $H_3C(21)$), 3,83 (m, OCH_2CH_2O), 4,90-5,85 (ABX, $CH_2=CH(18)$) 5,70 (br. s, H-C(4)). - MS.: 370 (M), 355 (M-CH₃).

$C_{24}H_{34}O_3$ (370,51) Ber. C 77,80 H 9,25% Gef. C 77,82 H 9,45%

3,3,20,20-Bis(äthylendioxy)-18-methyliden-5-pregnen (**12**). Eine auf 0° abgekühlte Lösung von 12 g Triphenylmethylphosphoniumbromid in 150 ml abs. Äther wurde mit 12 ml einer 2,545N Butyllithium-Lösung versetzt und 1,5 Std. unter Stickstoff bei RT. gerührt. Dann wurde unter Kühlen auf ca. 10° eine Lösung von 3,0 g **11** [14] in 50 ml Tetrahydrofuran zugefügt, 2mal mit je 5 ml Tetrahydrofuran nachgespült und weitere 5 Std. bei RT. gerührt. Anschliessend wurde der Äther unter Abdestillieren durch Tetrahydrofuran ersetzt und die Lösung 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf RT. wurde das Gemisch auf Eis/Wasser gegossen, mit Äther/Methylenchlorid 3:1 extrahiert, die organische Phase nacheinander mit eiskalter 2N Salzsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser

¹¹⁾ Die Mutterlauge enthielt neben weiteren Mengen von **9** bereits die entacetalisierte Verbindung (= **1**).

gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Das anfallende Rohprodukt, enthaltend **12** und Triphenylphosphinoxid, wurde direkt (ohne Auftrennung) der Hydrolyse unterworfen (vgl. **1** aus **12**).

3,3-Äthylendioxy-18-methyl-5-pregnen-18,20-dion (14). Ein aus 11,7 g Chrom(VI)oxid und 330 ml Pyridin hergestelltes Oxydationsgemisch wurde bei ca. 10° mit einer Lösung von 11,7 g Hydroxyketon **13** [16⁶] in 80 ml Pyridin versetzt und 65 Std. bei RT. stehen gelassen. Dann wurde das Gemisch mit 500 ml Essigester verdünnt, von unlöslichen Anteilen abgenutscht, der Rückstand 2mal mit je 250 ml heissem Essigester nachgewaschen und das Filtrat i.V. eingedampft. Das anfallende dunkle Öl wurde in Methylenchloridlösung durch die 10fache Gewichtsmenge Aluminiumoxid (basisch, Akt. II) filtriert und das so gewonnene kristalline Rohprodukt (11,5 g) an 600 g Kieselgel chromatographiert. Die mit Toluol/Essigester 9:1 eluierten Fraktionen ergaben (nach 1mal Umlösen aus Methylenchlorid/Äther) 6,20 g reines **14**, Smp. 178-180°, $[\alpha]_D = +6^\circ$ ($c=0,560$). - IR.: u.a. bei 1700, 1695 (Schulter), 1685 (Schulter), 1200, 1130, 1100. - NMR.: u.a. bei 0,90 (*s*, H₃C(19)), 2,04, 2,16 (2 *s*, H₃C-CO), 3,90 (*m*, OCH₂CH₂O), 5,32 (*m*, H-C(6)).

C₂₄H₃₄O₄ (386,51) Ber. C 74,57 H 8,87% Gef. C 74,50 H 8,99%

Aus den mit Toluol/Essigester 4:1 eluierten Fraktionen wurden 2,2 g Ausgangsprodukt **14** erhalten⁷).

3,3-Äthylendioxy-20-methyl-18,21-cyclo-5,20-pregna-dien-18-on (15). Eine Lösung von 3,10 g Kalium-*t*-butoxid in 130 ml *t*-Butylalkohol wurde mit 6,20 g **14** versetzt und unter Stickstoff 25 Min. bei RT. gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 13 ml Eisessig wurde das Gemisch langsam auf Eis/Wasser gegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Das durch Eindampfen des neutral gewaschenen und getrockneten Extraktes gewonnene Rohprodukt (5,8 g) lieferte nach 1mal Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther 4,15 g **15**, Smp. 210-212°, $[\alpha]_D = +34^\circ$ ($c=0,510$). - UV.: 232 (10750). - IR.: u.a. bei 1680, 1625, 1200, 1120, 1105, 1085. - NMR.: u.a. bei 1,16 (*s*, H₃C(19)), 2,05 (br. *s*, H₃C(20a)), 3,90 (br. *s*, OCH₂CH₂O), 5,30 (*m*, H-C(6)), 5,67 (br. *s*, H-C(21)).

C₂₄H₃₂O₃ (368,50) Ber. C 78,22 H 8,75% Gef. C 77,91 H 8,61%

(20R,21R)-3,3-Äthylendioxy-20-methyl-20,21-epoxy-18,21-cyclo-5-pregnen-18-on (17). Zu einer Lösung von 5,49 g **15** in 55 ml Methylenchlorid und 220 ml Methanol wurden bei ca. 0° unter Rühren innert 5 Min. gleichzeitig 81,5 ml 30proz. Wasserstoffperoxid und 27,5 ml 10proz. NaOH-Lösung zugegeben. Nach 65 Std. Rühren bei 0° wurde aufgearbeitet: 5,66 g Kristalle, die nach der Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther 4,30 g Epoxy-keton **17** (Smp. 195-196°) ergaben. Aus der Mutterlauge wurden weitere 760 mg **17** vom Smp. 192-194° gewonnen. $[\alpha]_D = +65^\circ$ ($c=0,635$). - IR.: u.a. bei 1730, 1125, 1105, 1095. - NMR.: u.a. bei 1,06 (*s*, H₃C(19)), 1,52 (*s*, H₃C(20a)), 3,11 (*s*, H-C(21)), 3,90 (br. *s*, OCH₂CH₂O), 5,30 (*m*, H-C(6)).

C₂₄H₃₂O₄ (384,50) Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,70 H 8,44%

(18R,20S)- und (18S,20S)-3,3-Äthylendioxy-20-methyl-18,21-cyclo-5-pregnen-18,20-diol (18a und 18b). Eine auf 5° abgekühlte Suspension von 250 mg LiAlH₄ in 15 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit einer Lösung von 810 mg **17** versetzt und unter Rühren 2,5 Std. (in einigen Ansätzen 18 Std.) unter Rückfluss gekocht. Das auf ca. 5° abgekühlte Gemisch wurde nacheinander mit 1,25 ml Essigester in 2,5 ml Tetrahydrofuran, 1,25 ml Wasser in 2,5 ml Tetrahydrofuran und schliesslich mit 5 g Natriumsulfat und 1 Tropfen Pyridin versetzt, von anorganischen Anteilen abgenutscht und i.V. eingedampft. Das so erhaltene kristalline Produkt (750 mg) enthielt nach DC. kein Ausgangsmaterial und bestand aus einem ca. (3:2)-Gemisch der beiden isomeren 1,3-Diole **18a** und **18b**, das direkt für die nachfolgende Stufe (Tosylierung) verwendet wurde. Zur Charakterisierung der beiden Komponenten wurde das Gemisch durch mehrmalige Chromatographie (Stufensäule) an 100facher Gewichtsmenge Kieselgel (Elutionsmittel: Toluol/Essigester 85:15) aufgetrennt. Als erstes Produkt wurde **18a** eluiert, Smp. 206-208° (Methylenchlorid/Äther), $[\alpha]_D = -39^\circ$ ($c=0,293$). - IR.: u.a. bei 3600, 3550, 1100, 1015. - NMR.: u.a. bei 1,0 (*s*, H₃C(19)), 1,29 (*s*, H₃C(20a)), 3,90 (*m*, H-C(18)), 3,90 (br. *s*, OCH₂CH₂O), 5,30 (*m*, H-C(6)). - ¹³C-NMR.¹²): u.a. bei 23,5 (C(11)), 36,2 (C(12)), 75,7 (C(18)), 83,8 (C(20)).

C₂₄H₃₆O₄ (388,53) Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 73,94 H 9,17%

¹²) In ppm vs. TMS.

In den späteren Fraktionen folgte ein Gemisch von **18a** und **18b** und schliesslich reines **18b**, Smp. 235–237° (Methylchlorid/Methanol/Äther), $[\alpha]_D = -20^\circ$ ($c = 0,750$), - IR.: u.a. bei 3630, 1100, 1090, - NMR.: u.a. bei 1,02 (*s*, H₃C(19)), 1,30 (*s*, H₃C(20a)), 3,90 (*br. s*, OCH₂CH₂O), 4,32 (*m*, H-C(18)), 5,32 (*m*, H-C(6)), - ¹³C-NMR.¹²⁾: u.a. bei 22,3 (C(11)), 41,5 (C(12)), 79,3 (C(20)), 80,0 (C(18)).

C₂₄H₃₆O₄ (388,53) Ber. C 74,19 H 9,34 O 16,47% Gef. C 74,79 H 9,41 O 16,32%

(18R,20S)- und (18S,20S)-3,3-Äthylendioxy-20-methyl-18,21-cyclo-5-pregnen-18,20-diol-18-(*p*-toluol-sulfonat) (**19**). Eine Lösung von 1,00 g Diol-Gemisch **18a/18b** in 15 ml Pyridin wurde unter Kühlung mit 2,45 g *p*-Toluolsulfonsäure-chlorid versetzt und 65 Std. bei RT. stehen gelassen. Das durch übliche Aufarbeitung gewonnene Gemisch **19** (im DC. in mehreren Systemen praktisch kein Unterschied im Rf-Wert) enthielt nur Spuren unpolarer Verunreinigungen und wurde direkt der Fragmentierung **19** → **20** unterworfen. - IR.: u.a. bei 3500, 1290, 1280, 1100.

Fragmentierung von **19**: 3,3-Äthylendioxy-18-methyliden-17a (und 17β)-pregn-5-en-20-on (**20**). Eine Suspension von 1,27 g **19** ((18R/18S)-Gemisch) in 42 ml *t*-Butylalkohol und 10 ml Dioxan wurde mit 1,27 g Kalium-*t*-butoxid versetzt und 17 Std. unter Stickstoff bei 40° gerührt. Nach Zugabe von 5,3 ml Eisessig und Verdünnen mit 250 ml Wasser wurde der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet (750 mg) und an 50facher Gewichtsmenge Kieselgel chromatographiert. Elution mit Toluol/Essigester 97:3 lieferte in den ersten Fraktionen 60 mg 3,3-Äthylendioxy-20-methyl-18,21-cyclo-5,18(21),20(20a)-pregnatrien (formal durch Abspaltung von *p*-Toluolsulfonsäure und Wasser gebildet) vom Smp. 166–168° und $[\alpha]_D = +71^\circ$ ($c = 0,375$, Methanol). Nach 105 mg Mischfraktionen wurden mit Toluol/Essigester 95:5 160 mg eines ca. (3:1)-Gemisches der beiden 17-Epimeren **20** gewonnen. Die Rf-Werte beider Verbindungen sind praktisch identisch, so dass auf eine Trennung auf dieser Stufe verzichtet und das Gemisch direkt der Hydrolyse unterworfen wurde (vgl. **1** aus **20**). Aus mit Toluol/Essigester 8:2 eluierten Fraktionen wurden 150 mg **19** (Ausgangsmaterial) und durch Elution mit Toluol/Essigester 65:35 schliesslich 40 mg **18a/18b** erhalten.

Für die Ausführung der Analysen danken wir Herrn Dr. W. Padowetz, für die Aufnahme und Diskussion der Spektren den Herren Dres. H. Fuhrer, H. Hürzeler, F. Stuber und R. F. Zürcher.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Biollaz, J. Schmidlin & J. Kalvoda, *Helv.* 58, 1433 (1975).
- [2] a) G. Cainelli, M. Lj. Mihailović, D. Arigoni & O. Jeger, *Helv.* 42, 1124 (1959); b) M. Lj. Mihailović & Z. Čeković, *Synthesis* 1970, 209.
- [3] K. Schaffner, D. Arigoni & O. Jeger, *Experientia* 16, 169 (1960).
- [4] a) Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, *Experientia* 17, 475 (1961); b) K. Heusler & J. Kalvoda, *Angew. Chem.* 76, 518 (1964); *ibid.* *Int. Ed.* 3, 525 (1964); c) J. Kalvoda & K. Heusler, *Synthesis* 1971, 501.
- [5] a) D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller & M. M. Pechet, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 2640 (1960); b) M. Akhtar, *Adv. Photochemistry* 2, 263 (1964); c) R. H. Hesse, *Adv. Free Radical Chemistry* 3, 83 (1969).
- [6] a) J. Kalvoda, Ch. Meystre & G. Anner, *Helv.* 49, 424 (1965); b) J. Kalvoda, *Helv.* 51, 267 (1968).
- [7] a) J. Kalvoda, *Chem. Commun* 1970, 1002; b) J. Kalvoda & L. Botta, *Helv.* 55, 356 (1972).
- [8] a) D. S. Watt, *J. Amer. chem. Soc.* 98, 272 (1976); b) R. W. Freerksen, W. E. Pabst, M. L. Raggio, S. A. Sherman, R. R. Wroble & D. S. Watt, *ibid.* 99, 1536 (1977).
- [9] R. van Moorselaar, S. T. Halkes, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 88, 737 (1969).
- [10] L. Botta & J. Kalvoda, *Experientia* 28, 625 (1972).
- [11] J. Kalvoda, Ch. Krähenbühl & J. Grob, *J. med. Chemistry*, in Vorbereitung.
- [12] J. Kalvoda & G. Anner, *Helv.* 52, 2106 (1969).
- [13] C. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, *Helv.* 45, 1317 (1962).
- [14] J. Kalvoda, J. Schmidlin, G. Anner & A. Wettstein, *Experientia* 18, 398 (1962).
- [15] G. V. Baddeley, H. Carpio & J. A. Edwards, *J. org. Chemistry* 31, 1026 (1965).
- [16] N. V. Organon, NE Patent 6510019 (Priorität: 3.8.65; Publ.: 6.2.67).
- [17] J. Schmidlin & A. Wettstein, *Helv.* 45, 331 (1962).
- [18] P. Bischof et al., in Vorbereitung.