

Cyclopropanringöffnung an $3\alpha,5$ -Cyclo-Steroid-Kohlenwasserstoffen

Ernst-Joachim Brunke*)

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

Eingegangen am 19. Juli 1978

An den $3\alpha,5$ -Cyclo-Steroiden **4a–c** erfolgt unter Einwirkung von gasförmigem Chlorwasserstoff in Chloroform bei -60°C Cyclopropanringöffnung unter stereoselektiver Bildung der Chloride **5a–c**, die durch basisches Aluminiumoxid zu den 3-Methyl-A-nor-Derivaten **6a–c** dehydrohalogeniert werden.

Cyclopropane Cleavage in $3\alpha,5$ -Cyclo-Steroid Hydrocarbons

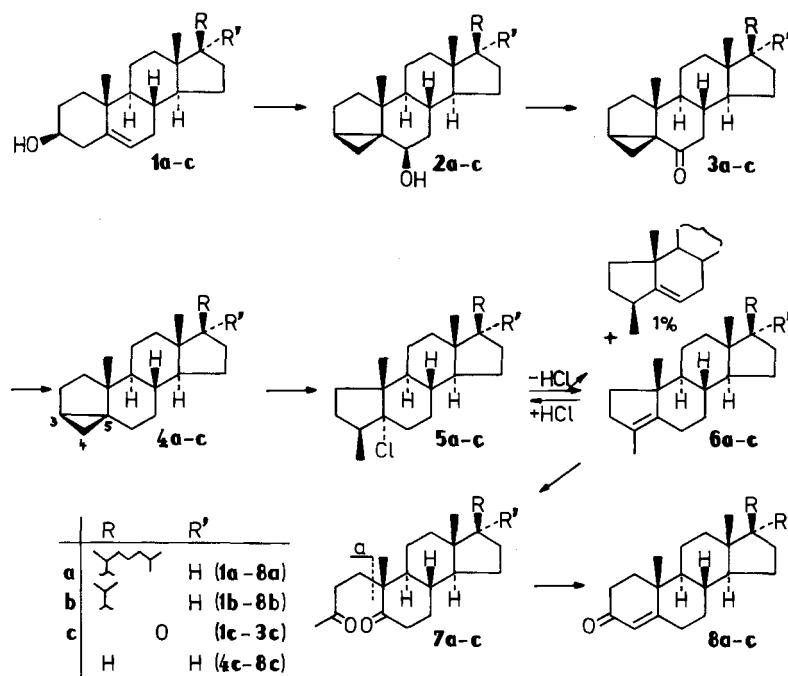
The steroid chlorides **5a–c** are formed by regioselective cyclopropane cleavage of the $3\alpha,5$ -cyclo-steroids **4a–c** by treatment with gaseous hydrochlorid acid in chloroform (-60°C). On filtrating through basic alumina, **5a–c** are converted into the 3-methyl-A-nor derivatives **6a–c**.

Die Öffnung des Cyclopropanringes unter Bildung von 3-Methyl-A-nor-Steroiden erfolgt an $3\alpha,5$ -Cyclo-cholestan¹⁾ bzw. $3\alpha,5$ -Cyclo-pregnan-20-on²⁾ bei Einwirkung von Chlorwasserstoff in siedendem Eisessig. Derart drastische Reaktionsbedingungen waren bei der Darstellung von 3-Methyl-A-nor-steroid-dienen³⁾ nicht geeignet, da aufgrund weitergehender Reaktionen nur Substanzgemische erhalten wurden. Um zu schonenderen Bedingungen zu gelangen und um den Reaktionsablauf aufzuklären, wurden die hier beschriebenen Versuche durchgeführt.

Es wurden neben leicht zugänglichen Cholestan- und Androstan-Derivaten auch solche des 20-Methyl- 5α -pregnans dargestellt, die als Bezugssubstanzen für die im hiesigen Arbeitskreis durchgeführten Synthesen von 3-Methyl-A-nor-steroid-dienen³⁾ benötigt wurden⁴⁾. Aus Cholesterin (**1a**), 20-Methyl- 5α -pregnen- 3β -ol (**1b**)⁵⁾ und 3β -Hydroxy- 5 -androsten-17-on (**1c**) wurden auf bekanntem Wege durch Solvolyse der Tosylate $3\alpha,5$ -Cyclo-cholestan- 6β -ol (**2a**)⁷⁾, das 6β -Carbinol **2b** bzw. 6β -Hydroxy- $3\alpha,5$ -cyclo-androstan-17-on (**2c**)⁸⁾ erhalten und zu den Ketonen **3a**⁹⁾, **3b** und **3c**⁸⁾ oxidiert¹⁰⁾. Huang-Minlon-Reduktion von **3a–c** ergab die $3\alpha,5$ -Cyclo-Steroid-Kohlenwasserstoffe **4a**¹⁾, **4b** und **4c**¹¹⁾ nach chromatographischer Reinigung in Ausbeuten von 65–75% (NMR-Daten Tab. 1).

Bei der Einwirkung protischer Säuren auf Cyclopropan-Derivate erfolgt nach einer modifizierten Markownikow-Regel der Angriff eines Protons an dem C-Atom niedrigsten Substitutionsgrades und bewirkt die Ringöffnung unter Ausbildung des jeweils thermodynamisch stabileren Carbenium-Ions¹²⁾. Dementsprechend sollte bei **4a–c** die Protonierung durch Halogenwasserstoffe (HX) an C-4 erfolgen und die Öffnung der C-4/C-5-Bindung zum tertiären C-5-Carbenium-Ion auslösen, aus dem dann 3β -Methyl-A-nor-Steroid-5-halogenide resultieren sollten. Unter

*) Neue Anschrift: Fa. DRAGOCO, Forschungsabteilung, D-3450 Holzminden.



Eliminierung von HX können hieraus $\Delta^{3(5)}$ -Olefine oder die entsprechenden Δ^5 -Isomeren gebildet werden. Ebenfalls durch Protonierung an C-4, jedoch unter C-3/C-4-Bindungsöffnung, können über ein sekundäres Carbenium-Ion 5β -Methyl-A-nor-Steroid-3-halogenide entstehen, die unter Eliminierung von HX Δ^2 - 5β -Methyl-A-nor-Steroide ergeben müssten. Eine Protonierung an C-3 oder C-5, die unter C-3/C-5-Bindungsöffnung die entsprechenden C-3 bzw. C-5-substituierten Produkte ergeben müsste, ist unwahrscheinlich¹²⁾.

Die schonende Cyclopropan-Ringöffnung an 4a-c wurde bei tiefer Temperatur (-60°C) durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff bis zur Sättigung in verdünnte Chloroformlösungen (ca. 0.02 M 4a-c) vorgenommen. Hierbei wurde der Cyclopropanring offenbar streng regioselektiv geöffnet unter ausschließlicher Bildung der 5α -Chlor- 3β -methyl-A-nor-Steroide 5a-c. Die Konstitutionszuordnung ergibt sich für 5a-c aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tab. 2) die neben den charakteristischen Signalen angulärer Methylgruppen jeweils ein Dublett bei $\delta = 1.02$ für die $3\beta\text{-CH}_3$ -Gruppe aufweisen. Alternativprodukte mit 5β -Methyl-3-chlor-A-nor-Partialstruktur sind nicht nachweisbar, da das hierin für CH-3 zu erwartende NMR-Signal bei $\delta = 4.2$ ¹³⁾ nicht auftritt. Die zu 5a-c führende C-4/C-5-Bindungsöffnung schließt Konfigurationsänderung an C-3 aus, so daß 5a-c aufgrund der β -Konfiguration der C-10- und C-3-Methylgruppen 5α -konfiguriert sein müssen. Die Konstitution von 5a-c wird weiterhin durch Elementaranalysen und Massenspektren gestützt (s. exp. Teil).

Der angegebene Reaktionsverlauf wird vom Lösungsmittel erheblich beeinflußt. Während polare aprotische Solventien gut geeignet sind, erfolgt in unpolarem Medium (n-Pentan) keine Cyclopropan-Ringöffnung. Die quantitative Dehydrohalogenierung der

thermolabilen Halogenide **5a–c** gelang auf präparativ einfache Weise durch langsames Filtrieren der Chloroform-Lösungen über basisches Aluminiumoxid bei Raumtemperatur und ergab in Ausbeuten von ca. 95% die 3-Methyl-A-nor-Steroide **6a–c** (NMR: Tab. 2) sowie jeweils ca. 1% der Δ^5 -Isomeren, die durch ein NMR-Signal bei $\delta = 5.25$ (CH-6) charakterisiert werden. Bei dem neben **6c** vorliegenden Δ^5 -Isomeren erscheint das NMR-Signal für die $3\beta\text{-CH}_3$ -Gruppe bei $\delta = 1.04$ (d, $J = 6.5$ Hz).

Die durch analoge Umsetzung mit HBr darstellbaren, bei Raumtemperatur instabilen 5α -Bromide lassen sich massenspektrometrisch nachweisen und durch Filtrieren der Reaktionslösungen über basisches Aluminiumoxid ebenfalls in die Olefine **6a–c** mit Ausbeuten von 90–95% überführen. Das Δ^5 -Isomere entstand auch hier nur in Spuren.

Es wurde geprüft, ob sich die $\Delta^{3(5)}$ -Doppelbindung nach Δ^5 isomerisieren lässt. Bei Umsetzung der 3-Methyl-A-nor-Steroide **6a–c** mit HCl unter den auch für die Cyclopropan-Ringöffnung verwendeten Bedingungen ($\text{CHCl}_3/-60^\circ\text{C}$) bildeten sich offenbar unter regioselektiver *cis*-Addition¹⁴⁾ bevorzugt die 5α -Chloride **5a–c** zurück. Die NMR-Spektren des aus **6a–c** erhaltenen Materials stimmten mit denjenigen der aus **4a–c** erhaltenen Produkte überein. Durch Filtrieren über basisches Aluminiumoxid wurden wiederum **6a–c** sowie Spuren der Δ^5 -Isomeren erhalten. Das 3-Methyl- $\Delta^{3(5)}$ -A-nor-Steroid-System widersteht somit typischen Bedingungen der Doppelbindungsisomerisierung¹⁵⁾. Die bevorzugte Bildung der $\Delta^{3(5)}$ -Olefine bei den genannten Eliminierungsreaktionen dürfte eine Folge höherer Substitution im Produkt, aber auch größerer konformativer Flexibilität bei Anordnung der Doppelbindung im peripheren Ring A sein.

Zum Konstitutionsbeweis wurden **6a–c** zusätzlich durch Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung mit Zink/Eisessig in die Seco-diketone **7a–c** übergeführt. In den Massenspektren von **7a–c** erscheint jeweils als Basis-Peak ein durch McLafferty-Umlagerung unter C-1/C-10-Bindungsbruch gebildetes Bruchstück *a*, das einem Verlust von 70 Masseneinheiten entspricht. Die Aldolkondensation von **7a–c** ergab die Δ^4 -Steroid-3-ketone **8a**¹⁶⁾, **8b**⁶⁾ und **8c**¹⁷⁾, die nach schichtchromatographischer Reinigung als Hauptprodukte kristallisiert vorlagen.

¹H-NMR-Spektren

Für das Cyclopropan-System der 6β -Carbinole **2a–c** wie der Kohlenwasserstoffe **4a–c** erscheinen in den ¹H-NMR-Spektren jeweils bei charakteristisch niedrigen chemischen Verschiebungen zwei Doppeldoublets als AB-Teil eines ABX-Kopplungsmusters, dessen X-Teil (CH-3) durch Methyl-Signale verdeckt wird, die Cyclopropyl-Protonen von **3a–c** sind wegen paramagnetischer Verschiebung durch die C-6-Carbonylgruppe nicht mehr zu lokalisieren. Bei **2a–c** und **4a–c** erfolgt die Signalzuordnung für das 4α -H bzw. 4β -H aufgrund unterschiedlicher vicinaler Kopplungskonstanten, die bei 1,2,2-trisubstituierten Cyclopropan-Derivaten für *cis*-Kopplung stets größere Werte als für *trans*-Kopplungen ergeben¹⁸⁾ (Tab. 1).

In Analogie zu Zürcher¹⁹⁾ wurden ¹H-NMR-Inkrementen für die Ring-A/B-Partialstrukturen der hier diskutierten Verbindungen ermittelt. Die $3\alpha,5$ -Cyclo-Steroide **4a–c** und die 3-Methyl- $\Delta^{3(5)}$ -A-nor-Derivate **6a–c** zeigen für das CH_3 -19-Signal paramagnetische Verschiebungen, aus denen sowohl für das $3\alpha,5$ -Cyclo- als auch für das 3-Methyl- $\Delta^{3(5)}$ -A-nor-System nahezu gleiche Inkrementen ($\Delta\delta \approx +0.12$) resultieren (Tabb. 1, 2). Charakteristisch für **6a–c** ist das bei $\delta = 1.57$ auftretende Signal für die CH_3 -4-Gruppe.

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (δ [CDCl₃], CHCl₃ als interner Standard), Kopplungskonstanten ($J_{\text{gem}}/J_{\text{vic}}$ [Hz]) und Inkrementen für Substituenten-Effekte¹⁹ [ppm] der Cyclo-Steroide **2a**, **b**, **3a**, **b** und **4a–c**

4 α -H (dd)	4 β -H (dd)	NMR-Daten		CH ₃ -18 (s)	CH ₃ -19 (s)	Inkrementen CH ₃ -18 CH ₃ -19	Partial- struktur
		6 α -H (t)	CH ₃ -21,-22 (2d, $J = 7$ Hz)				
2a	0.24 (5/8)	0.49 (5/3)	3.20 (0/3)	—	0.68	1.01	+0.04
2b	0.24 (5/8)	0.47 (5/3)	3.21 (0/3)	0.80 + 0.89	0.67	1.01	+0.03
3a	—	—	—	—	0.73	1.03	+0.09
3b	—	—	—	0.87 + 0.96	0.73	1.02	+0.09
4a	0.02 (5/8)	0.32 (5/3.5)	—	—	0.67	0.89	+0.03
4b	0.03 (5/8)	0.31 (5/3.5)	—	0.83 + 0.91	0.67	0.89	+0.03
4c	0.01 (5/7.5)	0.33 (5/3.5)	—	—	0.71	0.89	+0.02

Tab. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (δ [CDCl₃], TMS als interner Standard) und Inkrementen für Substituenten-Effekte¹⁹ [ppm] von **5a–c**, **6a–c** und **7a–c**

CH ₃ -4	NMR-Daten		CH ₃ -18 (s)	CH ₃ -19 (s)	Inkrementen CH ₃ -18 CH ₃ -19	Partialstruktur
	CH ₃ -21,-22 (2d, $J = 7$ Hz)	(2d, $J = 7$ Hz)				
5a	1.04 (d, $J = 7$ Hz)	—	0.67	1.16	+0.03	+0.39
5b	1.02 (d, $J = 7$ Hz)	0.83 + 0.93	0.67	1.15	+0.03	+0.37
5c	1.02 (d, $J = 7$ Hz)	—	0.71	1.15	+0.02	+0.36
6a	1.57 (s,")	—	0.68	0.90	+0.04	+0.13
6b	1.57 (s,")	0.83 + 0.92	0.68	0.89	+0.04	+0.11
6c	1.57 (s,")	—	0.72	0.90	+0.03	+0.11
7a	2.14 (s)	—	0.73	1.11	+0.09	+0.34
7b	2.16 (s)	0.85 + 0.94	0.74	1.12	+0.10	+0.34
7c	2.16 (s)	—	0.78	1.12	+0.09	+0.33

ORD-Spektren

Die Cyclo-Steroide **4a** – **c** und die A-Nor-Olefine **6a** – **c** ergeben ORD-Kurven positiven Drehsinns, deren Grundrotationen mit zunehmender Kettenlänge des 17β -Substituenten ansteigen. Bei **6a** – **c** ist ein negativer Cotton-Effekt festzustellen, der von der $\Delta^{3(5)}$ -Doppelbindung verursacht wird, dessen Maximum aber meßtechnisch nicht erfaßt werden konnte.

Tab. 3. ORD-Daten ($[\Phi] \times 10^{-3}$), λ (nm), von **4a** – **c** und **6a** – **c** (Dioxan)

	600	550	500	450	400	350	300	250	220/230
4a	+0.26	+0.32	+0.39	+0.50	+0.67	+0.94	+1.46	+2.70	+5.50
4b	+0.21	+0.25	+0.31	+0.40	+0.53	+0.76	+1.15	+2.25	+4.20
4c	+0.18	+0.21	+0.26	+0.33	+0.45	+0.64	+1.02	+1.97	+3.80
6a	+0.19	+0.23	+0.29	+0.36	+0.49	+0.66	+1.04	+1.19	-2.45
6b	+0.14	+0.19	+0.23	+0.29	+0.38	+0.53	+0.76	+0.72	-2.58
6c	+0.12	+0.14	+0.18	+0.24	+0.30	+0.41	+0.56	±0	-3.30

	Maximum	Nulldurchgang
6a	+1.48 (263)	±0 (240)
6b	+0.92 (268)	±0 (245)
6c	+0.61 (275)	±0 (250)

Herrn Prof. Dr. *H. H. Inhoffen* und Herrn Prof. Dr. *H. Wolf* danke ich für die gewährte Förderung. Herrn Dr. *R. Kutschan* danke ich für die Messung der NMR-Spektren und Herrn Dr. *H. Obermann* für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von Herrn cand. chem. *Uwe Mätzel*)

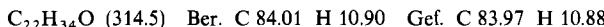
Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kofler-Heizblock-Mikroskop. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 521. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CHCl_3 , TMS als interner Standard): Bruker HFX-90. – Massenspektren (MS): CH-4 (Atlas, Bremen) bzw. MS-9 (AEI, Manchester), gemessen bei 70 eV. – Optische Rotationsdispersions-Spektren (ORD) und spezif. Drehwerte ($[\alpha]_D$): Cary-Recording-Spectropolarimeter 60 (Applied Physics, Monrovia, USA). – Circulardichroismus-Spektren (CD): Dichrograph II (Jouan, Paris). – Elementaranalysen: Mikroanalyt. Laboratorium I. Beetz, Kronach.

20-Methyl-3 α ,5-cyclo-pregnan-6 β -ol (2b): Darstellung analog zu der von *Winstein*⁷⁾ gegebenen Vorschrift. Schmp. 142 °C (Blättchen aus Aceton). – IR (CCl_4): 3620 cm^{-1} . – MS: m/e (%): 316 (43, M^+), 301 (91), 298 (42), 283 (14), 261 (100). $[\alpha]_D = +34^\circ$ ($c = 1.01$ in CHCl_3). – ORD (Dioxan), λ ($[\Phi] \times 10^{-3}$): 600 (+0.11), 500 (+0.15), 400 (+0.27), 300 (+0.63), 250 (+1.30), 230 (+2.20).

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}$ (315.6) Ber. C 83.48 H 11.47 Gef. C 83.42 H 11.51

20-Methyl-3 α ,5-cyclo-pregnan-6-on (3b): Zu einer auf 0 °C abgekühlten Lösung von 6.0 g (19 mmol) **2b** in 150 ml dest. Aceton ließ man unter Rühren 10.5 ml einer Oxidationslösung (22 g Chromsäureanhydrid in 66 ml H_2O und 14 ml konz. Schwefelsäure) innerhalb von 5 min zu tropfen. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wurden 10 ml 2-Propanol zugegeben. Abdestillieren der

Lösungsmittel i. Vak., Zugabe von 100 ml Wasser, Ether-Extraktion und übliche Aufarbeitung ergab 5.7 g (90%) **3b**; Schmp. 94°C, Nadeln (Aceton). — IR: 1680 cm⁻¹ (C=O). — MS: *m/e* (%) = 314 (100, M⁺), 299 (24), 296 (12), 286 (18), 271 (17). — [α]_D = +30.6° (c = 1.08 in CHCl₃). — ORD (Dioxan), λ ([Φ] × 10⁻³): 600 (+0.12), 500 (+0.15), 420 (+0.20, M), 364 (0), 316 (-2.76, M) 300 (0), 250 (+9.20), 230 (+17.0). — CD (Dioxan), λ_{max} ([Θ] × 10⁻³): 287 (-7.90)²⁰.



*Huang-Minlon-Reduktion der Ketone **3a–c***

Jeweils 5.0 g der Ketone **3a** (13 mmol), **3b** (16 mmol) und **3c** (17.5 mmol) wurden mit einer Lösung von 6.0 g NaOH in 70 ml Diethylen glycol und 20 ml (für **3c** 140 ml) Hydrazinhydrat (85 proz.) versetzt und unter Rühren 1 h zum Sieden erhitzt. Man destillierte ab, bis die Reaktionsmischung die Temp. 210°C erreicht hatte, rührte 4 h bei 210°C und versetzte nach Abkühlung mit 0.5 l Wasser. Extraktion mit Petrolether und übliche Aufarbeitung ergaben jeweils ca. 4 g Rohprodukt (gelbes Öl), das durch Säulenchromatographie an 100 g Al₂O₃ (mit 10% AgNO₃ imprägniert) gereinigt wurde. Elution mit 1.5 l olefinsfreiem Petrolether ergab 3.6 g (75%) **4a** bzw. 3.3 g (68%) **4b** bzw. 3.2 g (71%) **4c**.

3 α ,5-Cyclo-cholestan (4a): Schmp. 80–81°C, glänzende Blättchen aus Aceton (Lit.¹¹ 80–80.5°C). — MS: *m/e* (%) = 370 (100, M⁺), 355 (26), 329 (5), 257 (16), 230 (8), 215 (29). — [α]_D = +79.5° (c = 1.02 in CHCl₃) (Lit.¹¹ +79.6°).

20-Methyl-3 α ,5-cyclo-pregnan (4b): Schmp. 69°C, Nadeln aus Aceton. — MS: *m/e* (%) = 300 (100, M⁺), 285 (48), 259 (12), 257 (26), 230 (9), 215 (31). — [α]_D = +71° (c = 1.00 in CHCl₃).

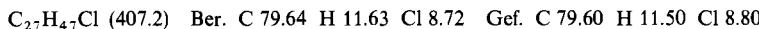


3 α ,5-Cyclo-androstan (4c): Schmp. 67–69°C, Nadeln aus Aceton (Lit.¹¹ 66–67°C). — MS: *m/e* (%) = 258 (41, M⁺), 243 (46), 217 (9), 108 (100). — [α]_D = +74° (c = 1.13 in CHCl₃) (Lit.¹¹ +85.1°).

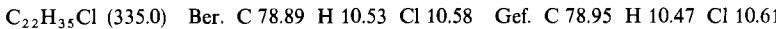
*Cyclopropan-Ringöffnung von **4a–c** mit Chlorwasserstoff*

Durch die auf –60°C gekühlte Lösung von jeweils 200 mg **4a**, **4b** oder **4c** in 15 ml CHCl₃ wurde unter Rühren während 10 min trockenes HCl-Gas geleitet. Man rührte 30 min bei –60°C, erwärme auf Raumtemp., destillierte CHCl₃ i. Vak. ab (20°C Badtemp.) und erhielt jeweils ca. 220 mg der Chloride **5a**, **5b** oder **5c** als farblose, erstarrende Öle. Aufbewahren bei Raumtemp. führte zu partieller Zersetzung unter HCl-Entwicklung.

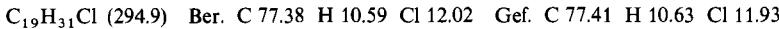
5 α -Chlor-3 β -methyl-A-nor-cholestan (5a): MS: *m/e* (%) = 408, 406 (4, 9; M⁺), 370 (75), 355 (100), 287 (20).



5 α -Chlor-3 β ,20-dimethyl-A-nor-pregnan (5b): MS: *m/e* (%) = 338, 336 (5, 16; M⁺), 300 (46), 285 (100), 257 (17).



5 α -Chlor-3 β -methyl-A-nor-androstan (5c): Schmp. ca. 120°C (Zers.), Nadeln aus CHCl₃. — MS: *m/e* (%) = 296, 294 (1, 2; M⁺), 258 (37), 243 (100).



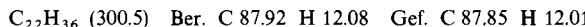
*Cyclopropanringöffnung von **4a–c** und Dehydrohalogenierung zu **6a–c***

Bei –60°C wurde in eine Lösung von 3 g **4a**, **4b** oder **4c** in 200 ml CHCl₃ unter Rühren während 20 min trockenes HCl-Gas eingeleitet. Nach 30 min Stehenlassen bei –60°C wurde die Lösung mit 0.5 l 5 proz. NaHCO₃-Lösung geschüttelt. Langsames Filtrieren (ca. 15 min) der organischen Phase über 50 g basisches Al₂O₃ (Akt.-St. I, Säulen-Ø 2 cm), Nachwaschen mit 50 ml CHCl₃

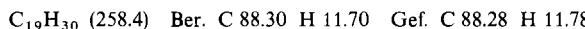
und Abdestillieren des CHCl_3 i. Vak. ergab 2.8 – 2.9 g (93 – 97%) **6a**, **6b** oder **6c** mit jeweils ca. 1% des Δ^5 -Isomeren.

3-Methyl-A-nor-3(5)-cholest-3-en (6a): Schmp. 65 – 67°C, Nadeln aus Aceton (Lit.¹⁾ 64.5 – 65°C). – MS: m/e (%) = 370 (43, M^+), 335 (100), 257 (7). – $[\alpha]_D = +56^\circ$ ($c = 1.03$ in CHCl_3) (Lit.¹⁾ + 57.9 $\pm 1^\circ$.

3,20-Dimethyl-A-nor-3(5)-pregnen (6b): Schmp. 70 – 72°C, Blättchen aus Aceton. – MS: m/e (%) = 300 (36, M^+), 285 (100), 257 (6). – $[\alpha]_D = +52^\circ$ ($c = 0.51$ in CHCl_3).



3-Methyl-A-nor-3(5)-androsten (6c): Schmp. 61 – 63°C, Blättchen aus Aceton. – MS: m/e (%) = 258 (32, M^+), 243 (100). – $[\alpha]_D = +48^\circ$ ($c = 1.04$ in CHCl_3).



Ozonolyse der A-nor-Steroide 6a – c: In eine auf – 70°C gekühlte Lösung von 2.0 g **6a** (5.4 mmol), **6b** (6.7 mmol) oder **6c** (7.8 mmol) in 250 ml CH_2Cl_2 wurde ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom eingeleitet (1001 O_2/h ; 0.4% O_3), bis eine leichte Blaufärbung überschüssiges O_3 anzeigen. Nach Verdrängen des Sauerstoffs durch Stickstoff wurde auf Raumtemp. erwärmt, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die organ. Phase, hierin die entsprechenden Ozonide (NMR: $\delta = 1.48$, s, 3- CH_3), wurde mit 3 g Zinkpulver und 30 ml Eisessig versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Filtrieren, Waschen mit Wasser und übliche Aufarbeitung ergaben jeweils ca. 2 g Rohprodukt, das durch präp. DC (0.5 g pro Platte; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt wurde. Die Hauptzone enthielt 1.8 g (83%) **7a**, 1.9 g (86%) **7b** oder 1.9 g (84%) **7c** als farblose Öle.

4,5-Seco-cholestan-3,5-dion (7a): IR: 1710 cm^{-1} (aliphat. und Sechsring-Keton). – MS: m/e (%) = 402 (17, M^+), 387 (24), 384 (16), 369 (6), 359 (9), 345 (12), 332 (100, $\text{M}^+ - a$). – $[\alpha]_D = +42^\circ$ ($c = 0.93$ in CHCl_3) (Lit.¹⁾ + 43.8 $\pm 1^\circ$). – ORD (Dioxan), λ ($[\Phi] \times 10^{-3}$): 600 (+0.15), 500 (+0.19), 400 (+0.39), 320 (+1.33, M), 289 (0), 275 (–0.31, M), 260 (0), 220 (+1.05). – CD (Dioxan), λ ($[\Theta] \times 10^{-3}$): 300 (+1.40, M), 295 (1.39, S).

20-Methyl-4,5-seco-pregn-3,5-dion (7b): IR: 1710 cm^{-1} (aliphat. und Sechsring-Keton). – MS: m/e (%) = 332 (30, M^+), 317 (20), 314 (13), 289 (9), 262 (100, $\text{M}^+ - a$). – $[\alpha]_D = +28^\circ$ ($c = 1.09$ in CHCl_3). – ORD (Dioxan), λ ($[\Phi] \times 10^{-3}$): 600 (+0.08), 500 (+0.11), 400 (+0.23), 323 (+0.98, M), 294 (0), 275 (–0.59, M), 240 (–0.09). – CD (Dioxan), λ ($[\Theta] \times 10^{-3}$): 300 (+1.25, M), 295 (+1.20, S).

4,5-Seco-androstan-3,5-dion (7c): IR: 1710 cm^{-1} (aliphat. und Sechsring-Keton). – MS: m/e (%) = 290 (29, M^+), 275 (16), 272 (11), 247 (10), 233 (11), 220 (100, $\text{M}^+ - a$). – $[\alpha]_D = +29^\circ$ ($c = 1.12$ in CHCl_3). – ORD (Dioxan), λ ($[\Phi] \times 10^{-3}$): 600 (+0.08), 500 (+0.13), 400 (+0.28), 320 (+1.62, M), 297 (0), 275 (–1.42, M), 220 (–0.55). – CD: (Dioxan), λ ($[\Theta] \times 10^{-3}$): 300 (+2.28, S), 297 (+2.29, M).

Aldol-Kondensation der Diketone 7a – c

1.5 g **7a** (3.7 mmol), **7b** (4.5 mmol) oder **7c** (5.2 mmol) wurden in 150 ml 1 proz. ethanol. NaOH gelöst. Nach 1 h Rühren bei 50°C destillierte man Ethanol i. Vak. ab, fügte 100 ml Wasser hinzu und arbeitete auf. Die Rohprodukte (jeweils ca. 1.5 g gelbes Öl) wurden einer präp. DC (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1; 0.5 g pro Platte) unterzogen; Zone 1: 1.2 g (84%) **8a** bzw. 1.1 g (80%) **8b** bzw. 1.2 g (86%) **8c**, Zone 2: jeweils ca. 0.1 g des entsprechenden Δ^4 -Steroid-3,6-dions (NMR: $\delta = 6.17$, 4-H).

4-Cholesten-3-on (8a): Schmp. 80 – 81°C, Nadeln aus Methanol (Lit.¹⁶⁾ 81 – 82°C). – $[\alpha]_D = +89^\circ$ ($c = 1.02$ in CHCl_3) (Lit.¹⁶⁾ + 92°C).

20-Methyl-4-pregnien-3-on (**8b**): Schmp. 140 – 142 °C, Nadeln aus Methanol (Lit.⁶⁾ 143 – 144 °C).
 $[\alpha]_D = +109^\circ$ ($c = 1.02$ in CHCl_3) (Lit.⁶⁾ +113°).

4-Androsten-3-on (**8c**): Schmp. 103 – 105 °C, Nadeln aus Methanol (Lit.¹⁷⁾ 104 – 105 °C).
 $[\alpha]_D = +108^\circ$ ($c = 1.01$ in CHCl_3) (Lit.¹⁷⁾ +110°).

Literatur

- ¹⁾ *H. Schmid und K. Kägi, Helv. Chim. Acta* **33**, 1582 (1950).
- ²⁾ *D. Curotti, A. Romeo und I. Torrini, Gazz. Chim. Ital.* **101**, 475 (1971).
- ³⁾ *E.-J. Brunke und H. Wolf, Tetrahedron* **34**, 707 (1978); *E.-J. Brunke, R. Böhm, L. Grotjahn und H. Wolf, Chem. Ber.* **111**, 1404 (1978).
- ⁴⁾ Die hier erhaltenen ¹H-NMR-Inkremente ermöglichen auch die Konstitutionsaufklärung 14 β -konfigurierter 3 α ,5-Cyclo- Δ^8 -ergosten-Derivate^{3, 5)}.
- ⁵⁾ *E.-J. Brunke, Chem. Ber.* **111**, 3015 (1978).
- ⁶⁾ *J. P. Dusza und W. Bergmann, J. Org. Chem.* **25**, 79 (1960).
- ⁷⁾ *E. M. Kosower und S. Winstein, J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4347 (1956).
- ⁸⁾ *A. Butenandt und L. Suranyi, Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **75**, 591 (1942).
- ⁹⁾ *I. M. Heilbron, J. Hodges und F. S. Spring, J. Chem. Soc.* **1938**, 759.
- ¹⁰⁾ **2a, c** und **3a, c** entsprachen in Schmp. und $[\alpha]_D$ -Werten den Literaturangaben.
- ¹¹⁾ *A. F. Wagner, N. E. Wolff und E. S. Wallis, J. Org. Chem.* **17**, 529 (1952).
- ¹²⁾ *P. de Mayo, Molecular Rearrangements*, Bd. 1, S. 254, Interscience Publishers J. Wiley & Sons, New York 1963; *R. C. Cookson, D. P. G. Hamon und J. Hudec, J. Chem. Soc.* **1963**, 5782.
- ¹³⁾ *L. M. Jackman und S. Sternhell, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, S. 64, Pergamon Press, Oxford 1969.
- ¹⁴⁾ *R. C. Fahey und C. A. McPherson, J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2445 (1971).
- ¹⁵⁾ *L. F. Fieser und M. Fieser, Steroids*, S. 285, 287, Verlag Chemie Weinheim 1961.
- ¹⁶⁾ *L. F. Fieser, Org. Synth.* **35**, 43 (1955).
- ¹⁷⁾ *A. Butenandt, L. Karlson-Poschmann, G. Failer, U. Schiedt und E. Biekert, Liebigs Ann. Chem.* **575**, 123 (1951).
- ¹⁸⁾ *D. J. Patel, M. E. H. Howden und J. D. Roberts, J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3218 (1963).
- ¹⁹⁾ *R. F. Zürcher, Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963).
- ²⁰⁾ CD-Spektrum von **2a** (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 287 \text{ nm}$ ($[\Theta] = 8300$).

[266/78]