

Werner Mehrhof, Klaus Irmscher, Rolf Erb und Ludwig Pohl

Synthesewege zum 17 α -Hydroxy-16-methylen-19-nor-progesteron und seinen Derivaten

Aus den Forschungslaboratorien der E. Merck AG, Darmstadt

(Eingegangen am 6. August 1968)

■
Verschiedene Synthesewege zum 17 α -Hydroxy-16-methylen-19-nor-progesteron (**4a**) und seinen Derivaten werden beschrieben. Die C-19-Funktionalisierung wird in jedem Falle über eine Barton-Reaktion durchgeführt. Zum Teil bisher nicht beschriebene Nebenprodukte dieser Reaktion und der Folgereaktionen werden isoliert und aufgeklärt. Sie gestatten einen genaueren Einblick in die Reaktionsabläufe.

■
Unsere bisherigen Untersuchungen über 16-Methylen-steroid¹⁾ wurden fortgesetzt mit dem Ziel, die physiologisch aktive 16-Methylengruppe mit der 19-Nor-Gruppierung in einer Molekel zu kombinieren²⁾. Es erschien von großem Interesse zu untersuchen, ob die Verknüpfung dieser beiden Strukturmerkmale neue hormonelle Wirkungen und Wirkungsdifferenzierungen mit sich bringen würde^{1,3)}.

Von der chemischen Seite stellte sich zunächst das Problem, geeignete und wieder leicht abspaltbare Schutzgruppierungen für die 17 α -Hydroxy-16-methylen-Anordnung zu finden, die unter den Bedingungen der C-19-Funktionalisierung und Eliminierung⁴⁾ stabil sind. Wir konnten feststellen, daß dies bei Anwendung der Barton-Reaktion⁵⁾ sowohl durch geeignete Umwandlung der 17 α -Hydroxy-16-methylen-Gruppierung als auch durch Abschirmung von C-17 aus erreicht werden kann. Dabei läuft die Nitritphotolyse selbst unter sehr schonenden Reaktionsbedingungen ab. Die Schutzgruppen sind in erster Linie zur Darstellung der Ausgangsverbindungen der Photolyse und deren Folgereaktionen notwendig.

Gemeinsames Ausgangsprodukt war das 3 β -Acetoxy-16-methyl- $\Delta^{5,16}$ -pregnadienon-(20)⁶⁾, das sich nach bekannten Verfahren^{1,7)} in das 17 α -Hydroxy-3 β -acetoxy-16-methylen- Δ^5 -pregnenon-(20) (**1a**) überführen läßt. Mit *N*-Brom-succinimid, *N*-Brom-

1) H. J. Mannhardt, F. v. Werder, K.-H. Bork, H. Metz und K. Brückner, Tetrahedron Letters [London] 1960, 21; F. v. Werder, K.-H. Bork, K. Irmscher, B. Hampel und K. Brückner, Liebigs Ann. Chem. 685, 218 (1965).

2) Deutsche Patentanmeldung P 1543245.8 vom 26. 11. 65.

3) F. A. Kincl und R. J. Dorfmann, Steroids 2, 521 (1963); G. Pincus, „Vitamins and Hormons“, Vol. 17, S. 307, Acad. Press, New York 1959.

4) T. B. Windholz und M. Windholz, Angew. Chem. 76, 249 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 353 (1964).

5) A. L. Nußbaum und C. H. Robinson, Tetrahedron [London] 17, 35 (1962).

6) A. Wettstein, Helv. chim. Acta 27, 1803 (1944).

7) G. Nomine, D. Bertin und A. Pierdet, Tetrahedron 8, 217 (1960).

acetamid oder äquivalenten Reagenzien läßt sich daraus auf bekanntem Wege⁸⁾ die für die C-19-Funktionalisierung notwendige 5 α -Brom-6 β -hydroxy-Gruppierung einführen.

Gleichzeitig wird die 16-Methylengruppe maskiert⁹⁾. Das so entstandene **2a** liefert mit Nitrosylchlorid das 6 β -Nitrit **2b**. Die Belichtung dieses Produktes¹⁰⁾ in Benzol oder Toluol führt über die Nitrosoverbindung zum 19-Oxim **3**. Die Dimerisierung scheint hier aus sterischen Gründen nicht sehr begünstigt zu sein¹¹⁾. Man erhält das Oxim, ohne daß man, wie beschrieben^{5, 10)}, vorher in Propanol-(2) unter Rückfluß kocht. **3** wird in Analogie zu bekannten Reaktionen¹²⁾ durch Oximspaltung mit NaNO₂ in Eisessig und CrO₃-Oxydation in Aceton über das Halbacetal **6a** in das Lacton **6b** übergeführt.

Dieses Lacton ist erwartungsgemäß basenlabil. Lactonöffnung und nucleophile Verdrängung des 5 α -Broms führen zur Ausbildung eines 5 β .6 β -Epoxids, dessen NMR-Spektrum bei $\delta = 3.12$ ppm ein Epoxidsignal zeigt¹³⁾. Gleichzeitig erfolgt auch Verseifung in 3-Stellung und erneute Lactonisierung (unter den neutralen Aufarbeitungsbedingungen) zum 19 \rightarrow 3-Lacton **8**, während die saure Behandlung von **6b** erwartungsgemäß¹⁴⁾ zum 5 α -Brom-3 β .6 β .17 α -trihydroxy-20-oxo-16-brommethylene-pregnansäure-(19)-lacton-(19 \rightarrow 6) führt.

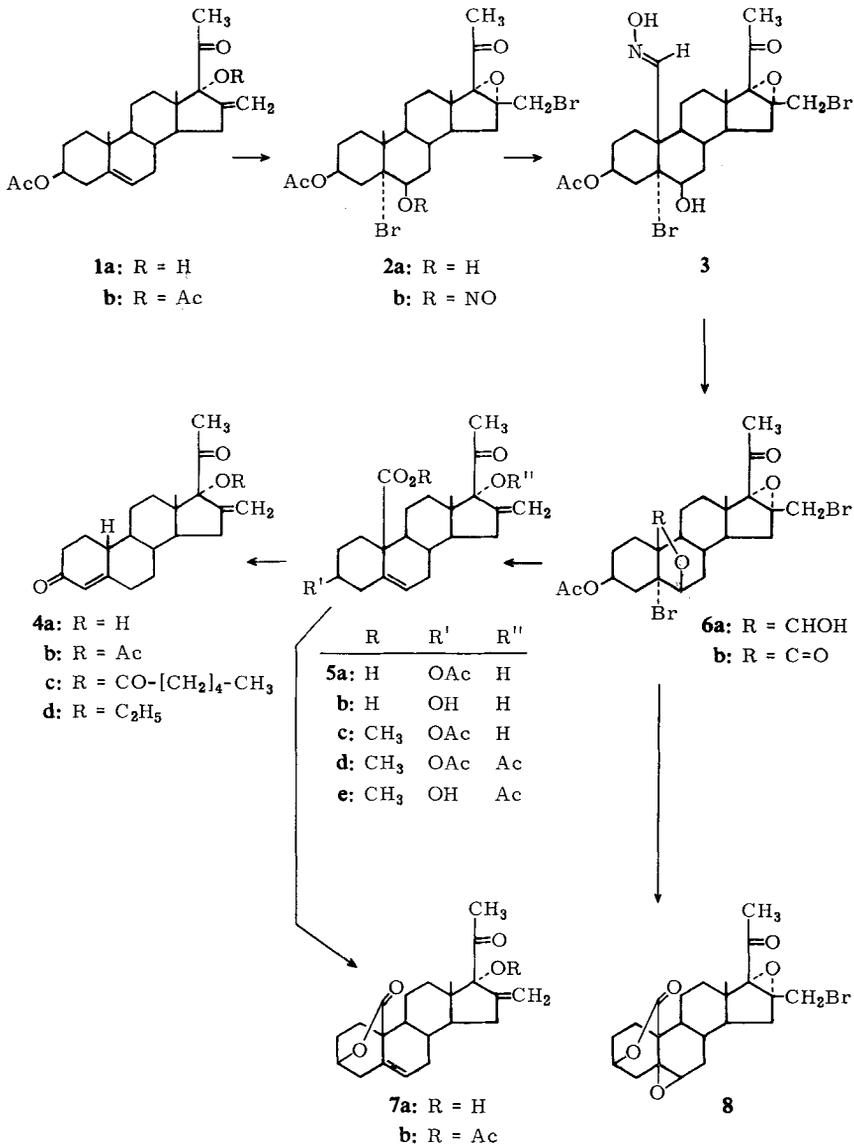
Reduktion mit Zink liefert aus **6b** unter Regenerierung des 17 α -Hydroxy-16-methylen-Systems⁹⁾ die 19-Säure **5a**. Die Überführung in das 3 β .17 α -Diol **5b** erfolgt glatt mit methanolischer KOH-Lösung. Unter sauren Verseifungsbedingungen dagegen erfolgt wieder Lactonisierung zu **7a**.

Das C-18-NMR-Signal ist bei 19 \rightarrow 3-Lactonen gegenüber 19 \rightarrow 6-Lactonen immer paramagnetisch verschoben. Am Modell sieht man, daß die C-19-Carbonylgruppe zwischen den axialen Wasserstoffatomen an C-8 und C-11 genau auf die C-18-Methylgruppe zeigt. Es handelt sich also um einen „long range“-Effekt der Carbonylgruppe, in deren Entschirmungsbereich die C-18-Methylgruppe liegt.

Bei Oxydation der 3-Hydroxygruppe von **5b** erfolgt unter sauren Bedingungen 5 \rightarrow 4-Isomerisierung der Doppelbindung und Decarboxylierung der so entstandenen vinylogenen β -Ketocarbonsäure zum 17 α -Hydroxy-16-methylen-19-nor-progesteron (**4a**). 17-Acylierungen lassen sich mit **4a** nach verschiedenen Verfahren durchführen. Mit

- ⁸⁾ E. M. Hicks jr. und E. S. Wallis, *J. biol. Chemistry* **162**, 641 (1946); J. Fried und E. F. Sabo, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2273 (1953); **76**, 1455 (1954), und folgende Arbeiten; L. B. Barkley, M. W. Farrer, W. S. Knowles und H. Raffelson, ebenda **76**, 5017 (1954); V. Grenville, D. K. Patel, V. Petrow, I. A. Stuart-Webb und D. M. Williamson, *J. chem. Soc. [London]* **1957**, 4105.
- ⁹⁾ R. D. Hoffsommer, D. Taub und N. L. Wendler, *Chem. and Ind.* **25**, 251 (1961).
- ¹⁰⁾ D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller und M. M. Pechet, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 2640 (1960); **83**, 4076 (1961); M. Akhtar und D. H. R. Barton, ebenda **86**, 1528 (1964).
- ¹¹⁾ P. Kabasakalian und E. R. Townley, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2711, 2723, 2724 (1962); P. Kabasakalian, E. R. Townley und M. D. Yudes, ebenda **84**, 2716, 2718 (1962).
- ¹²⁾ T. Wieland und D. Grimm, *Chem. Ber.* **96**, 275 (1963).
- ¹³⁾ J. W. Emsley, *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Vol. II, S. 695, Pergamon Press, Oxford, London, Edinburgh, New York, Paris, Frankfurt 1966.
- ¹⁴⁾ F. v. Werder, K. Brückner, K.-H. Bork, H. Metz, B. Hampel und H.-J. Mannhardt, *Chem. Ber.* **95**, 2110 (1962).

Acetanhydrid/*p*-Toluolsulfonsäure¹⁵⁾ erhält man das 17-Acetat **4b**, mit Capronsäureanhydrid/*p*-Toluolsulfonsäure das 17-Capronat **4c**.



Die Verätherung zu **4d** gelingt ebenfalls mit befriedigenden Ausbeuten beim Arbeiten mit Äthyljodid/Silberoxid in Dimethylformamid unter Zugabe von frisch geglühtem Natriumsulfat¹⁶⁾.

¹⁵⁾ F. Manzini und R. Sciacy, Gazz. chim. Ital. **97**, 442 (1967), dort weitere Lit.

¹⁶⁾ Dtsch. Bundes-Patt. 1222497 und 1227016, C. A. **65**, 15471 H (1966), und **66**, 46527 T (1967).

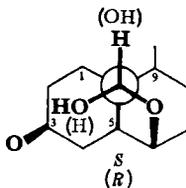
Eine zum gleichen Ziel führende Variante besteht darin, daß man **5a** mit Diazomethan umsetzt und den Säuremethylester **5c** mit Eisessig, Acetanhydrid und *p*-Toluolsulfonsäure zum Diacetat **5d** umwandelt. Jetzt kann unter sauren Bedingungen die 3-Stellung partiell zu **5e** verseift werden. Oxydation und Alkalibehandlung führen unter 17-Entacetylierung, Isomerisierung der Doppelbindung, 19-Verseifung und Decarboxylierung ebenfalls zu **4a**, während unter oxydativen sauren Bedingungen die 17 α -Acetylgruppe nicht abgespalten wird und man auf diesem Wege zu **4b** kommt.

Eine weitere Variation der Synthese mit dem aus 3 β -Acetoxy-16-methyl-pregnadien-(5.16)-on-(20) leicht zugänglichen 3 β -Acetoxy-16 α .17 α -epoxy-16 β -methyl-5-pregnenon-(20) wurde inzwischen auch von anderer Seite beschrieben^{17, 18)}.

Es zeigte sich weiterhin, daß durch 17-Acetylierung die 17 α -Hydroxy-16-methylen-Gruppierung gegenüber allen vorkommenden Reaktionsbedingungen ausreichend geschützt ist, so daß es gelingt, die Synthese in Gegenwart dieser Gruppe durchzuführen. Ausgehend von **1b** führt der Weg, wie bei der vorangegangenen Synthese bereits beschrieben, auch hier zunächst über die Stufen Bromhydrin **9a** und Nitrit **9b** zum Oxim **9c**. Die Oximspaltung mit NaNO₂ in Eisessig führt wie beschrieben¹²⁾ zu einem Gemisch von Halbacetal **10a** und Halbacetalacetat **10b**, hier im Verhältnis von 3 : 2. Mit NaNO₂/HCl in THF oder Dioxan erhält man dagegen erwartungsgemäß nur das Halbacetal **10a**. Die NMR-Spektren der Halbacetale **10a**, **10h** und **12a** in DMSO wie auch in CDCl₃ zeigen ein 19*S*- und 19*R*-Hydroxy-Anomeren-Gemisch (zwei C-18-Signale, zwei 19-H-Dubletts, zwei 19-OH-Dubletts). Da im 19*S*-Anomeren die entschirmende 19-OH-Gruppe weiter vom C-18 entfernt ist als im entsprechenden 19*R*-Anomeren, wird das bei höherem Feld liegende C-18-Signal dem *S*-Anomeren zugeordnet¹⁹⁾.

Eine analoge Betrachtung über die Stellung des Protons 19-H zur entschirmenden 3 β -OH-Gruppe ergibt, daß das 19-H-Signal (Dublett durch die Kopplung mit der 19-OH-Gruppe mit $J = 4.5$ Hz) bei höherem Feld dem 19*S*-Hydroxy-Anomeren zugeordnet werden muß. Für die 19-OH-Signale trifft das Gegenteil zu. Ein entsprechendes Anomerenspektrum zeigt auch das Halbacetalacetat **10b**.

Dagegen liefern die Kernresonanzspektren keine Hinweise für ein *syn-anti*-isomeres Oximgemisch²⁰⁾.



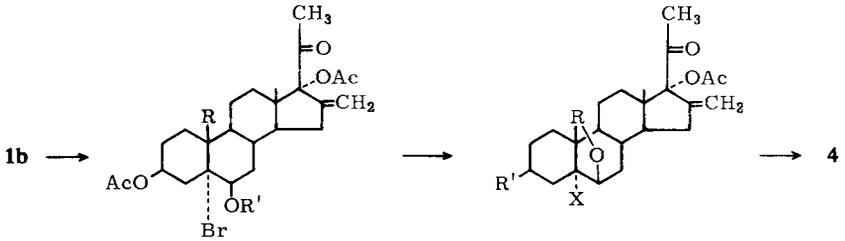
Die Massenspektren der Halbacetale **10a**, **10h** und **12a** zeigen unter anderem die typischen $M - 42$, $M - 43$ - und $M - 59$ -Abspaltungen der 20-Keto- und 17 α -Acetoxy-Gruppierung, die der Halbacetale **10a** und **10h** zusätzlich die $M - 60$ -Fragmente der 3 β -Acetoxy-Gruppe.

¹⁷⁾ K. Syhora und R. Mazac, Collect. czechoslov. chem. Commun. **29**, 2351 (1964).

¹⁸⁾ V. Schwarz, J. Zachova und K. Syhora, Tetrahedron Letters [London] **20**, 1925 (1967).

¹⁹⁾ M. E. Wolff und S. Y. Cheng, J. org. Chemistry **32**, 1029 (1966).

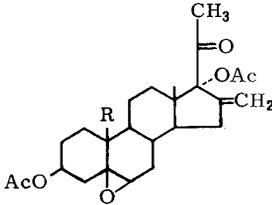
²⁰⁾ S. Hara, K. Oka und Y. Ike, Chem. and Ind. **1967**, 832.



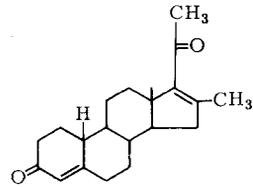
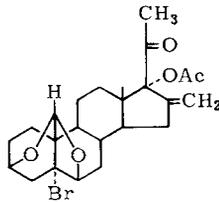
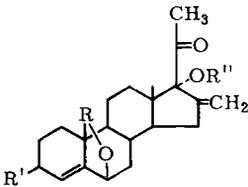
	R	R'
9a	CH ₃	H
b	CH ₃	NO
c	CH=NOH	H

	R	R'	X
10a	CHOH	OAc	Br
b	CHOAc	OAc	Br
c	CH ₂	OAc	Br
d	C=NOH	OAc	Br
e	C=O	OAc	Br
f	C=O	OH	Br
g	C=O	*)	Br
h	CHOH	OAc	Cl

*)O=C statt R'HC<



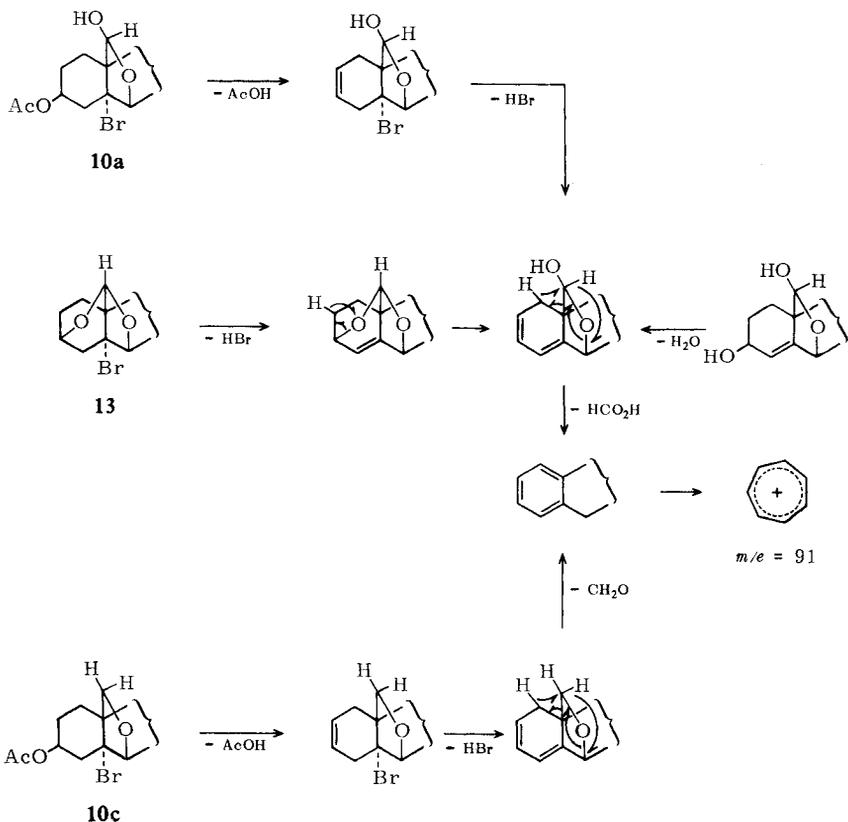
- 11a:** R = CH=NOH
b: R = CHO
c: R = C=N



	R	R'	R''
12a	CHOH	OH	H
b	C=O	*)	Ac

*)O=C statt R'HC<

Allen drei Massenspektren gemeinsam aber ist die Abspaltung von HCO₂H und das Auftreten der Masse 91. Analoge Fragmentierungen zeigen auch der Äther **10c** und das Vollacetal **13**. Es erfolgt also bei den hier besprochenen 19 \rightarrow 6- und 19 \rightarrow 3;19 \rightarrow 6-Verbindungen stets eine Aromatisierung von Ring A, wenn sie durch Eliminierung neutraler Moleküle möglich ist. Es kann daher für diese Verbindungsgruppe folgendes Fragmentierungsschema formuliert werden:



Für das 19 \rightarrow 6-Hydroxamsäurelacton **10d** ist eine entsprechende Fragmentierung nicht möglich. Sein Massenspektrum ist daher auch sehr verschieden zu den hier beschriebenen^{*)}. So erfolgt z. B. eine nur sehr schwache Abspaltung von $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ und HBr . Die Masse 91 ist kaum vorhanden.

Es hat sich als nicht zweckmäßig erwiesen, auf der Oximstufe **9c** eine Reinigung durch Umfällen, Kristallisation oder Chromatographie durchzuführen. Das rohe Oxim **9c** wird direkt mit $\text{NaNO}_2/\text{H}^{\oplus}$ umgesetzt, Halbacetal **10a** und Halbacetalacetat **10b** sind gut kristallisierende Verbindungen.

Daneben isolierten wir auf dieser Stufe eine Reihe weiterer Verbindungen, die zum Teil als Sekundärprodukte der photochemischen Reaktion, zum anderen Teil als Nebenprodukte der Oximsplaltung identifiziert werden konnten.

Zur ersten Kategorie gehört der 6 \rightarrow 19-Äther **10c**²¹⁾, der bei der Bleitetraacetat-Reaktion das Hauptprodukt darstellt²²⁾. Man kann die Bildung des Tetrahydrofuranrings erklären mit einem gleichzeitigen Angriff eines NO -Radikals am Wasserstoff der Hydroxylgruppe, so daß die Sauerstoff-Kohlenstoffbindung im gleichen Maße ge-

^{*)} Herrn Prof. Dr. G. Spiteller sind wir für die Aufnahme und Interpretation eines Teiles der Spektren zu Dank verpflichtet.

²¹⁾ M. Akhtar, D. H. R. Barton und P. G. Sammes, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3394 (1964).

²²⁾ K. Heusler und J. Kalvoda, Angew. Chem. **76**, 518 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 525 (1964).

geschlossen wird, in dem der Wasserstoff abgelöst wird. Normalerweise führt der Angriff eines NO-Radikals zum C- und nicht zum O-Radikal*).

Weiter isolierten wir das Hydroxamsäurelacton **10d**, ein Typ, der bisher bei einer Barton-Reaktion noch nicht gefunden worden war²³⁾. Formal könnte er nach Ablauf einer normalen Barton-Reaktion, einer erneuten Nitritübertragung und einer weiteren Photolyse nach obigem Mechanismus entstanden sein. Aber auch ein rein chemisch-oxydativer Reaktionsverlauf muß für die Bildung von **10d** in Betracht gezogen werden. Lee und Wolff²⁴⁾ haben gezeigt, daß bei der Oxydation von γ -Hydroxy-oximen mit *N*-Chlor-benzolsulfonamid oder *N*-Brom-acetamid Hydroxamsäurelactone entstehen. Wir konnten ebenfalls mit *N*-Brom-acetamid aus dem Oxim **9c** das Hydroxamsäurelacton **10d** herstellen. Weiter konnten wir zeigen, daß unter den Bedingungen der Oximspaltung, ausgehend von sorgfältig gereinigtem Oxim **9c**, das Hydroxamsäurelacton **10d** als Nebenprodukt entsteht. Oxydationsmittel ist hierbei die salpetrige Säure**). Aber auch die Addition von Nitroxyl, das bei der Reaktion von salpetriger Säure mit Hydroxylamin entstehen kann, an den intermediär vorliegenden Aldehyd kann nicht ausgeschlossen werden. Die so entstandene Hydroxamsäure schließt dann sofort den Lactonring 19 \rightarrow 6 zu **10d**.

Die weiteren Nebenprodukte der Oximspaltung geben neben einem genauen Einblick in diese Reaktion Hinweise für die optimalen Reaktionsbedingungen. Sie zeigen, daß diese Reaktion stark pH-abhängig ist.

Mit Basen, wie Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat, aber auch schon mit Kaliumacetat oder Natriumnitrit findet aus **9c** Bromwasserstoffabspaltung statt²⁵⁾ (dabei muß die Alkalilabilität der 17 α -Acetylgruppe beachtet werden). Beim Arbeiten mit Natriumnitrit oder Pyridin wird als alleiniges Produkt das 5 β .6 β -Epoxy-19-oxim **11a** isoliert. Bei pH-Werten unter 7 tritt diese Reaktion zurück. Im pH-Bereich >5 beginnt die Oximspaltung mit merklicher Geschwindigkeit abzulaufen, es findet daneben aber auch noch etwas Bromid-Eliminierung statt. Als Ergebnis dieser beiden nebeneinander ablaufenden Reaktionen wird der 5 β .6 β -Epoxy-19-aldehyd **11b** isoliert. Praktisch ist dies der Fall, wenn die Oximspaltung bei zu niedrigem pH durchgeführt wird bzw. wenn in die siedende Oximlösung zunächst die wäßrige Natriumnitritlösung und danach die Salzsäure gegeben wird. Dehydratisierende Agentien, z. B. H₂SO₄ in der Kälte, führen **11a** in das Nitril **11c** über²⁶⁾.

Kocht man das Halbacetal **10a** in Dioxan/1 *n* HCl 1 Stde. unter Rückfluß, dann erfolgt zunächst Verseifung in 3-Stellung. Das 3 β -Hydroxy-19 \rightarrow 6-halbacetal reagiert sofort weiter zum Vollacetal **13**. Die Oximspaltung läuft ebenfalls erst ab pH 4 und in der Hitze mit befriedigender Geschwindigkeit ab. **13** sollte dabei also immer als unerwünschtes Nebenprodukt entstehen. Da offensichtlich die Verseifungsgeschwindigkeit der 3-Acetylgruppe geringer ist als die Umsatzrate des Oxims, läßt sich bei kurzen Reaktionszeiten die Bildung von **13** praktisch völlig unterdrücken.

*) Wir danken Herrn Prof. Dr. D. H. R. Barton für Diskussionen über dieses Thema.

***) Wir danken Herrn Prof. Dr. M. E. Wolff für Diskussionen über dieses Thema.

²³⁾ A. Schönberg, Preparative organic Photochemistry, 2. Aufl., S. 252, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1968.

²⁴⁾ H. Lee und M. E. Wolff, Tetrahedron Letters [London] 1967, 379.

²⁵⁾ C. Djerassi, Steroid Reactions, S. 606, Holden-Day Inc. San Francisco 1963.

²⁶⁾ R. Gardi und C. Pedrali, Gazz. chim. Ital. 93, 514 (1963).

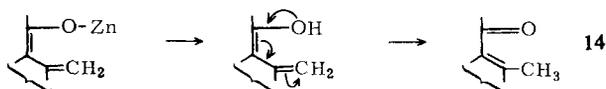
In geringem Maße findet auch ein Austausch von Brom gegen Chlor statt. Man kann in kleinen Mengen ein 5-Chlor-halbacetal **10h** isolieren. Für den weiteren Verlauf der Synthese ist dieses Produkt jedoch ohne Nachteil.

Eine partielle Verseifung in 3-Stellung von **10a** unter alkalischen Bedingungen gelingt nur schlecht. Isoliert wird dabei hauptsächlich das $3\beta,17\alpha,19$ -Triol **12a**. Da im Halbacetal der $19 \rightarrow 6$ -Ring im Gegensatz zum Lacton (s. o.) alkalistabil ist, erfolgt hier der Angriff der Base am C-4-Wasserstoff unter HBr-Abspaltung zu einer 4-Doppelbindung. Die mögliche partielle Verseifung der 3-Acetatgruppe unter sauren Bedingungen verbietet sich auf dieser Stufe wegen der Bildung von **13**. Zur Weiterverfolgung der Synthese wird deshalb das Halbacetal **10a** zum säurestabilen Lacton **10e** oxydiert, in 3-Stellung unter sauren Bedingungen zu **10f** verseift und erneut oxydiert. Dabei entsteht ein Gemisch von wenig 5α -Brom-3-oxo-lacton **10g** neben 3-Oxo- Δ^4 -lacton **12b**. Dieses Gemisch kann ohne weitere Reinigung der reduktiven Lactonaufspaltung unterworfen werden. Die dabei entstehende vinyloge Ketocarbonsäure decarboxyliert unter den Reaktionsbedingungen spontan zum 17α -Acetoxy-16-methylen-19-norprogesteron (**4b**). Das Nachbehandeln mit Säure erübrigt sich in diesem Falle¹²⁾.

Alkalische Verseifung der 17α -Acetatgruppe führt von **4b** zum 17α -Hydroxy-19-norprogesteron **4a**. Liegen bei Zn/Eisessig-Reduktion im Gemisch auch noch 3-Hydroxyverbindungen als Folge einer nicht vollständigen Oxydation vor, dann decarboxyliert die reduktiv entstandene Säure nicht, sondern schließt einen Lactonring über die 3β -OH-Gruppe, und es entsteht das ungesättigte Lacton **7b**.

Bei der säulenchromatographischen Reinigung von **4b** wurden weiterhin isoliert: 16-Methyl-19-nor-pregnadien-(4.16)-dion-(3.20) (**14**) und 3β -Hydroxy-17 α -acetoxy-6.20-dioxo-16-methylen-pregnansäure-(19)-lacton-(19 \rightarrow 3) (**15b**). Beides sind Nebenprodukte der Zink/Eisessig-Reduktion. Bei völlig verschiedener Struktur entstehen sie doch nach dem gleichen Reaktionsmechanismus der reduktiven α -Eliminierung.

Eine reduktive 17-Desacetoxylierung bei Vorliegen einer 21-Methylgruppe war nach den Arbeiten von *Norymberski*²⁷⁾ nicht zu erwarten, nach der Untersuchung von *Rosenfeld*²⁸⁾ mußte dagegen mit einer solchen Reaktion gerechnet werden. Ein zusätzlicher Faktor für den Ablauf der Eliminierungsreaktion ist die 16-Methylen-Gruppe, die in Konjugation zu dem enolischen Zwischenprodukt treten kann. Die Isolierung von **14** kann als Hinweis gewertet werden, daß sich tatsächlich ein solches konjugiertes Enol ausbildet, das dann endständig protoniert wird.

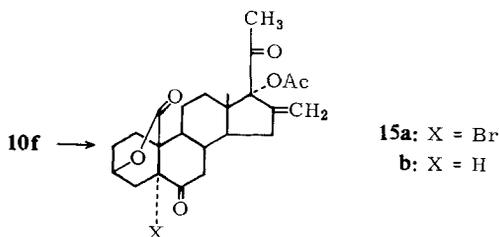


Der Beginn der Reaktionsfolge, die zu **15b** führt, muß bei der Verseifung von **10e** und der Aufarbeitung von **10f** liegen. Man kann annehmen, daß sich im pH-Bereich um 7 das γ -Lacton **10f** langsam in das stabilere $19 \rightarrow 3$ - δ -Lacton umzulagern beginnt. Bei der anschließenden Oxydation entsteht daraus das 5α -Brom-6-oxo- $19 \rightarrow 3$ -lacton

²⁷⁾ J. K. *Norymberski* und R. D. *Stubbs*, *Biochem. J.* **64**, 168 (1956); J. K. *Norymberski*, *J. chem. Soc. [London]* **1956**, 517.

²⁸⁾ R. S. *Rosenfeld*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5540 (1957).

15a, das erwartungsgemäß²⁹⁾ mit Zn/Eisessig in das 6-Oxo-lacton **15b** übergeführt wird. Aus sterischen Gründen kann eine α -Protonisierung der enolischen Doppelbindung angenommen werden³⁰⁾.



Durch Variation der experimentellen Bedingungen läßt sich jedoch die Entstehungsrate dieser unerwünschten Nebenprodukte stark zurückdrängen.

Über die biologischen Wirkungen dieser Substanzen soll an anderer Stelle berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV-Absorptionsspektren wurden in Äthanol gemessen. Die Drehungen wurden, wenn nicht anders angegeben, in CHCl_3 bestimmt; die angegebenen $[\alpha]_D^{20}$ -Werte entsprechen der opt. Drehung bei der Konzentration 1 g pro 100 ccm. Die Kernresonanzspektren nahm man mit einem Varian A 60-Kernresonanzspektrometer auf (δ gegen TMS als inneren Standard). Die Massenspektren wurden mit einem Atlas CH-4-Massenspektrometer und einem LKB 9000-Gaschromatograph/Massenspektrometer bei 70 eV aufgenommen. Die Aufnahmen der IR-Spektren erfolgten mit einem Leitz-IR-Spektrographen. Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden, wenn nicht anders angegeben, Merck-DC-Fertigplatten Kieselgel F_{254} verwendet. Für die präparative Dünnschichtchromatographie diente Merck-Kieselgel PF_{254} , Schichtdicke 1.5 mm. Zur Säulenchromatographie wurde Merck-Kieselgel 0.05–0.2 mm verwendet.

Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der Fa. E. Merck AG unter Leitung von Dr. M. Hochenegger durchgeführt.

17 α -Hydroxy-3 β -acetoxy-16-methylen- Δ^5 -pregnenon-(20) (**1a**): In eine Lösung von 27.7 g 3 β -Acetoxy-16 α .17 α -epoxy-16 β -methyl- Δ^5 -pregnenon-(20) in 700 ccm Essigester werden zwischen 20 und 30° innerhalb 1/2 Stde. 1 g *HCl* eingeleitet. Anschließend wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, die auf 100 ccm eingeeengte Lösung 12 Stdn. bei 0° gehalten und der sich dabei ausscheidende kristalline Niederschlag mehrmals mit Wasser gewaschen. Ausb. 24 g (86%), Schmp. 202–204°, $[\alpha]_D^{20}$: -148.5° .

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (386.5) Ber. C 74.56 H 8.87 Gef. C 74.4 H 8.8

3 β .17 α -Diacetoxy-16-methylen- Δ^5 -pregnenon-(20) (**1b**): 93 g 3 β .17 α -Dihydroxy-16-methylen- Δ^5 -pregnenon-(20) werden in einem Gemisch von 2000 ccm *Eisessig* und 200 ccm *Acetanhydrid*

²⁹⁾ R. S. Rosenfeld und T. F. Gallager, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4367 (1955); L. F. Fieser, ebenda **75**, 4377 (1953); K. Irmscher, W. Beerstecher, H. Metz, R. Watzel und K. H. Bork, Chem. Ber. **97**, 336 (1964).

³⁰⁾ H. E. Zimmerman und A. Mais, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3644 (1959); E. J. Corey und R. A. Sneen, ebenda **78**, 6269 (1956).

mit 10 g *p*-Toluolsulfonsäure 20 Stdn. bei 30° gehalten. Der beim Eingießen in Wasser anfallende Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 80 g (69%), Schmp. 143–144°.

$C_{26}H_{36}O_5$ (428.6) Ber. C 72.88 H 8.47 Gef. C 72.5 H 8.58

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.68$ ppm (C-18); 1.02 (C-19); 1.99 (3-OAc); 2.02 (17-OAc); 2.08 (C-21); 5.30 (C-6); 5.34, 5.50 (16- CH_2).

5 α -Brom-6 β -hydroxy-3 β -acetoxy-16 α .17 α -epoxy-16 β -brommethyl-pregnanon-(20) (**2a**): Zu 7.73 g **1a**, suspendiert in 40 ccm Dioxan, und 5 ccm 0.28 *n* $HClO_4$ werden bei 10° unter Rühren 6.9 g *N*-Brom-acetamid gegeben. Nach 3 Stdn. wird die klar gewordene Lösung in 70 ccm 10proz. Na_2SO_3 -Lösung bei 0° eingerührt. Das dabei anfallende Bromhydrin **2a** wird in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Wasser neutral gewaschen und das Chloroform entfernt; aus Äther kristallisieren 7.2 g (64%), Zers.-P. 161°.

$C_{24}H_{34}Br_2O_5$ (562.4) Ber. C 51.24 H 6.10 Br 28.4 Gef. C 51.5 H 6.3 Br 28.7

5 α -Brom-6 β -nitrosooxy-3 β -acetoxy-16 α .17 α -epoxy-16 β -brommethyl-pregnanon-(20) (**2b**): Zu 2.0 g **2a** in 10 ccm Pyridin werden bei –20° 0.4 g Nitrosylchlorid gegeben. Danach wird die Kühlung entfernt. Nach 20 Min. wird die Lösung in 20 ccm Eiswasser eingegossen, der Niederschlag mit Eiswasser gewaschen und i. Vak. bei 25° über $CaCl_2$ getrocknet. Ausb. 2.0 g (95%), Zers.-P. 146–152°.

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.96$ ppm (C-18); 1.19 (C-19); 2.01 (3-OAc); 2.24 (C-21); 5.79 (C-6); 3.42 d, 3.59 d, $J = 11$ Hz (16- CH_2).

5 α -Brom-6 β -hydroxy-3 β -acetoxy-16 α .17 α -epoxy-19-oximino-16 β -brommethyl-pregnanon-(20) (**3**): 10.0 g **2b** werden in 250 ccm Toluol p. a. unter Durchleiten eines schwachen N_2 -Stromes 1.5 Stdn. bei 0° in einer Dreikammerwalze mit einer Q 600-Lampe (Quarzlampengesellschaft Hanau) bestrahlt. Bei der Zugabe von 250 ccm *n*-Hexan fällt **3** als schwachgelber amorpher Niederschlag an. Ausb. 4.8 g (48%), Zers.-P. 192°, $[\alpha]_D^{20} = -5.25^\circ$.

$C_{24}H_{33}Br_2NO_6$ (591.4) Ber. C 48.76 H 5.63 Br 27.0 N 2.36

Gef. C 49.4 H 5.9 Br 27.3 N 2.4

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.96$ ppm (C-18); 7.62 (C-19); 2.02 (3-OAc); 2.25 (C-21); 4.28 (C-6-H); 3.40 d, 3.65 d, $J = 11$ Hz (16- CH_2).

5 α -Brom-6 β -hydroxy-3 β -acetoxy-16 α .17 α -epoxy-16 β -brommethyl-pregnandion-(19,20)-acetal-(19→6) (**6a**): 5.9 g **3** werden in 800 ccm Eisessig bei 60° innerhalb 10 Min. mit 5.9 g Natriumnitrit in 100 ccm Wasser versetzt. Danach wird die Lösung in 2000 ccm Eiswasser eingegossen, der dabei anfallende Niederschlag neutral gewaschen und im Exsikkator über KOH getrocknet. Ausb. 5.3 g (93%), Schmp. 167–170°.

NMR ($CDCl_3$): *S*-Form: $\delta = 0.96$ ppm (C-18); 5.30 (C-19-H); 2.04 (3-OAc); 2.24 (C-21); 4.26 (C-6); 3.40 d, 3.61 d, $J = 11$ Hz (16- CH_2). *R*-Form: $\delta = 0.98$ ppm (C-18); 5.82 (C-19-H); 2.04 (3-OAc); 2.24 (C-21); 4.26 (C-6); 3.40 d, 3.61 d, $J = 11$ Hz (16- CH_2).

5 α -Brom-6 β -hydroxy-3 β -acetoxy-16 α .17 α -epoxy-16 β -brommethyl-20-oxo-pregnansäure-(19)-lacton-(19→6) (**6b**): 21.5 g **6a** in 100 ccm Aceton werden mit 13 g Chromtrioxid 8 Min. bei 25° gehalten. Dann wird das überschüss. Chromtrioxid mit 50proz. Methanol zerstört, die Lösung in 3 l Eiswasser eingerührt und die wäßr. Phase dreimal mit je 500 ccm Äther extrahiert. Nach Trocknen und Entfernen des Äthers erhält man einen Rückstand. Ausb. 11.3 g (52.5%), Schmp. 220° (aus Methanol/Aceton 1 : 1), $[\alpha]_D^{20} = -12.3^\circ$.

$C_{24}H_{30}Br_2O_6$ (574.3) Ber. C 50.19 H 5.27 Br 27.83 Gef. C 50.1 H 5.5 Br 27.6

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.99$ ppm (C-18); 2.01 (3-OAc); 2.24 (C-21); 4.48 (C-6); 3.41 d, 3.58 d, $J = 11$ Hz (16- CH_2).

3 β -Hydroxy-5 β .6 β ;16 α .17 α -diepoxy-20-oxo-16-brommethyl-pregnansäure-(19)-lacton-(19→3) (**8**): 0.50 g **6b** in 10 ccm Dichlormethan und 35 ccm Methanol werden mit 3.5 g

Kaliumcarbonat in 12.5 ccm Wasser versetzt und 2 Stdn. bei 25° gehalten. Danach werden 100 ccm Wasser und 50 ccm Dichlormethan zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, der darin enthaltene Rückstand über eine präparat. Dünnschichtplatte gereinigt (1 mal mit Chloroform entwickelt) und aus Aceton zur Kristallisation gebracht. Ausb. 100 mg (25.4%), Zers.-P. 208–210°, $[\alpha]_D^{20}$: –21.2°.

C₂₂H₂₇BrO₅ (451.4) Ber. C 58.5 H 6.03 Br 17.72 O 17.75
Gef. C 58.6 H 6.1 Br 18.3 O 17.6

17 α -Hydroxy-3 β -acetoxy-20-oxo-16-methylen- Δ^5 -pregnensäure-(19) (**5a**): 3.6 g **6b**, gelöst in 200 ccm *Eisessig*, werden unter Rühren mit 2.1 g *Zinkstaub* versetzt und 5 Min. auf 100° erhitzt. Danach wird in 1 l Eiswasser filtriert und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand kristallisiert aus Äther/n-Hexan (1 : 1). Ausb. 2.2 g (84%), Schmp. 239–240°, $[\alpha]_D^{20}$: –170°.

C₂₄H₃₂O₆ (416.5) Ber. C 69.21 H 7.75 Gef. C 69.1 H 8.2

NMR (CDCl₃): δ = 0.74 ppm (C-18); 8.3 (19-OH); 2.01 (3-OAc); 2.28 (C-21); 5.70 (C-6); 5.06, 5.26 (16-CH₂).

3 β .17 α -Dihydroxy-20-oxo-16-methylen- Δ^5 -pregnensäure-(19) (**5b**): 1.4 g **5a** werden in 80 ccm Methanol mit 1.4 g *Kaliumhydroxid* 60 Min. unter Rückfluß gekocht. Danach wird mit Essigsäure auf pH 5 gebracht, auf 10 ccm eingengt, mit 30 ccm Wasser versetzt, der dabei entstehende Niederschlag neutral gewaschen und aus Chloroform/Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.80 g (64%), Schmp. 262–264°, $[\alpha]_D^{20}$: –69.4° (CH₃OH).

C₂₂H₃₀O₅ (374.5) Ber. C 70.55 H 8.07 Gef. C 70.3 H 8.1

NMR (DMSO): δ = 0.49 ppm (C-18); 2.11 (C-21); 5.50 (C-6); 4.83, 5.02 (16-CH₂).

17 α -Hydroxy-3 β -acetoxy-20-oxo-16-methylen- Δ^5 -pregnensäure-(19)-methylester (**5c**): 1.2 g **5a** in 60 ccm Äther werden mit einer äther. *Diazomethan*-Lösung bis zur gerade bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach 30 Min. wird das Lösungsmittel durch Einblasen von Stickstoff entfernt und der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Ausb. 1.15 g (93%), Schmp. 194 bis 195°, $[\alpha]_D^{20}$: –175°.

C₂₅H₃₄O₆ (430.6) Ber. C 69.74 H 7.96 Gef. C 69.3 H 7.92

NMR (CDCl₃): δ = 0.76 ppm (C-18); 3.72 (19-OCH₃); 2.01 (3-OAc); 2.28 (C-21); 5.75 (C-6); 5.06, 5.26 (16-CH₂).

3 β .17 α -Diacetoxy-20-oxo-16-methylen- Δ^5 -pregnensäure-(19)-methylester (**5d**): 2.5 g **5c** werden in 90 ccm *Eisessig* und 60 ccm *Acetanhydrid* mit 1 g *p-Toluolsulfonsäure* 20 Stdn. bei 25° gehalten. Danach wird in 4 l Eiswasser eingegossen und der dabei anfallende Niederschlag aus Isopropylalkohol/Wasser und anschließend aus Äther umkristallisiert. Ausb. 1.8 g (64%), Schmp. 155–157°, $[\alpha]_D^{20}$: –184°.

C₂₇H₃₆O₇ (472.6) Ber. C 68.62 H 7.68 Gef. C 68.8 H 7.61

NMR (CDCl₃): δ = 0.64 ppm (C-18); 3.72 (19-OCH₃); 2.01 (3-OAc); 2.07 (17-OAc); 2.12 (C-21); 5.70 (C-6); 5.44, 5.58 (16-CH₂).

3 β -Hydroxy-17 α -acetoxy-20-oxo-16-methylen- Δ^5 -pregnensäure-(19)-methylester (**5e**): 2.5 g **5d** werden in 125 ccm absol. Methanol bei 0° unter Rühren tropfenweise mit 5 ccm *Acetylchlorid* versetzt. Nach 24 Stdn. wird die Lösung auf 30 ccm eingengt und in 500 ccm Eiswasser gegossen. Der dabei anfallende Niederschlag wird über eine präparative Dünnschichtplatte gereinigt (3mal mit Chloroform/Aceton 12 : 1 entwickelt) und aus Aceton kristallisiert. Ausb. 2.2 g (97%), Schmp. 112–114°.

C₂₅H₃₄O₆ (430.6) Ber. C 69.74 H 7.96 Gef. C 68.9 H 7.87

NMR (CDCl₃): δ = 0.64 ppm (C-18); 3.70 (19-OCH₃); 2.05 (17-OAc); 2.12 (C-21); 5.70 (C-6); 5.42, 5.55 (16-CH₂).

3 β -17 α -Dihydroxy-20-oxo-16-methylen- Δ^5 -pregnensäure-(19)-lacton-(19 \rightarrow 3) (**7a**): 0.6 g **5a** werden in 100 ccm Chloroform mit 50 ccm 1.22*n* methanol. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird in 1 l Wasser gegossen und 2mal mit je 100 ccm Chloroform extrahiert. Der nach Entfernung des Lösungsmittels anfallende Rückstand wird über eine präparat. Dünnschichtplatte gereinigt (6mal mit Chloroform/n-Hexan 20 : 1 entwickelt) und aus Aceton kristallisiert. Ausb. 250 mg (48.5%), Schmp. 250–254°, $[\alpha]_D^{20}$: –250.2°.

$C_{22}H_{28}O_4$ (356.5) Ber. C 74.10 H 7.93 Gef. C 73.8 H 7.82

NMR (CDCl₃): δ = 1.02 ppm (C-18); 4.70 (C-3); 2.30 (C-21); 5.59 (C-6); 5.06, 5.26 (16-CH₂).

3 β -Hydroxy-17 α -acetoxy-20-oxo-16-methylen- Δ^5 -pregnensäure-(19)-lacton-(19 \rightarrow 3) (**7b**): Diese Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Chromatographie von **4b** an. 13.5 g rohes **4b** werden auf 10 präparat. Dünnschichtplatten 3mal mit Chloroform/n-Hexan (10 : 1) entwickelt. **7b** befindet sich in der Zone mit R_F 0.5 (**4b** R_F 0.4). Ausb. 0.4 g, Schmp. 251–252°, $[\alpha]_D^{20}$: –242.1°.

$C_{24}H_{30}O_5$ (398.5) Ber. C 72.34 H 7.56 O 20.07 Gef. C 72.6 H 7.6 O 19.8

NMR (CDCl₃): δ = 0.87 ppm (C-18); 2.06 (17-OAc); 2.14 (C-21); 5.62 (C-6); 5.42, 5.56 (16-CH₂).

MS: *m/e* = 398; 356; 339; 313; 295; 251.

17 α -Hydroxy-16-methylen-19-nor-progesteron (**4a**)

a) 1.3 g **5b** werden in 50 ccm Aceton mit 10 ccm einer 8*n* CrO₃/H₂SO₄-Lösung 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Einrühren in Eiswasser fällt **4a** amorph aus. Nach Chromatographie über eine präparative Dünnschichtplatte (1mal mit Chloroform entwickelt) kristallisiert **4a** aus Aceton. Ausb. 500 mg (42.5%), Schmp. 235–236°.

b) aus **5c**: Die Oxydation wird wie unter a) durchgeführt. Das Rohprodukt wird 30 Min. in Methanol/NaOH unter Rückfluß gekocht. Die weitere Aufarbeitung erfolgt, wie unter a) beschrieben.

c) 1.3 g **4b** werden in 40 ccm Methanol und 5 ccm 1*n* NaOH 40 Min. unter Rückfluß gekocht. Danach werden 5 ccm 1*n* H₂SO₄ zugegeben und in 100 ccm Wasser eingegossen. Der dabei entstehende Niederschlag wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (94%), Schmp. 235–236°, $[\alpha]_D^{20}$: –60.0°.

$C_{21}H_{28}O_3$ (328.5) Ber. C 76.80 H 8.59 O 14.61 Gef. C 77.1 H 8.3 O 14.7

NMR (CDCl₃): δ = 0.83 ppm (C-18); 2.28 (C-21); 5.74 (C-4); 5.00, 5.19 (16-CH₂).

17 α -Acetoxy-16-methylen-19-nor-progesteron (**4b**)

a) Eine Lösung von 500 mg **4a** und 500 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 25 ccm Eisessig und 5 ccm Acetanhydrid wird 24 Stdn. bei 30° gehalten. Nach Zugabe von 100 ccm Wasser wird mit Äther/Eisessig (1 : 1) extrahiert. Der nach Entfernen der Lösungsmittel anfallende Rückstand wird aus Äther kristallisiert. Ausb. 230 mg (40.7%), Schmp. 178–179°.

b) Bei der Oxydation von **10f** mit 8*n* CrO₃/H₂SO₄-Lösung in Aceton bei 25° (siehe auch **10e**) fällt beim Eingießen in Wasser in der Regel ein Gemisch von **10g** und **12b** (ermittelt aus dem Bromwert und der UV-Absorption bei 241 μ) an. 28.3 g Rohgemisch werden in 500 ccm Eisessig mit 28.3 g Zinkstaub 2 Stdn. bei 100° gerührt. Die Eisessiglösung wird nach Filtration auf 100 ccm eingengt und in 5 l Wasser gegossen. Der dabei anfallende Niederschlag wird getrocknet und chromatographiert (500 g Kieselgel, Elutionsmittel Benzol/CHCl₃ 5 : 1). Ausb. 13 g (57%, bezogen auf **10f**), Schmp. 178–179°, $[\alpha]_D^{20}$: –103.3°.

$C_{23}H_{30}O_4$ (370.5) Ber. C 74.57 H 8.16 O 17.27 Gef. C 74.4 H 7.4 O 17.5

NMR (CDCl₃): δ = 0.75 ppm (C-18); 2.07 (17-OAc); 2.13 (C-21); 5.84 (C-4); 5.43, 5.57 (16-CH₂).

UV: 239.5 μ (ϵ = 18200).

Als Nebenprodukte werden bei dieser Chromatographie isoliert: *16-Methyl-19-norpregnadien-(4.16)-dion-(3.20)* (**14**): Die Fraktion mit Benzol/Chloroform (10 : 1) enthält 50 mg **14**, Schmp. 163–164° (aus Äther).

$C_{21}H_{28}O_2$ (312.5) Ber. C 80.72 H 9.03 Gef. C 79.9 H 8.57

NMR (CDCl₃): δ = 1.01 ppm (C-18); 2.27 (C-21); 5.82 (C-4); 2.05 (16-CH₃).

UV: 243 m μ (ϵ = 24100).

MS: m/e = 312; 297; 279; 269.

3 β -Hydroxy-17 α -acetoxy-6.20-dioxo-16-methylen-pregnansäure-(19)-lacton-(19 \rightarrow 3) (**15b**): Die Fraktion mit Benzol/Chloroform (3 : 1) enthält 0.25 g **15b**, Schmp. 277–278° (aus Äther), $[\alpha]_D^{20}$: –139.5°.

$C_{24}H_{30}O_6$ (414.5) Ber. C 69.55 H 7.30 O 23.15 Gef. C 69.1 H 7.4 O 23.5

NMR (CDCl₃): δ = 0.85 ppm (C-18); 2.07 (17-OAc); 2.16 (C-21); 4.74 (C-3); 5.45, 5.63 (16-CH₂).

MS: m/e = 414; 372; 355; 329; 311.

17 α -Hexanoyloxy-16-methylen-19-nor-progesteron (**4c**): Eine Suspension von 1.27 g **4a** und 0.6 g *p*-Toluolsulfonsäure in 20 ccm Capronsäureanhydrid wird 1 Stde. bei 95° gerührt. Danach werden 100 ccm einer 2proz. methanol. Salzsäure-Lösung zugegeben und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt, der ölige Rückstand wird mit 100 ccm Wasser versetzt, mit Chloroform extrahiert, der Chloroformrückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt (70 g Kieselgel, Benzol/CHCl₃ 10 : 1) und aus Äther umkristallisiert. Ausb. 620 mg (42%), Schmp. 134–136°, $[\alpha]_D^{20}$: –88.1°.

$C_{27}H_{38}O_4$ (426.6) Ber. C 76.02 H 8.98 Gef. C 75.3 H 9.0

NMR (CDCl₃): δ = 0.75 ppm (C-18); 2.10 (C-21); 5.79 (C-4); 5.39, 5.53 (16-CH₂).

UV: 239 m μ (ϵ = 16100).

17 α -Äthoxy-16-methylen-19-nor-progesteron (**4d**): Die Suspension von 1.0 g **4a**, 3 g Ag₂O (frisch zubereitet), 2 g Na₂SO₄ (frisch gegläht) in 10 ccm Dimethylformamid und 20 ccm Äthyljodid wird 45 Stdn. bei 25° unter Licht- und Feuchtigkeitsschluss gerührt. Danach wird filtriert und der Rückstand mit Aceton mehrmals nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird über eine präparative Dünnschichtplatte gereinigt (1mal mit Chloroform entwickelt, R_F 0.20) und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 400 mg (36.8%), Schmp. 146–147°, $[\alpha]_D^{20}$: –5.9°.

$C_{23}H_{32}O_3$ (356.5) Ber. C 77.5 H 9.05 Gef. C 77.7 H 9.0

NMR (CDCl₃): δ = 0.67 ppm (C-18); 2.14 (C-21); 5.72 (C-4); 4.91, 5.32 (16-CH₂).

5 α -Brom-6 β -hydroxy-3 β .17 α -diacetoxy-16-methylen-pregnanon-(20) (**9a**): Die Darstellung erfolgt ausgehend von **1b**, wie für **2a** beschrieben. Aus Benzol Ausb. 65%, Schmp. 172–173°, $[\alpha]_D^{20}$: –120.5°.

$C_{26}H_{37}BrO_6$ (525.5) Ber. C 59.46 H 7.09 Br 15.20 O 18.25

Gef. C 60.3 H 7.4 Br 15.4 O 17.9

NMR (CDCl₃): δ = 0.69 ppm (C-18); 1.33 (C-19); 2.01 (3-OAc); 2.07 (17-OAc); 2.10 (C-21); 4.16 (C-6-H); 5.34, 5.50 (16-CH₂).

5 α -Brom-6 β -nitrosooxy-3 β .17 α -diacetoxy-16-methylen-pregnanon-(20) (**9b**): Die Darstellung erfolgt ausgehend von **9a**, wie für **2b** beschrieben. Ausb. 86.5%, Schmp. 163–165°, $[\alpha]_D^{20}$: –154.2°.

$C_{26}H_{36}BrNO_7$ (554.5) Ber. C 56.32 H 6.54 Br 14.41 N 2.53

Gef. C 56.3 H 6.47 Br 14.3 N 2.6

NMR (CDCl₃): δ = 0.68 ppm (C-18); 1.17 (C-19); 1.99 (3-OAc); 2.09 (17-OAc); 2.09 (C-21); 5.78 (C-6); 5.34, 5.50 (16-CH₂).

UV: 234 m μ (ϵ = 1980).

5 α -Brom-6 β -hydroxy-3 β .17 α -diacetoxy-19-oximino-16-methylen-pregnanon-(20) (**9c**): Die Belichtungsreaktion wird ausgehend von **9b**, wie für **3** beschrieben, durchgeführt. Ausb. 60% amorphes **9c** vom Zers.-P. 162–163°, $[\alpha]_D^{20}$: –110°.

C₂₆H₃₆BrNO₇ (554.5) Ber. C 56.32 H 6.54 Br 14.41 N 2.53 O 20.20

Gef. C 55.2 H 6.6 Br 14.2 N 2.3 O 21.1

NMR (CDCl₃): δ = 0.72 ppm (C-18); 2.02 (3-OAc); 2.02 (17-OAc); 2.11 (C-21); 3.22 (C-6-H); 5.35, 5.52 (16-CH₂).

5 α -Brom-6 β -hydroxy-3 β .17 α -diacetoxy-16-methylen-pregnanon-(19,20)-acetal-(19→6) (**10a**): Zu einer siedenden Lösung von 4.5 g **9c** in 500 ccm Tetrahydrofuran werden 50 ccm 2*n* HCl gegeben und danach innerhalb 5 Min. 4.5 g NaNO₂ in 45 ccm Wasser zugetropft. Nach weiteren 10 Min. werden 8.5 g Natriumhydrogencarbonat in 150 ccm Wasser zugegeben. Die sich dabei abscheidende organische Phase wird abgetrennt, bis zur Trübung eingengt, in 1000 ccm Eiswasser eingerührt und das dabei ausfallende rohe **10a** aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 2.4 g (54%), Zers.-P. 210–211°, $[\alpha]_D^{20}$: –89.7°.

C₂₆H₃₅BrO₇ (539.5) Ber. C 57.89 H 6.54 Br 14.81 O 20.76

Gef. C 57.5 H 6.33 Br 15.2 O 21.0

NMR (CDCl₃): *S*-Form: δ = 0.68 ppm (C-18); 5.28 (C-19-H); 2.05 (3-OAc); 2.09 (17-OAc); 2.12 (C-21); 4.25 (C-6); 5.42, 5.58 (16-CH₂). *R*-Form: 0.73 (C-18); 5.84 (C-19-H); 2.03 (3-OAc); 2.09 (17-OAc); 2.15 (C-21); 4.25 (C-6); 5.42, 5.58 (16-CH₂).

MS: *m/e* = 538; 520; 496; 478; 460; 436; 419; 339; 293.

5 α -Brom-6 β -hydroxy-3 β .17 α -diacetoxy-19-O-acetyl-16-methylen-pregnanon-(19,20)-acetal-(19→6) (**10b**): Wird die Oximsplaltung, wie für **6a** beschrieben, in Eisessig statt Tetrahydrofuran durchgeführt, dann fällt beim Einengen der Acetonmutterlauge von **10a** das Triacetat **10b** an. Es wird durch präparat. Dünnschichtchromatographie gereinigt (1mal mit CHCl₃/Aceton 12:1 entwickelt) und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 23%, Schmp. 212–213°. Verhältnis **10a**: **10b** = 3:2.

C₂₈H₃₇BrO₈ (581.5) Ber. C 57.83 H 6.41 Br 13.74 Gef. C 57.4 H 6.6 Br 13.8

NMR (CDCl₃): *S*-Form: δ = 0.72 ppm (C-18); 5.98 (C-19-H); 2.13 (19-OAc); 2.02 (3-OAc); 2.05 (17-OAc); 2.10 (C-21). 4.25 (C-6). 5.34, 5.50 (16-CH₂); *R*-Form: 0.75 (C-18); 7.17 (C-19-H); 2.13 (19-OAc); 2.02 (3-OAc); 2.05 (17-OAc); 2.10 (C-21); 4.25 (C-6); 5.34, 5.50 (16-CH₂).

5 α -Brom-3 β .17 α -diacetoxy-6 β .19-epoxy-16-methylen-pregnanon-(20) (**10c**), *5 α -Brom-3 β .17 α -diacetoxy-6 β .19-epoxy-19-oximino-16-methylen-pregnanon-(20)* (**10d**) sowie *5 ξ -Chlor-6 β -hydroxy-3 β .17 α -diacetoxy-16-methylen-pregnanon-(19,20)-acetal-(19→6)* (**10h**): Analytische Dünnschichtchromatographie des rohen Halbacetals **10a** (Laufmittel CHCl₃/Aceton 12:1) zeigt 3 Substanzen mit *R_F*-Werten 0.20; 0.25; 0.60. Mittels präparativer Dünnschichtchromatographie werden die Zonen aufgetrennt (4mal mit CHCl₃ entwickelt).

10c wird aus der Zone *R_F* 0.60 isoliert. Schmp. 212–213° (aus Äther), $[\alpha]_D^{20}$: –96.7°.

C₂₆H₃₅BrO₆ (523.5) Ber. C 59.66 H 6.74 Br 15.25 O 18.35

Gef. C 59.8 H 7.07 Br 15.7 O 17.9

NMR (DMSO): δ = 0.62 ppm (C-18); 4.00, 3.75 (C-19); 1.95 (3-OAc); 1.99 (17-OAc); 2.02 (C-21); 5.28, 5.31 (16-CH₂).

MS: *m/e* = 522; 480; 463; 437; 419; 377; 359; 297; 279.

a) **10d** wird aus der Zone R_F 0.20 isoliert. Zers.-P. 250° (aus Aceton), $[\alpha]_D^{20}$: -128.6°.

$C_{26}H_{34}BrNO_7$ (552.5) Ber. C 56.57 H 6.20 Br 14.47 N 2.53 O 20.23

Gef. C 56.8 H 6.18 Br 14.6 N 2.5 O 20.6

NMR (CDCl₃): δ = 0.62 ppm (C-18); 8.27 (19-NOH); 2.02 (3-OAc); 2.08 (17-OAc); 2.14 (C-21); 4.53 (C-6); 5.43, 5.59 (16-CH₂).

b) 3.0 g **9c** werden in 30 ccm Dioxan gelöst. 1.5 g 80proz. *N*-Brom-acetamid, 0.9 ccm 70proz. HClO₄ und 3 ccm Wasser werden dem Ansatz zugefügt, dann wird 90 Min. bei 15° gerührt. Danach werden 3 ccm 1proz. Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben und der Ansatz in 300 ccm Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt und 3 mal mit je 25 ccm Wasser gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt, 2.2 g, wird auf einer präparat. Dünnschichtplatte gereinigt (4mal CHCl₃). Ausb. 520 mg (17%), Zers.-P. 250°. NMR-Spektrum, IR-Spektrum und Misch-Schmelzpunkt (250°) zeigen Identität mit dem Produkt, das direkt aus dem Halbacetalansatz **10a** gemäß a) isoliert wurde.

10h wird aus dem oberen Rand der Zone R_F 0.25 isoliert. Der Hauptanteil dieser Zone ist **10a**. Zers.-P. 240–241° (aus Aceton), $[\alpha]_D^{20}$: -90.8°.

$C_{26}H_{35}ClO_7$ (494.8) Ber. C 63.10 H 7.13 Cl 7.16 O 22.61

Gef. C 63.0 H 7.79 Cl 7.2 O 22.1

NMR (DMSO): *S*-Form: δ = 0.60 ppm (C-18); 5.15 (C-19-H); 1.98 (3-OAc); 1.98 (17-OAc); 2.01 (C-21); 4.00 (C-6); 5.28, 5.33 (16-CH₂). *R*-Form: 0.62 (C-18); 5.55 (C-19-H); 1.98 (3-OAc); 1.98 (17-OAc); 2.01 (C-21); 4.00 (C-6); 5.28, 5.33 (16-CH₂).

MS: *m/e* = 494; 476; 458; 452; 435; 416; 399.

5 α -Brom-6 β -hydroxy-3 β -17 α -diacetoxy-20-oxo-16-methylen-pregnansäure-(19)-lacton-(19→6) (**10e**): Zu 2.86 g **10a** in 300 ccm Aceton werden unter Rühren bei 20° innerhalb von 5 Min. 6 ccm einer 8*n* CrO₃/H₂SO₄-Lösung getropft. Nach weiteren 15 Min. wird das überschüss. Chromtrioxid mit Methanol zerstört und die Reaktionslösung auf 40 ccm eingengt. **10e** fällt beim Eingießen in 1000 ccm Eiswasser aus. Das über CaCl₂ getrocknete Rohprodukt wird aus Äther umkristallisiert. Ausb. 2.8 g (94%), Schmp. 215–216°, $[\alpha]_D^{20}$: -118.6°.

$C_{26}H_{33}BrO_7$ (537.5) Ber. C 58.10 H 6.20 Br 14.87 Gef. C 57.7 H 6.2 Br 15.0

NMR(CDCl₃): δ = 0.64 ppm (C-18); 2.00 (3-OAc); 2.07 (17-OAc); 2.10 (C-21); 4.47 (C-6); 5.36, 5.52 (16-CH₂).

5 α -Brom-3 β -6 β -dihydroxy-17 α -acetoxy-20-oxo-16-methylen-pregnansäure-(19)-lacton-(19→6) (**10f**): 4.0 g **10e** in 400 ccm Dioxan werden mit 35 ccm konz. Salzsäure und 100 ccm Wasser 1 Stde. bei 95° gehalten. Danach wird i. Vak. auf 150 ccm eingengt, 1000 ccm Wasser werden zugegeben und das ausgefallene Rohprodukt nach gründlichem Waschen über CaCl₂ getrocknet. Ausb. 3.22 g (80%), Schmp. 225–226° (Aceton), $[\alpha]_D^{20}$: -125.2°.

$C_{24}H_{31}BrO_6$ (495.4) Ber. C 58.20 H 6.34 Br 16.10 O 19.36

Gef. C 58.8 H 6.11 Br 17.5 O 19.8

NMR(DMSO): δ = 0.53 ppm (C-18); 2.02 (17-OAc); 2.05 (C-21); 4.74 (C-6); 5.37, 5.41 (16-CH₂).

3 β -17 α -Diacetoxy-5 β -6 β -epoxy-19-oximino-16-methylen-pregnanon-(20) (**11a**): 1.0 g **9c** und 1 g Natriumnitrit werden in 100 ccm Methanol (95%) 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Daraufhin wird das Lösungsmittel bei 40° i. Vak. entfernt und der ölige Rückstand über eine Kieselsäule (30 g) chromatographiert. Die Fraktionen Benzol/CHCl₃ (2: 1) enthalten **11a**, das aus Äther umkristallisiert wird. Ausb. 0.3 g (35%), Schmp. 140°, $[\alpha]_D^{20}$: -142.4°.

Das gleiche Produkt entsteht auch, wenn man **9c** mit Pyridin 90 Min. bei 90° behandelt.

$C_{26}H_{35}NO_7$ (473.6) Ber. C 65.95 H 7.44 N 2.97 Gef. C 65.9 H 7.4 N 3.6

NMR(DMSO): δ = 0.52 ppm (C-18); 7.18 (C-19-H); 10.6 (19-NOH); 1.95 (3-OAc); 1.98 (17-OAc); 2.00 (C-21); 3.16 (C-6); 5.28, 5.33 (16-CH₂).

MS: m/e = 473; 431; 396; 388; 370; 328; 310; 292.

3 β .17 α -Diacetoxy-5 β .6 β -epoxy-16-methylen-pregnandion-(19.20) (**11b**): 5.7 g Rückstände eines 15 g-Ansatzes der Umsetzung von **9c** zu **10a**, bei dem die Salzsäure nach dem NaNO₂ zugegeben worden war, werden über eine Kieselgelsäule (115 g) chromatographiert. Die Fraktionen Benzol/CHCl₃ (5 : 1) liefern 0.5 g **11b**, Schmp. 179–180° (aus Äther), $[\alpha]_D^{20}$: –180.5°.

C₂₆H₃₄O₇ (458.6) Ber. C 68.12 H 7.47 O 24.41 Gef. C 67.5 H 7.43 O 24.3

NMR(CDCl₃): δ = 0.65 ppm (C-18); 9.8 (C-19); 2.01 (3-OAc); 2.05 (17-OAc); 2.10 (C-21); 3.22 (C-6); 5.43, 5.57 (16-CH₂).

MS: m/e = 458; 416; 399; 373; 370; 352.

3 β .17 α -Diacetoxy-5 β .6 β -epoxy-16-methylen-19-cyan-19-nor-pregnanon-(20) (**11c**): 1.8 g **11a** werden in 50 ccm Aceton und 4 ccm konz. Schwefelsäure 1 Stde. bei 25° gehalten. Die Reaktionslösung wird dann in 500 ccm Eiswasser gegossen und der dabei entstehende Niederschlag nach 2 Stdn. abfiltriert. Ausb. 0.50 g (29%), Schmp. 185° (Aceton/H₂O), $[\alpha]_D^{20}$: –112.6°.

C₂₆H₃₃NO₆ (455.6) Ber. C 68.53 H 7.30 N 3.08 Gef. C 68.28 H 7.12 N 3.26

NMR(CDCl₃): δ = 0.72 ppm (C-18); 2.02 (3-OAc); 2.02 (17-OAc); 2.11 (C-21); 3.22 (C-6); 5.35, 5.52 (16-CH₂).

IR: 2270/cm (–C≡N).

3 β .6 β .17 α -Trihydroxy-16-methylen- Δ^4 -pregnendion-(19.20)-acetal-(19→6) (**12a**): 1.0 g **10a** und 500 mg NaOH werden in 125 ccm Methanol unter Stickstoff 10 Min. rückfließend gekocht. Anschließend wird die Lösung auf pH 7 gebracht, auf 20 ccm eingengt und in 200 ccm Wasser eingegossen. Das dabei ausfallende rohe **12a** wird aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 550 mg (79%), Schmp. 211–213°.

C₂₂H₃₀O₅ (374.5) Ber. C 70.55 H 8.07 Gef. C 71.7 H 8.8

NMR(CDCl₃): *S*-Form: δ = 0.77 ppm (C-18); 2.29 (C-21); 5.04 (C-4); 4.20 (C-6); 5.08, 5.30 (16-CH₂). *R*-Form: 0.83 (C-18); 2.29 (C-21); 5.04 (C-4); 4.20 (C-6); 5.08, 5.30 (16-CH₂).

MS: m/e = 374; 356; 331; 328; 313; 310; 295; 285; 267.

5 α -Brom-3 β .6 β -dihydroxy-17 α -acetoxy-16-methylen-pregnandion-(19.20)-acetal-(19 → 3; 19 → 6) (**13**): 1.0 g **10a** wird in 50 ccm Methanol und 5 ccm 37proz. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird mit Natriumcarbonat neutralisiert, auf 20 ccm eingengt und in 500 ccm Wasser gegossen. Das dabei ausfallende rohe **13** wird aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.40 g (45%), Schmp. 276–277°.

C₂₄H₃₁BrO₅ (479.4) Ber. C 60.14 H 6.52 Br 16.66 O 16.68
Gef. C 60.6 H 6.52 Br 16.9 O 16.9

NMR(DMSO): δ = 0.60 ppm (C-18); 5.16 (C-19); 1.99 (17-OAc); 2.01 (C-21); 2.05 (C-4); 4.80 (C-3); 4.92 (C-6); 5.28, 5.31 (16-CH₂).

MS: m/e = 478; 436; 419; 393; 375; 347; 339; 311; 267; 249.