

BICYCLO[3.4.0]NON-1-EN-DERIVATE. SYNTHESE VON DES-A-PREGN-9-EN-3,20-DION

E.-J. BRUNKE, H. BIELSTEIN, R. KUTSCHAN,
 G. REHME, H.-J. SCHUETZ und H. WOLF^a

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Schleinitzstraße, D 3300 Braunschweig
 und Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Mascheroder Weg, D 3300 Braunschweig-Stöckheim,
 Deutschland

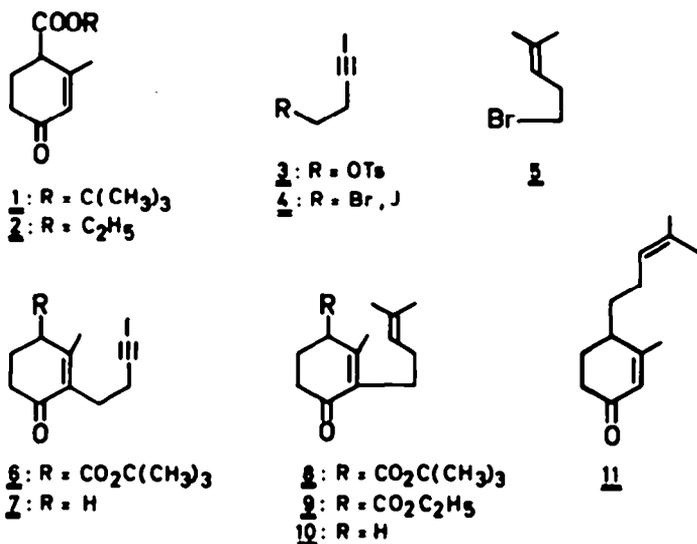
(Received in Germany 31 July 1978)

Zusammenfassung—In Hinblick auf Steroidsynthesen der Pregnan-Reihe wurde die Cyclisierbarkeit der aus Hagemannester (2 bzw. 1) über die Cyclohexenon-Derivate 7 und 10 leicht zugänglichen Allylkohole 12, 17 und 22 untersucht. 12 und 22 ergeben bei säurekatalysierter Cyclisierung stereoselektiv die 6,7-*cis*-Tetrahydroindan-Derivate 16a bzw. 23, wobei die Ringchlussreaktion bei 22 auch weitgehend regioselektiv erfolgt. 17 kann selektiv zur 6,7-*cis* (18a) oder 6,7-*trans*-Verbindung (18b) cyclisiert werden. Aus 23 wurde durch Allyloxidation, Hydrierung und Aldolkondensation Des-A-pregn-9-en-3,20-dion (20a) erhalten.

Abstract—Cyclization of the allylic alcohols 12, 17 and 22 easily obtainable from Hagemann's ester (2 or 1) via the cyclohexenone derivatives 7 and 10 was investigated with regard to steroid syntheses of the pregnane series. The 6,7-*cis*-tetrahydroindane derivatives 16a and 23 are formed stereoselectively by acid catalyzed cyclization of 12 or 22; ring closure of 22 occurs largely regioselectively. Cyclization of 17 yields selectively the 6,7-*cis* (18a) or 6,7-*trans* compound (18b). Des-A-pregn-9-en-3,20-dion (20a) was obtained by allylic oxidation of 23, subsequent hydrogenation and aldol condensation.

Tetrahydroindan-Derivate haben als Ring-CD-Bausteine für Synthesen von Steroiden der Androstan-Reihe vielfache Verwendung gefunden.^{1,2} Ausgehend von Cyclopentan-1,3-dion-Derivaten wird hierbei ausnahmslos die Synthesesequenz D→CD durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über erste Untersuchungen über ein Konzept mit inversem Aufbau geeignet substituierter CD-Ringsysteme (C→CD) für Synthesen von Des-A-Steroiden der Pregnan-Reihe. Aus Hagemannester als präformiertem Ring C werden trisubstituierte Cyclohexenol-Derivate dargestellt, deren Cyclisierung C-7-substituierte Tetrahydroindan-Derivate (16, 18, 23) ergibt. Aus 23 wurde racem. Des-A-Pregn-9-en-5,20-dion (20a) dargestellt, das von Uskokovic³ in optisch-aktiver Form durch Abbau von 11 α -Hydroxyprogesteron erhalten wurde.

Bei der basenkatalysierten Alkylierung von Hagemann-Ester (2) werden neben α -substituierten Verbindungen zumeist auch γ -alkylierte Produkte erhalten. Das Produktverhältnis ist wesentlich vom Base/Lösungsmittel-System,^{4,5} der Alkylkomponente^{4,6} und von sterischen Faktoren⁷ abhängig. Für die Darstellung des Pentinylcyclohexenons 7 hat sich nach unserer Erfahrung die Alkylierung des *tert*-Butylesters 1 mit dem Tosylat 3 in Toluol/Natriumhydrid als am zweckmäßigsten erwiesen; unter diesen Bedingungen tritt die beim Ethylester 2 zu etwa 10–15% erfolgende γ -Alkylierung nicht ein. Esterverseifung von 6 und Decarboxylierung lieferten 7 mit einer Gesamtausbeute von 60%. Versuche, anstelle von 3 die entsprechenden Pentinylhalogenide 4⁶ zu verwenden, waren erfolglos, da bei β -Halogenacetylenen die Eliminierung als Konkurrenzreaktion bevorzugt ist.⁹ Bei



Formelschema 1

saurer Esterverseifung des aus 1 und dem Isobexenylbromid 5 erhaltenen 8 erfolgte partielle Doppelbindungs-isomerisierung in der Seitenkette. Das Dien 10 wurde daher durch alkalische Verseifung des durch Alkylierung von 2 in Ethanol/Natriummethylat erhaltenen 9 dargestellt. Da unter diesen Bedingungen auch das γ -Alkylierungsprodukt 11 ($\delta = 5.70$ ppm für 2-H) gebildet wird, beträgt die Gesamtausbeute an 10 nur etwa 50%. Aus den Cyclohexenon-Derivaten 7 und 10 wurden durch Umsetzung mit Methylithium die *tert.* Allylkohole 12 und 17 als Cyclisierungsprodukte erhalten.

7-Epimere Bicyclo[4.3.0]non - 1 - en-Derivate (16a,b-19a,b)

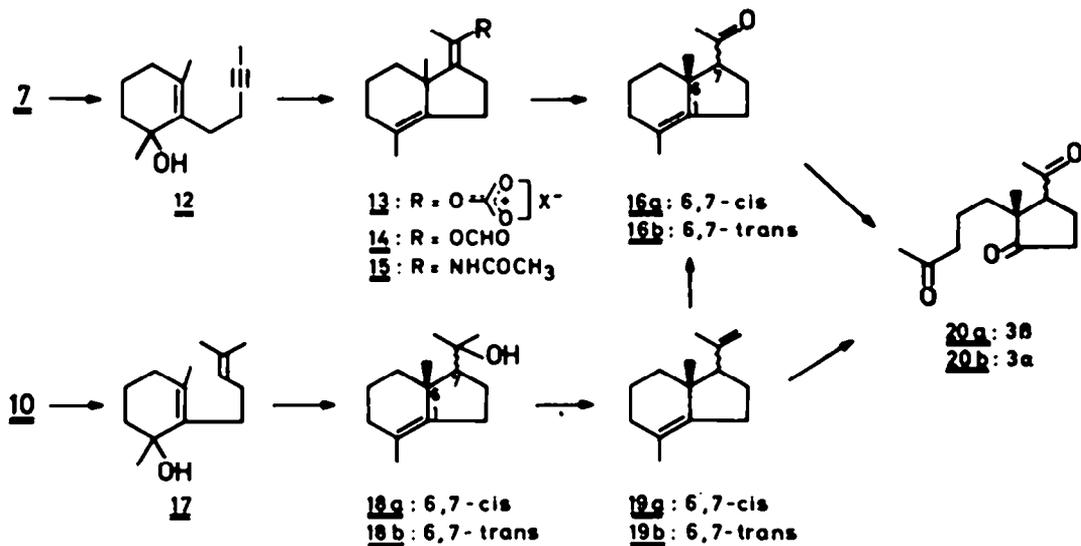
Von den bekannten Cyclisierungsbedingungen für Edukte wie 12, die über eine C=C-Bindung als internes Nucleophil in geeigneter Position zu einem durch Säurekatalyse sich bildenden symmetrischen di-*tert.* Alkylation verfügen, hat sich Trifluoressigsäure in Methylchlorid unter Zusatz von Ethylencarbonat¹⁰ als externes Nucleophil als optimal erwiesen; hierbei wird über das exocyclische Vinylkation^{10,11} und den instabilen Komplex 13¹⁰ das 6,7-*cis*-Tetrahydroindan-Derivat 16a (86%) erhalten. Das Alternativprodukt der Cyclisierung, ein über das endocyclische Vinylkation^{10,11} zu formulierendes Octalin-Derivat, konnte nicht nachgewiesen werden. Alkalische Äquilibrierung von 16a lieferte das Epimerengemisch 16a/16b im Verhältnis 4:1, aus dem 16b isoliert wurde. Dem thermodynamisch stabileren 16a wird in Analogie zu verschiedenen 17-epimeren 20-Ketopregnanen^{12,13} 6,7-*cis*-Konfiguration zugeordnet; hierfür spricht auch die Hochfeldverschiebung der angulären Methylgruppe um $\Delta\delta = 0.30$ ppm¹⁴ gegenüber 16b.

12 kann auch mit Ameisensäure in n-Hexan oder Trifluoressigsäure in Acetonitril zum Enolformiat 14 (93%)¹⁵ bzw. Enamid 15 (73%)¹⁵ cyclisiert werden, deren E-Konfiguration¹⁶ sich NMR-spektroskopisch aus der Signallage der Methylgruppe an der exocyclischen Doppelbindung bei 1.97 (14) bzw. 2.00 ppm (15) ergibt; bei den entsprechenden Z-Isomeren wäre eine Hochfeldverschiebung um etwa 0.15 ppm zu erwarten.¹⁷ Alkalische Verseifung von 14 bzw. saure Verseifung von

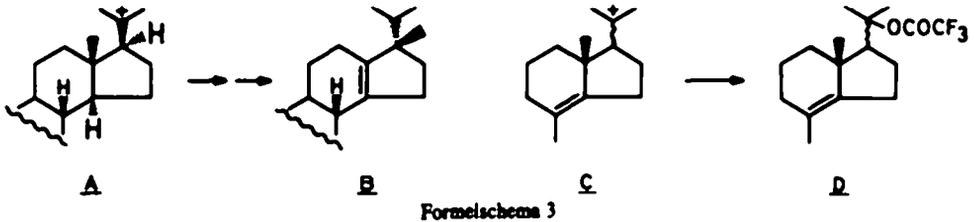
15, lieferten das 6,7-*cis*-Keton 16a, nach GC zu 2% bzw. 5% das Epimere 16b enthaltend.¹⁵

In Hinblick auf die Totalsynthese von 20-Methylpregnan-Derivaten¹⁸ wurde die Cyclisierbarkeit des Allylkohols 17 untersucht. Im Rahmen von Steroidsynthesen durch biomimetische Polyencyclisierungen sind bisher stereoselektive Fünfringbildungen nur durch Beteiligung von Acetylenbindungen bewirkt worden.¹⁹ Edukte mit terminaler Isopropyliden-Gruppierung neigen zwar ebenfalls zur Fünfringbildung, unterliegen aber auch unter den für 17 zu diskutierenden Reaktionsbedingungen Gerüstumlagerungen.²⁰ So wird das bei Polyencyclisierung gebildete Carbeniumion A nicht durch ein externes Nucleophil abgefangen, sondern es kommt die Konkurrenzreaktion der 17 \rightarrow 20-Hydridverschiebung mit nachfolgender 13 $\beta \rightarrow$ 17 β -Methylwanderung (Kägi-Miescher Umlagerung) und Abstraktion des 14 α -Protons unter Bildung des tetracyclischen Δ^{13} -Olefins B zum Zuge.²⁰

Bei dem aus 17 durch säurekatalysierte Cyclisierung gebildeten Carbeniumion C erfolgt bei tiefer Temperatur wegen Fehlens eines zur angulären Methylgruppe *trans*-koplanar angeordneten Wasserstoffs keine Gerüstumlagerung, sondern C reagiert mit dem externen Nucleophil unter Bildung der Ester (D). Die Cyclisierung von 17 mit Trifluoressigsäure/Methylchlorid lässt sich in Abhängigkeit von Temperatur und Reaktionszeit weitgehend stereoselektiv durchführen. Unter kinetisch-kontrollierten Reaktionsbedingungen (1 h bei -75°) und Neutralisieren vor dem Erwärmen (Verfahren A) wurde nach Esterverseifung eine Rohausbeute von 96% 18a/18b, im Verhältnis 5:95, erhalten. Das Produktverhältnis wurde nach Dehydratisierung zu 19a,b gaschromatographisch bestimmt. Der mit hoher Stereoselektivität gebildete 6,7-*trans*-Tetrahydroindanalkohol 18b wurde durch Kristallisation isoliert. Wird die Reaktionslösung 48 h bei -15° gehalten (Verfahren B), so wird das thermodynamisch-stabilere 6,7-*cis*-Isomere 18a als Hauptprodukt gebildet. Das Stereoisomerenverhältnis 18a/18b (75%) beträgt hier 9:1. Erst bei weiterer Temperatursteigerung sinkt die Ausbeute an 18a,b drastisch unter Bildung eines Gemisches bicyclischer Diene. Dehydratisierung von 18a wie 18b mit Phosphoroxich-



Formelschema 2



lorid/Pyridin²¹ lieferten jeweils die Isopropenyl-Derivate 19a bzw. 19b.

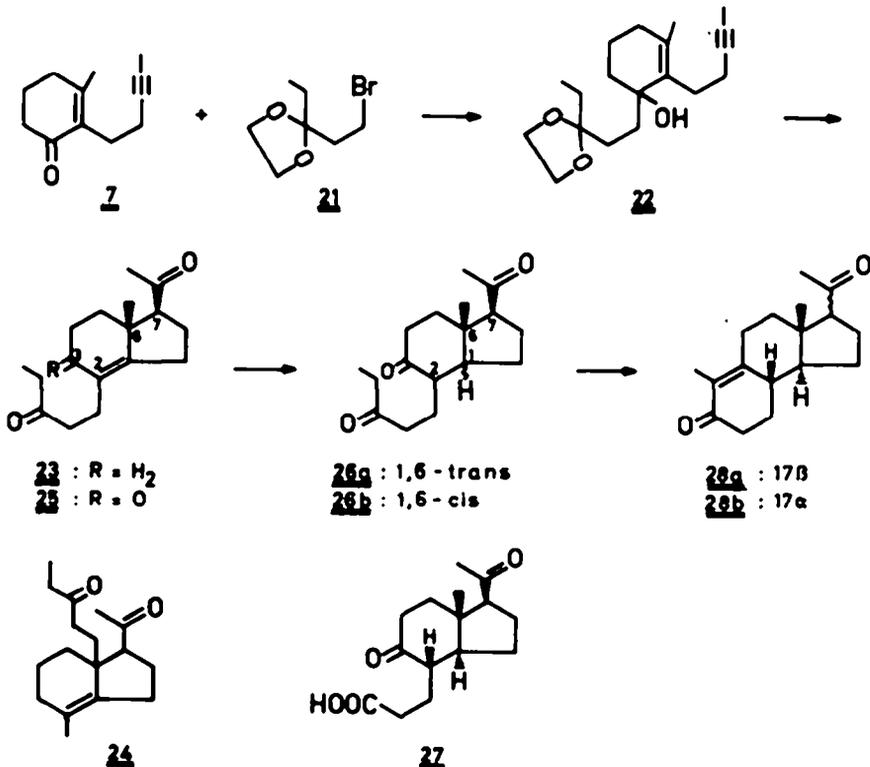
Zur Konfigurationskorrelation der aus 12 wie 17 durch Cyclisierung erhaltenen Bicyclen wurde mit 19b eine selektive Ozonolyse (-78° , Methanol/Methylenchlorid, Tris(diethylamino)phosphin) zu 16b (42%) durchgeführt.²² Die Δ^1 -Tetrahydroindanstruktur wurde durch vollständige Ozonolyse von 16a,b und 19a,b zu den Triketonen 20a,b²³ bewiesen.²² NMR-spektroskopisch sind alle 6,7-*trans*-Isomeren durch Tieffeldverschiebung des angulären 6-Methylsignals und Hochfeldverschiebung der Methylsignale der C-7-Substituenten charakterisiert (exp. Teil).

Des-A-Pregn-9-en-3,20-dion (28a)

Des-A-Pregn-9-en-3,20-dion (28a) ist von Uskokovic³ durch Abbau von 11 α -Hydroxyprogesteron dargestellt und für eine aus wenigen Stufen bestehende Partialsynthese von 10 α - wie 9 β ,10 α -Progesteron verwendet worden. Für eine Totalsynthese des Des-A-steroids 28a eignet sich als Cyclisierungsprodukt der *tert.* Allylalkohol 22, der aus dem Pentinylcyclohexenon 7 und dem Ketal-

bromid 21²³ in einer einstufigen Grignard-analogen Reaktion nach Pearce²⁴ mit Lithium in Tetrahydrofuran erhalten wird. Bei Verwendung eines Überschusses an 21 liess sich ein fast vollständiger Umsatz von 7 erzielen. Die Struktur von 22 als 1,2-Additionsprodukt ergibt sich aus dem IR- und NMR-Spektrum (OH-Bande bei 3500 cm^{-1} , Signal bei $\delta = 1.67\text{ ppm}$ für 3-CH₃). Für die Cyclisierung wurde 22 als Rohprodukt eingesetzt. Sie lässt sich wie bei 12 mit Ameisensäure (unter Acetat-spaltung) durchführen. Verseifung des isolierten Enolformiats lieferte neben 24 das Diketon 23 (52%).²⁵ Bessere Ausbeuten werden auch hier bei Cyclisierung mit Trifluoressigsäure/Methylenchlorid bei 0° unter Zusatz von Ethylencarbonat erzielt. Bindungsschliessung am nichtsymmetrischen di-*tert.* Alkylation erfolgt bei stark unterschiedlicher Raumbeanspruchung der 1,3-Substituenten weitgehend regioselektiv, wie auch bei anderen, zu 22 analogen Edukten beobachtet wurde.²⁶ Das Diketon 23 wurde als Feststoff mit einer Ausbeute von 64%, bezogen auf eingesetztes 7, erhalten. Die Abtrennung des zu 5–10% gebildeten Alternativprodukts 24 (Signal bei $\delta = 1.58\text{ ppm}$ für 2-CH₃) konnte vollständig erst auf der Stufe des Triketons 25 erfolgen. Konstitution und 6,7-*cis*-Konfiguration des Hauptprodukts 23 ergeben sich im Vergleich zur Referenzverbindung 16a aus der Signallage der beiden Methylgruppen bei $\delta = 0.82$ für 6-CH₃ und 2.15 ppm für CH₃-CO-.

²¹NMR: 20a: $\delta = 0.90$ (2-CH₃), 3.23 ppm (3-H); 20b: $\delta = 1.23$ (2-CH₃), 2.99 ppm (3-H). IR (Film): 1705 und 1740 cm^{-1} (20a/20b). MS: 224 (M⁺) 206 (-H₂O), 181 (-COCH₃), 166 (McLafferty-Umlagerung), 123 *m/e* (166-COCH₃) für 20a/20b.



Für die Synthese des tricyclischen Systems ist die Funktionalisierung der C-3-Position in 23 erforderlich. Allyloxidation von 23 sollte aus sterischen und stereo-elektronischen Gründen²⁷ bevorzugt am Sechsering erfolgen. Oxidationsversuche wurden zunächst mit dem isolierten CrO₃/Pyridin-Komplex²⁸ in Methylenechlorid bei Raumtemp. durchgeführt, ergaben aber bereits bei unvollständigem Umsatz des Edukts neben 25 auch das 3,9-Dioxydationsprodukt ($M^+ = 209$ m/e; NMR: Singulett bei $\delta = 1.17$ ppm für 6-CH₃; kein Resonanzsignal für $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CO}-\text{CH}-\text{C}(\text{OH})$, bei Allyloxidation in der Seitenkette). Wesentlich bessere Ergebnisse wurden mit einer standardisierten Lösung von *tert.* Butylchromat in Tetrachlorkohlenstoff²⁹ unter Zusatz von Eisessig/Acetanhydrid erzielt.^{30a} Kurzzeitige Oxidation (30–45 min) bei erhöhter Temperatur (70–80°) lieferte 25 in Ausbeuten von 25% bei etwa 50% Umsatz. Als optimal erwies sich die Durchführung der Reaktion bei 40–45° mit 7.5 Moläquiv. Oxidans während 5–6 h; hierbei wurden Ausbeuten von 65% an 25 erhalten. Für die Allyloxidation an C-3 ist ausser der IR-Bande bei 1665 cm⁻¹ die Tieffeldverschiebung des 6-CH₃-Signals um $\Delta\delta = 0.25$ ppm charakteristisch (beim 3,9-Dioxydationsprodukt um $\Delta\delta = 0.36$ ppm). Das Allyloxidationsprodukt 25 ist konfiguratv einheitlich. Epimerisierung an C-7 ist nicht eingetreten.

7 β -Substituierte Δ^1 -Tetrahydroindan-3-on-Derivate ergeben bei katalytischer Hydrierung in Abhängigkeit von der Raumbeanspruchung des C-2-Substituenten *trans*-konfigurierte bicyclische Produkte in Ausbeuten von 50–75%^{31,32}. Die katalytische Hydrierung von 25 mit Palladiumkohle in Ethanol lieferte nach Aufnahme eines Moläquivalents Wasserstoff ein Produktgemisch, aus dem 26a (54%) und 26b (10%) isoliert wurden. Das *trans*-Hydrindan-Derivat 26a ist 6,7-*cis*-konfiguriert, da hieraus durch Aldolkondensation das Des-A-Steroid 28a erhalten wurde. Die Chemischen Verschiebungen von $\delta = 0.96$ für 6-CH₃ und 2.15 für CH₃CO entsprechen denen der durch Synthese^{33a} wie durch mikrobiellen Abbau von Progesteron und Pregn-5-en-3 β ,20 β -diol-20-acetat³³ erhaltenen Hydrindanylpropionalsäure 27 bekannter Konfiguration. In 26a sollte der C-2-Substituent daher äquatorial konfiguriert sein. Bei dem Hydrierungsnebenprodukt 26b kann es sich nicht um das 6,7-Epimere von 26a handeln, da hierfür eine beträchtliche Tieffeldverschiebung der angulären Methylgruppe zu erwarten wäre.³⁴ Das Singulett bei $\delta = 0.82$ für 6-CH₃ spricht für ein *cis*-Hydrindan-Derivat.³⁵

Aus dem Triketon 26a wurde durch Aldolkondensation mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol (\pm)-Des-A-Pregn-9-en-3,20-dion (28a) vom Schmp. 86° (Ethanol) erhalten. Unter den sauren Reaktionsbedingungen der Cyclisierung tritt in der Synthesesequenz erstmals Äquilibrierung der Acetylgruppe ein; die chromatographische Aufarbeitung lieferte als Nebenprodukt das 17 α -Epimere 28b. Bezogen auf das Tetrahydroindanon-Derivat 25 wird eine bessere Ausbeute (44%) an Des-A-Steroid 28a erhalten, wenn die Cyclisierung nicht mit dem isolierten 26a sondern mit dem Hydrierungsprodukt durchgeführt wird, da offenbar erst unter den Bedingungen der sauren Aldolkondensation vollständige Isomerisierung an C-2 in der *trans*-Hydrindan-Verbin-

dung eintritt. 28a entspricht nach NMR-Spektrum dem von Uskokovic³ durch Abbau von 11 α -Hydroxyprogesteron erhaltenen Des-A-Pregn-9-en-3,20-dion. Konstitution und Konfiguration des Syntheseprodukts 28a wurden ausserdem durch eine Kristallstrukturanalyse (direkte Methode, $R = 0.058$ für 1226 unabhängige Reflexe) bestätigt.³⁴ Für das 17 α -Epimere 28b ist die Tieffeldverschiebung des Resonanzsignals der 18-Methylgruppe um $\Delta\delta = 0.28$ ppm signifikant. Es liefert bei alkalischer Äquilibrierung die Epimeren 28a/28b im Verhältnis 4:1.

Die massenspektrometrischen Fragmentierungen lassen erkennen, dass bei den Des-A-Steroiden 28a,b die Fragmentierung des Fünfringes³⁵ im Vordergrund steht, mit der bei den Isomeren 26a,b der Abbau der Seitenkette am C-2 konkurriert; bei den Tetrahydroindan-Derivaten 23 und 25 spielt die Fragmentierung des Fünfringes erwartungsgemäss eine untergeordnete Rolle.

EXPERIMENTELLES

Präparative Schichtchromatographie (präp. SC): Kieselgel PF₂₅₄ der Fa. Merck (20 × 100 cm-Platte, 1 mm, nach Lufttrocknung 4 h bei 140° aktiviert); Bezeichnung der Zonen nach zunehmender Polarität.—Übliches Aufarbeiten: Neutralwaschen der organischen Phase mit 10-proz. HCl bzw. gesätt. NaHCO₃-Lösung, Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ bzw. gesätt. NaCl-Lösung und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak.—Selektive Ozonolyse: Titrimetrische Bestimmung des Ozongehaltes nach Einstellung eines stöchiometrischen Zustandes durch Einleiten des ozonierten Sauerstoffstroms in 100 ml 5-proz. KI-Lösung/5 min; 0.1 N Natriumthiosulfat-Lösung; Stärke.—Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kofler-Heizblock-Mikroskop.—NMR-Spektren: Bruker-HPX-90-Spektrometer, CDCl₃, TMS als interner Standard (wenn nicht anders angegeben).—IR-Spektren: Perkin-Elmer 521.—Massenspektren (MS): MS 9 (AEI, Manchester) bei 70 eV; keine Hochauflösungsdaten; soweit Fragmentierungen postuliert werden, entsprechen sie bekannten Prozessen, die mit Konstitution der untersuchten Verbindungen vereinbar sind.—Gaschromatogramme (GC): Perkin-Elmer F 20 FE; Trägergas: Stickstoff (24 ml/min); Trennsäule: 2 m Stahlrohr 1/8 in., gefüllt mit Silikonummi OV 17; Injektortemp. 250°, Säulentemp. 200°, Detektortemp. 230°. Angaben werden jeweils Netto-Retentionszeiten (t_R), wobei als Totzeit vereinfachend die Bruttoretentionszeit von Methan ermittelt wurde.—Elementaranalyse: Mikroanalytisches Laboratorium I. Bestz (Kronach).

4-*tert.* Butyrylcarbonyl-3-methyl-2-(*pent*-3-*inyl*)-cyclohex-2-en-1-on (6). In 2.41 abs. Toluol wurden 22.5 g Natriumhydrid (80% in Paraffinöl) suspendiert und unter Stickstoff und kräftigem Röhren 157 g (8.75 mol) 1' innerhalb von 1 h zugetröpfelt. Anschliessend wurde 6 h unter Röhren am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde die tiefrote Reaktionslösung mit 178 g (8.75 mol) 3' versetzt und unter Feuchtigkeitsschluss und ständigem Röhren weitere 60 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit ca. 5 ml Eisessig versetzt, auf Eiswasser gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mehrfach mit Ether extrahiert. Aufarbeiten der organischen Phasen lieferte 205 g Rohprodukt, aus dem durch präp. SC (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) einer analytischen Probe 6 isoliert wurde. NMR: $\delta = 1.46$ (s, -C(CH₃)₃), 1.74 (t, J = 2.5 Hz; CH₂-5), 2.03 ("s", 3-CH₃), 3.22 ("t", J = 5 Hz, 4-H). IR (Film): 1733 (C=O, Ester), 1665 und 1630 cm⁻¹ (α,β -unges. Keton). MS: m/e (%) = 276 für C₁₇H₂₄O₂ (14, M⁺), 220 (27), 175 (35), 57 (100).

3-Methyl-2-(*pent*-3-*inyl*)-cyclohex-2-en-1-on (7). Die Lösung von 204 g 6 (Rohprodukt) und 8 g *p*-Toluolsulfonsäure in 1.21 abs. Toluol wurde unter Stickstoff und Röhren am Rückfluss gekocht (ca. 15 h), bis nach Aufhören der Gasentwicklung bei NMR-spektroskopischer Probenkontrolle das Vorhandensein von *tert.*-Butylester nicht mehr nachweisbar war. In dem nach Aufarbeiten der Reaktionslösung erhaltenen Rohprodukt konnte bei schichtchromatographischer Trennung

³¹*Pent*-3-*in*-1-ol wurde nach M.F. Ansell³ oder nach L. Brandson³² dargestellt und zu 3 (NMR: $\delta = 1.70$, t, m-CH₂-5; 2.45, s, CH₃, arom.; 4.05, t, CH₂-1; 7.34 und 7.82 ppm, 2d, H, arom.) tosyliert.^{33a}

(Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) einer analytischen Probe γ -Alkylierungsprodukt nicht nachgewiesen werden. Das Rohprodukt wurde zunächst über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne i. Vak. fraktioniert. Die bei $K_{p,2}$ 95–99° übergehende Hauptfraktion wurde durch erneute Destillation über eine 150-cm-Drehbandkolonne ($K_{p,1}$ 126–128°) weiter gereinigt. Es wurden 78 g 7 (60%, bezogen auf 1) als farblose, GC-einheitliche Flüssigkeit erhalten. NMR: $\delta = 1.75$ (t, J = 2.5 Hz; $\text{CH}_2\text{-}5'$), 2.02 ppm (s^* , 3- CH_3). IR (Film): 1630 und 1665 cm^{-1} (α,β -unges. Keton). MS: m/e (%) = 176 (100, M^+), 161 (56), 148 (8), 123 (30), 67 (40). $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ (176.3) Ber.: C, 81.77; H, 9.15; Gef.: C, 81.60; H, 9.05.

4-*Ethoxycarbonyl-3-methyl-2-(4-methyl-pent-3-enyl)-cyclohex-2-en-1-on* (9). Die aus 27.6 g (1.2 mol) Natrium und 1.21 abs. Ethanol bereitete Natriumethylatlösung wurde mit 218 g (1.2 mol) 2' versetzt (Dunkelrotfärbung) und 30 min. bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Nach Zutropfen einer Lösung von 196 g (1.2 mol) 5' in 150 ml abs. Ethanol wurde 5 h bei Siedetemp. gerührt. Der Reaktionslösung wurde eine 10-ml-Probe entnommen, aus der nach Aufarbeiten und präp. Schichtchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1) 9 als hellgelbes Öl isoliert wurde. NMR: $\delta = 1.28$ (t, J = 7 Hz; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.59 (s^* , $\text{CH}_2\text{-}5'$, trans), 1.67 (s^* , 4- CH_3 , cis), 2.00 (s^* , $\text{CH}_2\text{-}3$), 3.29 (t, J = 5 Hz, 4-H), 4.20 (q, J = 7 Hz; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 5.15 (m^* , olef. 3-H). IR (Film): 1735 (C=O, Ester), 1675 und 1630 cm^{-1} (α,β -unges. Keton).

3-*Methyl-2-(4-methyl-pent-3-enyl)-cyclohex-2-en-1-on* (10). Die Reaktionslösung (9 als Hauptprodukt) wurde mit 60 g KOH versetzt und 8 h unter Stickstoff bei Siedetemp. gerührt. Nach Abdestillieren des Ethanols i. Vak. wurde der Rückstand mit 0.4 l Wasser versetzt, mit Schwefelsäure (20%) neutralisiert und mehrfach mit Ether extrahiert. Das nach Aufarbeiten der organischen Phasen als dunkelbraunes Öl erhaltene Rohprodukt wurde zunächst über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne fraktioniert und lieferte als Hauptfraktion bei $K_{p,1}$ 95–98° 154 g 10 + 11, nach GC im Verhältnis 9:1. Durch Säulechromatographie an 1.3 kg Al_2O_3 (II) (Säulendurchmesser: 6 cm) wurde aus der Elution mit 2.1 l $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Petrolether}$ (2:1) 115 g 10 (50% bezogen auf 2) als blassgelbes, GC-einheitliches Öl erhalten. NMR: $\delta = 1.58$ (s^* , $\text{CH}_2\text{-}5'$, trans), 1.67 (s^* , 4- CH_3 , cis), 1.93 (s^* , 3- CH_3), 5.13 (m, 3'-H). IR (Film): 1665 und 1630 cm^{-1} (α,β -unges. Keton). MS: m/e (%) = 192 (100, M^+), 177 (18), 164 (24, RDA), 136 (30), 124 (77), 110 (25), 96 (80). $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ (192.3) Ber.: C, 81.20; H, 10.48; Gef.: C, 81.12; H, 10.39.

1,3-Dimethyl-2-(pent-3-enyl)-cyclohex-2-en-1-ol (12). Zu einer aus 1.6 g (0.22 mol) Lithium und 16.3 g (0.115 mol) Methyljodid in 60 ml abs. Ether erhaltenen Methylithium-Lösung wurden bei 0° 7 g (0.04 mol) 7 in 30 ml abs. Ether innerhalb von 30 min. getropft. Nach 3 h Röhren unter Stickstoff bei Raumtemp. wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen. Nach Extraktion mit Ether und Aufarbeiten verblieben 7.5 g (99%) 12 als farbloses Öl. NMR: 1.28 (s, 1- CH_3), 1.66 (s, 3- CH_3), 1.78 (t, J = 2.5 Hz; 4'- CH_3). IR (Film): 3330 cm^{-1} (O-H).

cis-7-Acetyl-2,6-dimethyl-bicyclo[4.3.0]non-1-en (16a). Zur Lösung von 1.0 g (5.2 mmol) 12 und 10 g Ethylencarbonat in 60 ml abs. Methylencchlorid wurden nach Abkühlen auf 0° innerhalb 1 h unter Stickstoff und Röhren 4.5 ml (60 mmol) Trifluoressigsäure getropft. Nach 4 h Röhren bei 0° erfolgte Zugabe einer Lösung von 13.8 g Kaliumcarbonat in 45 ml wässrigem Methanol (1:2, V/V). Es wurde weitere 12 h gerührt, danach aufgearbeitet. Präp. SC (Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1) lieferte 0.86 g (86%) 16a als farbloses Öl, das nach GC < 2% des Epimeren 16b enthielt. NMR: $\delta = 0.80$ (s, 6- CH_3), 1.54 (s, 2- CH_3), 2.14 (s, $-\text{CO}-\text{CH}_3$). IR (Film): 1710 cm^{-1} (C=O). GC: $t_r = 3.12$ min. MS: m/e (%) = 192 (53, M^+), 177 (26), 149 (66), 43 (100). $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ (192.3) Ber.: C, 81.20; H, 10.48. Gef.: C, 81.07; H, 10.12. Semicarbazon: Schmp. 190.5–191.5°. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (249.3) Ber.: C, 67.46; H, 9.27; N, 16.88. Gef.: C, 67.44; H, 9.11; N, 16.90.

1-Brom-4-methyl-pent-3-en (5) (NMR: $\delta = 1.65$ und 1.72, s^ , $\text{CH}_2\text{-}5'$, 4- CH_3 ; 3.31, t, J = 7 Hz, $\text{CH}_2\text{-}1$; 5.13, m, 3-H) wurde aus α -Acetyl- γ -butyrolacton über Methyl-cyclopropylketon,²⁷ Grignard-Reaktion zum Dimethylcyclopropylcarbinol und dessen Cyclopropanringöffnung mit HBr^{28} dargestellt.

Äquilibriumierung von 16a. 2.2 g 16a wurden in 60 ml 20-proz. ethanolischer KOH gelöst und 3 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Abdestillieren des Ethanols i. Vak., Aufnehmen des Rückstandes in ca. 100 ml Wasser, Ether-Extraktion und Aufarbeiten ergaben 2.2 g 16a + 16b, nach GC im Verhältnis 4:1. Präp. SC (Hexan/Ethylacetat, 98:2, 6x) lieferte aus der oberen Zone 1.60 g 16a und aus der unteren Zone 410 mg 16b.

trans-7-Acetyl-2,6-dimethyl-bicyclo[4.3.0]non-1-en (16b). Farbloses Öl. NMR: $\delta = 1.09$ (s, 6- CH_3), 1.58 (s^* , 2- CH_3), 2.02 (s, $\text{CO}-\text{CH}_3$). IR (Film): 1710 cm^{-1} (C=O). GC: $t_r = 2.4$ min. MS: m/e (%) = 192 für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ (100, M^+), 177 (48), 149 (75), 135 (52), 122 (49), 43 (83). Semicarbazon: Schmp. 156–157°. $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ (249.3) Ber.: C, 67.46; H, 9.27; N, 16.86. Gef.: C, 67.38; H, 9.16; N, 16.97%.

1,3-Dimethyl-2-(4-methyl-pent-3-enyl)-cyclohex-2-en-1-ol (17). Darstellung aus 10 nach der für 12 gegebenen Vorschrift ergab 94% 17. Kristallisieren des zähen gelben Öls aus wenig Ethanol unterhalb 0° lieferte farblose, quaderförmige Kristalle vom Schmp. 40–41°. NMR (CCl_4): $\delta = 1.24$ (s, 1- CH_3), 1.66 (s, br., 4'- CH_3 und $\text{CH}_2\text{-}5'$), 5.13 (m, 3'-H). IR (Film): 3260 cm^{-1} (O-H). MS: m/e (%) = 208 für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$ (4, M^+), 190 (38), 175 (8), 147 (86), 121 (100).

Cyclisierung von 17. Verfahren A. Zur Lösung von 21 g (0.1 mol) 17 in 500 ml abs. Methylencchlorid wurden unter Röhren bei -75° 10 ml (0.13 mol) Trifluoressigsäure in 50 ml abs. Methylencchlorid innerhalb von 10 min. getropft. Die intensiv rotviolett gefärbte Reaktionslösung mit suspendierter, feinkristalliner Trifluoressigsäure wurde 1 h bei -75° gerührt, danach mit 100 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt (Ausfrieren der wässrigen Phase und Farbwechsel nach hellgelb). Man liess auf Raumtemp. erwärmen. Zur Aufarbeitung wurde die wässrige Phase zunächst mit Methylencchlorid extrahiert und die organischen Phasen i. Vak. eingedampft. Das erhaltene hellgelbe Öl, das neben 18a,b die Trifluoressigsäure (IR: 1780 cm^{-1}) enthielt, wurde zur vollständigen Verseifung in 500 ml l-proz. methanolischer Natronlauge aufgenommen und 1 h bei 50° gerührt. Abdestillieren des Methanols i. Vak., Aufnehmen in 0.3 l Wasser, Sättigen mit NaCl, Extraktion mit Ether und Aufarbeiten ergaben 20.1 g (96%) 18a/18b im Verhältnis 5:95 (GC-Analyse) als hellgelbes, erstarrendes Öl; 18b wurde durch Kristallisieren aus Petrolether isoliert.

trans-7-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,6-dimethyl-bicyclo[4.3.0]non-1-en (18b). Schmp. 52–54° (Nadeln). NMR: $\delta = 1.09$ (s, 6- CH_3), 1.17 (s, 1'- CH_3 und $\text{CH}_2\text{-}2'$), 1.54 (s^* , 2- CH_3). IR (CCl_4): 3320 cm^{-1} (O-H). MS: m/e (%) = 208 für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$ (9, M^+), 193 (7), 190 (22), 175 (13), 162 (9), 147 (100), 135 (98).

Verfahren B. Zur Lösung von 21 g (0.1 mol) 17 in 500 ml abs. Methylencchlorid wurden bei -15° unter Röhren 10 ml Trifluoressigsäure in 50 ml abs. Methylencchlorid innerhalb von 10 min. getropft. Die schwach rötlich verfärbte Reaktionslösung wurde 48 h bei -15° gerührt. Nach Zugabe von 100 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung (Entfärbung) liess man auf Raumtemp. erwärmen und arbeitete wie bei A auf. Es wurden 20 g Rohprodukt erhalten, das 75% 18a/18b im Verhältnis 9:1 (GC-Analyse) enthielt. Präp. SC (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1, 2x) ergab aus jeweils 1.4 g Rohprodukt etwa 900 mg 18a als farbloses Öl.

cis-7-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-2,6-dimethyl-bicyclo[4.3.0]non-1-en (18a). NMR: $\delta = 1.03$ (s, 6- CH_3), 1.25 und 1.33 (2s, 1'- CH_3 und $\text{CH}_2\text{-}2'$), 1.54 (s^* , 2- CH_3). IR (Film): 3340 cm^{-1} (O-H). MS: m/e (%) = 208 für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$ (17, M^+), 193 (6), 190 (26), 175 (61), 162 (29), 147 (100), 135 (98).

trans-7-Isopropenyl-2,6-dimethyl-bicyclo[4.3.0]non-1-en (19). Die Lösung von 15 g 18b in 90 ml dest. Pyridin wurde bei -15° unter Röhren mit 15 ml POCl_3 versetzt. Man rührte 30 min. bei -15°, danach 1 h bei Raumtemp. und goss die Reaktionslösung vorsichtig auf ca. 300 g Eis. Sättigen mit Kochsalz, Petrolether-Extraktion und Aufarbeiten ergaben 13.5 g Rohprodukt als braunes Öl, das einer Säulechromatographie an 100 g Al_2O_3 (II) (Säulendurchmesser: 4 cm) unterzogen wurde. Elution mit ca. 700 ml Petrolether lieferte 11.2 g (81%) 19b als farbloses Öl. NMR: $\delta = 1.01$ (s, 6- CH_3), 1.51 und 1.53 (s^* , 2- CH_3 und 1'- CH_3), 4.55 und 4.59 (2m, = CH_2). IR (Film): 3085, 1640 cm^{-1} (=C=C $_2$). GC: $t_r = 1.41$ min. MS: m/e (%) = 190 für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}$ (39, M^+), 175 (32), 162 (76), 147 (100).

cis-7-Isopropenyl-2,6-dimethyl-bicyclo[4.3.0]non-1-en (19a). Entsprechend obigen Vorschrift wurden 900 mg 18a dehydriert und ergaben nach Filtration über 30 g SiO_2 (100 ml Petroether) 630 mg (77%) 19a als farbloses Öl. NMR: δ = 0.81 (s, 6- CH_3), 1.57 ("s", 2- CH_2), 1.81 ("s", 1'- CH_2), 4.77 und 4.91 (2m, - CH_2). IR (Film): 3000, 1640 cm^{-1} (=CH₂). GC: t_r = 2.06 min. MS: *m/e* (%) = 190 für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}$ (42, M⁺), 175 (30), 162 (63), 147 (100).

1-(3,3-Ethylendioxypropyl)-3-methyl-2-(*pent*-3-*inyl*-cyclohex-2-en-1-yl)-ol (22). Zu 900 mg (130 mmol) feingewaschenen Lithiumstückchen in 50 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemp. unter Stickstoff und Röhren ein Gemisch aus 10 g (57 mmol) 7 und 12.6 g (68 mmol) Bromketal 21²³ in 150 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Nach einer Induktionsphase von etwa 10 min. wurde auf 10° gekühlt und die restliche Lösung während 5 h zugepumpt. Es wurde weitere 12 h bei Raumtemp. gerührt, danach nichtumgesetztes Lithium über Glaswolle abfiltriert. Die Reaktionslösung wurde portionsweise auf Eis gegeben, mit Ether extrahiert und aufgearbeitet. Es wurden 17 g (90%) Rohprodukt erhalten, das nach DC nur eine geringe Menge nichtumgesetztes 7 enthält. 1 g Rohprodukt wurde durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester = 4:1, 2x) gereinigt und lieferte 850 mg (83%) 22 als farbloses Öl. NMR: δ = 0.90 (t, J = 7 Hz, CH_2 - CH_2), 1.67 ("s", 3- CH_3), 1.80 (t, J = 2 Hz; CH_2 - C_m), 3.98 ppm (s, O- CH_2 - CH_2 -O). IR (Film): 3500 (OH), 1070 cm^{-1} (C-O). MS: *m/e* (%) = 306 für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (3, M⁺), 291 (4, - CH_3), 288 (4, - H_2O), 277 (6, α -Acetalspaltung), 259 (3), 177 (100, α -Spaltung tert. Alkohol), 101 (92, α -Acetalspaltung).

cis-7-Acetyl-6-methyl-2-(3-oxopentyl)-bicyclo[4.3.0]non-1-en (23). Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 6 g Rohprodukt 22 (ca. 20 mmol) und 36 g Ethylencarbonat in 150 ml abs. Methylenchlorid wurden unter Stickstoff und Röhren 12 ml Trifluoressigsäure während 2 h getropft. Man liess die rotbraune Reaktionslösung auf Raumtemp. erwärmen und rührte zur vollständigen Ketalsspaltung weitere 3 h. Danach wurde mit 330 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt, wobei Entfärbung eintrat, und weitere 12 h kräftig gerührt. Das nach Aufarbeiten erhaltene Rohprodukt zeigte im NMR-Spektrum zwei intensitätschwache Singulets bei δ = 1.58 (2- CH_2) und 2.19 ppm (CH_2CO), die dem alternativen Cyclisierungsprodukt 24 (ca. 5-10%) zugeordnet werden. Präp. SC (Cyclohexan/Essigester = 4:1, 2x; R_f = 0.65) lieferte insgesamt 3.35 g 23 (nach NMR eine geringe Menge 24 enthaltend) als schwachgelbes Feststoff vom Schmp. 30-33°. Ausbeute: 64%, bezogen auf eingesetztes 7. NMR: δ = 0.82 (s, 6- CH_3), 1.05 (t, J = 7 Hz, CH_2 - CH_2), 2.15 (s, CH_2 -CO), 2.39 (t, J = 7 Hz, CO- CH_2), 2.42 (g, J = 7 Hz, CH_2 -CO). IR (Film): 1705 cm^{-1} (C=O). MS: *m/e* (%) = 262 (25, M⁺), 244 (26, M⁺ - H_2O), 190 (19, M⁺ - $\text{C}_2\text{H}_5\text{COCH}_2$), 177 (22, M⁺ - $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO-C}_2\text{H}_5$), 147 (100, 190 - CH_2CO), 135 (23, 177 - CH_2 -CO), 133 (35, 177 - CH_2CO - H), 57 (77, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}^+$), 43 (61, CH_2CO^+). $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (262.4) Ber.: C, 77.86; H, 9.92. Gef.: C, 77.70; H, 9.89%.

cis-7-Acetyl-6-methyl-2-(3-oxopentyl)-bicyclo[4.3.0]non-1-en-3-on (25). Zu der auf 40° erwärmten Lösung von 2 g (7.6 mmol) Diketon 23 in 200 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff wurden 30 ml (55.5 mmol) einer nach Heuser und Wettstein²⁰ hergestellten Lösung von tert. Butylchromat/Tetrachlorkohlenstoff in 20 ml Eisessig und 6 ml Acetanhydrid getropft und die Reaktionslösung unter Stickstoff 6 h bei 40-45° gerührt. Nach Elakbildung wurde mit 200 ml einer 10-proz. wässrigen Oxalureilösung versetzt und zunächst unter Kühlung, danach unter Erwärmenlassen auf Raumtemp. kräftig gerührt. Abtrennen der organischen Phase, mehrfaches Ausschüteln der wässrigen mit Tetrachlorkohlenstoff und Aufarbeiten lieferten einen festen Rückstand, der durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester = 1:1, 2x) gereinigt wurde. Aus der polaren Zone wurden 1.37 g (65%) 25 erhalten, nach Kristallisieren aus Ethanol als Plättchen vom Schmp. 61-63°. NMR: δ = 1.02 (t, 7 Hz, CH_2 - CH_2), 1.06 (s, 6- CH_3), 2.19 ppm (s, CH_2 -CO). IR (Film): 1785 (C=O, gesättigt), 1655 cm^{-1} (C=O, α,β -ungesättigt). MS: *m/e* (%) = 276 (60, M⁺,

247 (20, M⁺ - C_2H_5), 219 (21, 247-CO), 205 (23, 247- CH_2 -CO-O), 191 (12, M⁺ - $\text{C}_2\text{H}_5\text{COC}_2\text{H}_5$), 177 (65, 219- CH_2 -CO-O), 161 (49, 205- CH_2CO - H), 149 (25, 191- CH_2 -CO-O), 147 (26, 191- CH_2CO - H), 57 (64, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}^+$), 43 (100, CH_2CO^+). $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (276.4) Ber.: C, 73.91; H, 8.70. Gef.: C, 73.91; H, 8.65%.

Hydrierung des Triketons 25. 300 mg vorhydrierte Palladium-Aktivkohle (10%) in 30 ml dest. Ethanol wurden mit 1.25 g 25 in 70 ml dest. Ethanol versetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemp. unter Normaldruck bis zur Aufnahme einer äquimolaren Menge Wasserstoff hydriert (ca. 1 h). Durch Filtration über neutrales Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe O) wurde vom Katalysator abgetrennt, mit etwas Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der ölige Rückstand (1.20 g) wurde durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester = 2:1) getrennt und zwei Zonen isoliert.

Die polare Hauptzone ergab *c*-7-Acetyl-*r*-6-methyl-*t*-2-(3-oxo-pentyl)-*trans*-bicyclo[4.3.0]nonan-3-on (26a) als farbloses Öl; Ausbeute: 685 mg (54%). NMR: δ = 0.96 (s, 6- CH_3), 1.04 (t, J = 7 Hz, CH_2 - CH_2), 2.15 ppm (s, CH_2 -CO). IR (Film): 1710 cm^{-1} (C=O, breite Bande). MS: *m/e* (%) = 278 (71, M⁺), 260 (9, M⁺ - H_2O), 208 (11, M⁺-70), 194 (10, M⁺ - C_2H_5 -COCH- CH_2 , Me-L), 193 (13, M⁺-185), 192 (5, M⁺ - $\text{C}_2\text{H}_5\text{COC}_2\text{H}_5$ - H), 190 (7, 208- H_2O), 175 (9, 193- H_2O), 151 (12, 194- CH_2CO), 149 (7, 192- CH_2CO), 136 (14, 194-58), 135 (10, 194-58, -H), 124 (18, 194-70), 109 (9, 194-85), 57 (44, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}^+$), 43 (100, CH_2CO^+).

Die unpolare Zone wurde nochmals durch präp. SC gereinigt und lieferte *c*-7-Acetyl-*r*-6-methyl-2-(3-oxopentyl)-*cis*-bicyclo[4.3.0]nonan-3-on (26b) als farbloses Öl; Ausbeute: 125 mg (10%). NMR: δ = 0.82 (s, 6- CH_3), 1.03 (t, J = 7 Hz, CH_2 - CH_2), 2.14 ppm (s, CH_2 -CO). IR (Film): 1705-1715 cm^{-1} (C=O). MS: *m/e* (%) = 278 (80, M⁺), 260 (15, M⁺ - H_2O), 208 (13), 194 (13), 193 (19), 192 (12), 190 (19), 175 (18), 151 (14), 149 (13), 136 (16), 135 (23), 124 (24), 109 (11), 57 (45), 43 (100).

Aldolkondensation des Triketons 26a. 600 mg 26a in 50 ml Benzol wurden mit 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure 5 h unter Rückfluss am Wasserabscheider gekocht. Nach Aufarbeiten wurde der Rückstand zunächst in Ether aufgenommen, die Lösung filtriert und eingedampft. Präp. SC (Cyclohexan/Essigester = 4:1, 2x) ergab zwei Zonen.

Die polare Hauptzone lieferte 330 mg (59%) (\pm)-Des-A-Pragn-9-en-5,20-dion (28a), nach Umkristallisieren aus Ethanol vom Schmp. 86°. NMR: δ = 0.79 (s, CH_2 -18), 1.80 ("s", CH_2 -19), 2.14 ppm (s, CH_2 -21). IR (KBr): 1740 (ges. C=O), 1690 und 1655 cm^{-1} (ungeo. C=O). MS: *m/e* (%) = 260 (100, M⁺), 242 (6, M⁺ - H_2O), 217 (25, M⁺ - CH_2CO), 190 (9, M⁺-70), 175 (42, M⁺-85), 43 (30, CH_2CO^+). $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (260.4) Ber.: C, 78.42; H, 9.29. Gef.: C, 78.45; H, 9.15%.

Aus der unpolaren Zone wurden 62 mg (11%) (\pm)-Des-A-17a-Pragn-9-en-5,20-dion (28b) als farbloses Öl isoliert. NMR: δ = 1.07 (s, CH_2 -18), 1.76 ("s", CH_2 -19), 2.13 ppm (s, CH_2 -21). IR (Film): 1710 (ges. C=O), 1670 und 1615 cm^{-1} (ungeo. C=O). MS: *m/e* (%) = 260 (93, M⁺), 242 (9, M⁺ - H_2O), 217 (26, M⁺ - CH_2CO), 190 (17, M⁺-70), 175 (82, M⁺-85), 43 (100, CH_2CO^+).

50 mg 28b wurden, wie für 16a beschrieben, in ethanotischer Kalilauge äquilibriert. Aufarbeiten lieferte ein Gemisch der 17-Epimere 28a/28b, nach NMR-Spektrum (Singulets bei δ = 0.79 und 1.09 ppm für CH_2 -19) im Verhältnis 4:1.

Aldolkondensation des aus 25 erhaltenen Hydrierungsrohprodukts. Das aus 1.10 g 25 erhaltene Hydrierungsrohprodukt (siehe oben) wurde in 100 ml Benzol mit 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure 5 h unter Rückfluss am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Aufarbeiten wurde der Rückstand in Ether aufgenommen, die Lösung filtriert und eingedampft. Präp. SC (Cyclohexan/Essigester = 5:1, 3x) lieferte aus der Hauptzone 465 mg (\pm)-Des-A-Pragn-9-en-5,20-dion 28a, nach ¹H-NMR-Spektrum identisch mit dem oben erhaltenen Produkt; Ausbeute 44%, bezogen auf eingesetztes 25.

Dankungen.—Wir danken für Förderung durch den Fonds der Chemischen Industrie und durch das Technologieprogramm des Bundesministeriums für Forschung und Technologie.—Die Arbeiten von E.-J.B., R.K. und G.R. wurden mit Hilfe von Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen gefördert.—Der

⁴Der Verlust von 58, 70 und 85 Masseneinheiten wird in Analogie zur Fragmentierung des Pflanzringes bei 7-Acetyl-6-methylhydriertes postuliert.

Stiftung Volkswagenwerk danken wir für die Leihgabe eines Kernresonanz-Spektrometers. Herrn Priv.-Dozent Dr. Sheldrick möchten wir für die Kristallstrukturanalyse und Herrn H. Steinert für Messung der Massenspektren danken.

LITERATUR

- ¹A. A. Akhrem und Yu. A. Titov, *Total Steroid Synthesis*. Plenum Press, New York (1970).
- ²R. T. Bückenstaff, A. C. Ghosh und G. C. Wolf, *Total Synthesis of Steroids*. Academic Press, New York (1974).
- ³M. Uskoković, J. Jacobelli, R. Philion und T. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4538 (1966); T. Williams, R. Philion, J. Jacobelli und M. Uskoković, *J. Org. Chem.* **33**, 509 (1968).
- ⁴D. Nasipuri, K. Mitra und S. Venkataraman, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1836 (1972).
- ⁵W. S. Johnson, M. J. Dawson und B. E. Ratcliffe, *J. Org. Chem.* **42**, 153 (1977).
- ⁶J. D. White und Wing Lam Sung, *Ibid.* **39**, 2323 (1974).
- ⁷A. L. Begbie und B. T. Golding, *J. Chem. Soc. Perkin I* 602 (1972).
- ⁸M. F. Ansell, J. C. Emmett und R. V. Coombe, *J. Chem. Soc. (C)*, 217 (1968).
- ⁹R. A. Raphael, *Acetylenic Compounds*, S. 60. Butterworth, London (1955).
- ¹⁰W. S. Johnson, *Angew. Chem.* **88**, 33 (1976); *Angew. Chem. Internat. Ed.* **15**, 9 (1976).
- ¹¹P. T. Lanebury, T. R. Demain, G. E. DuBois und V. R. Haddon, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 394 (1975).
- ¹²M. B. Rubin, *Steroids* 561 (1963).
- ¹³J. F. Biellman, D. Kuzan und G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 337 (1962).
- ¹⁴J. R. Bull, J. Floor und A. Trisman, *Tetrahedron* **31**, 2157 (1976).
- ¹⁵Diplomarbeit G. Rehme, Tu Braunschweig (1973).
- ¹⁶M. Hanack, *Angew. Chem.* **90**, 346 (1978); *Angew. Chem. Internat. Ed.* **17**, 333 (1978); R. H. Summerville und P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1110 (1974).
- ¹⁷N. K. Chaudhuri und M. Gut, *Ibid.* **87**, 3737 (1965).
- ¹⁸H. Wolf, E.-J. Brunk und N. Möller, in Vorbereitung.
- ¹⁹W. S. Johnson und L. A. Buncs, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5597 (1976).
- ²⁰K. A. Parker und W. S. Johnson, *Ibid.* **96**, 2556 (1974).
- ²¹H. Ishii, T. Tozoy und H. Minato, *Chem. Soc. (C)*, 1545 (1966).
- ²²Dissertation H.-J. Schuetz, TU Braunschweig (1975).
- ²³Z. G. Hajos, R. A. Micheli, D. P. Parrish und E. P. Oliveto, *J. Org. Chem.* **32**, 3008 (1967).
- ²⁴P. J. Pearce, D. H. Richards und N. F. Scilly, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1655 (1972).
- ²⁵Dissertation H. Bielstein, TU Braunschweig (1976).
- ²⁶Dissertation R. Böhm, TU Braunschweig (1977); Dissertation C.-H. Kappey, TU Braunschweig (1978).
- ²⁷W. G. Daube, M. Lorber und D. S. Pullerton, *J. Org. Chem.* **34**, 3587 (1969).
- ²⁸R. Ratcliffe und R. Rodehorst, *Ibid.* **35**, 4000 (1970).
- ²⁹K. Heuser und A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **35**, 284 (1952).
- ³⁰L. F. Fieser und M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*. Wiley, New York; ¹, S. 86 und 1059 (1967), ², S. 48 (1969); ³, S. 1180.
- ³¹G. Nominé, G. Amiard und V. Torelli, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3664 (1968).
- ³²Z. G. Hajos und D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **38**, 3239 (1973).
- ³³Dissertation M. Probst, TU Braunschweig (1974).
- ³⁴W. S. Sheldrick (Privatmitteilung), Institut der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung.
- ³⁵B. Zech, G. Jones und C. Djerassi, *Chem. Ber.* **101**, 1018 (1968).
- ³⁶L. Brandana, *Preparative Acetylenic Chemistry*, S. 60. Elsevier, London (1971).
- ³⁷G. W. Cannon, R. C. Ellis und J. R. Leal, *Org. Synth.* **31**, 74 (1951).
- ³⁸M. Julia, S. Julia und R. Goégan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1072 (1960).