

wesentlich grösser, als man elektrostatisch als Beitrag einer Ladung q_e zum Feldgradienten beim Cl-Kern erwarten würde. Er korrigiert offenbar die in der verwendeten quantenchemischen Methode und die in der *Townes-Dailey*-Näherung enthaltenen Vernachlässigungen in summarischer Weise. Die dadurch eingeführte Korrektur könnte auch in anderen Fällen eine anschauliche Interpretation der Kernquadrupolkopplungskonstanten erlauben.

Wir danken Herrn Dr. *Straub*, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel, für die Mitteilung unveröffentlichter Resultate von *ab-initio*-Berechnungen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *E. Kloster-Jensen*, Acta chem. Scand. 18, 1629 (1964); *E. Kloster-Jensen*, J. Amer. chem. Soc. 91, 5673 (1969).
- [2] *L. A. Bashford, H. J. Emeleus & H. V. A. Briscoe*, J. chem. Soc. 1938, 1358.
- [3] *P. A. Straub & A. D. McLean*, private Mitteilung. Wird demnächst veröffentlicht.
- [4] *G. E. Peterson & P. M. Bridenbaugh*, Rev. scient. Instr. 35, 698 (1964).
- [5] *A. A. Westenberg, J. H. Goldstein & E. B. Wilson*, J. chem. Physics 17, 1319 (1949).
- [6] *A. Grubenmann*, Dissertation, Universität Zürich, 1969.
- [7] *P. A. Casabella & P. J. Bray*, J. chem. Physics 28, 1182 (1958).
- [8] *C. H. Townes & B. P. Dailey*, J. chem. Physics 17, 787 (1949).
- [9] *E. Scrocco & J. Tomasi*, Theoret. chim. Acta 2, 386 (1964).

219. Totalsynthese von Steroiden

1. Mitteilung

rac-17 β -Hydroxy-des-A-androst-9-en-5-on¹⁾

von **G. Saucy²⁾**, **R. Borer²⁾** und **A. Fürst³⁾**

Chemische Forschungsabteilungen der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Nutley (N.J., USA) und Basel

(28. VII. 71)

Summary. In connection with earlier work on the synthesis of 9 β ,10 α -steroids, a new and practical synthesis of *rac*-17 β -hydroxy-des-A-androst-9-en-5-one (**19**) has been developed, based on a novel stereoselective condensation of 7-hydroxy-1-nonen-3-one (**3**) with 2-methyl-cyclopentane-1,3-dione (**9**) and subsequent transformations of the resulting tricyclic diene ether **12**.

Vor kurzem berichteten wir [2] über unsere ersten Versuche zur Synthese von *rac*-17 β -Hydroxy-des-A-androst-9-en-5-on (**19**), welches für die Gewinnung von 9 β ,10 α -Steroiden von Bedeutung ist [3]. Als Fortsetzung dieser Arbeiten wird nun eine neue, ergiebige und weitgehend stereoselektive Totalsynthese von **19** beschrieben⁴⁾.

In unserem Syntheseplan figurierte der Dienoläther **13** als eigentliche Schlüsselsubstanz, dem wir im Hinblick auf das Problem der rationellen Gewinnung des

¹⁾ Die hier veröffentlichten Resultate bildeten Teil eines Vortrages [1].

²⁾ *Hoffmann-La Roche Inc.*, Nutley, N.J., USA.

³⁾ *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG*, Basel.

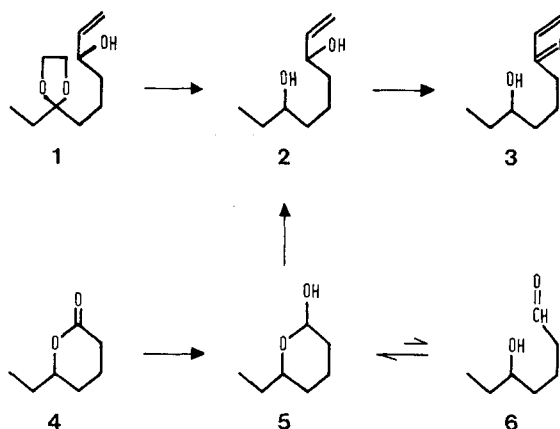
⁴⁾ Für Literaturangaben betreffend die Herstellung dieser Verbindung vgl. [2].

trans-Hydrindan-Systeme (vgl. **14**) eine besondere Bedeutung zumassen. Wir hofften nämlich, im heterocyclischen Gerüst **13** die 14,15-Doppelbindung selektiv⁵⁾ und bevorzugt von der α -Seite her hydrieren zu können. Diese Erwartung gründete sich auf Resultate [5], die bei der Hydrierung von Steroid-8,14-dienen erhalten worden sind.

Zur Gewinnung des Diens **12** planten wir, vom bicyclischen Produkt **11** auszugehen, welches seinerseits aus dem Vinylketon **3** und 2-Methyl-cyclopentan-1,3-dion (**9**) über das *Michael*-Addukt **10** zugänglich erschien. Für den Übergang von **11** in **12** wäre formal eine Isomerisierung und intramolekulare Wasserabspaltung erforderlich. Der weitere Plan zur Umwandlung des Hydrierungsproduktes **14** in das gewünschte Endprodukt **19** über das Triketon **17** ist aus dem Schema II ersichtlich.

Die als Ausgangssubstanz benötigte Komponente, das Hydroxy-vinylketon **3**, haben wir auf zwei Wegen synthetisiert (vgl. Schema I):

Formelschema I
(racemische Verbindungen)



a) Aus dem Ketal **1** [2] durch saure Hydrolyse und Reduktion des Zwischenproduktes mittels Lithiumaluminiumhydrid zum allylischen Diol **2**, das sich mit Braunstein selektiv zu **3** oxydieren liess.

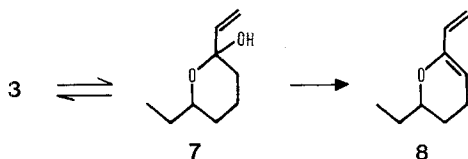
b) Aus dem Sechsring-Lacton **4** [6] durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) zum Lactol **5**⁶⁾ und Umsetzung des letzteren mit überschüssigem Vinylmagnesiumchlorid. Beide Reaktionen verlaufen beinahe quantitativ. Vermutlich reagiert mit Vinylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran der freie Hydroxyaldehyd **6**. Jedenfalls lässt sich auf Grund des IR.-Spektrums (Chloroform-Lösung) das Verhältnis cyclisches Halbacetal **5** zur offenen Form **6** auf ca. 100:1 schätzen⁷⁾ (zur Tautomerie von ω -Hydroxy-aldehyden vgl. [8]). – Aus der Kernresonanzanalyse

⁵⁾ Zur Partialhydrierung von 3-Alkoxy- $\Delta^{3,5}$ -steroid-dienen vgl. [4].

⁶⁾ Die Reduktion eines δ -Lactons mittels DIBAL-H ist schon früher beschrieben worden, vgl. z. B. [7].

⁷⁾ Zwecks Charakterisierung wurde **5** (= **6**) in das 4-Phenylsemicarbazon übergeführt.

(s. exper. Teil) folgt, dass das Lactol **5** als Gleichgewichtsgemisch von *cis-trans* Isomeren (Verhältnis ca. 1:2) vorliegt, vgl. [9].



Das Hydroxy-vinylketon **3** ist relativ unbeständig. Es liess sich weder durch Destillation noch durch Chromatographie ganz rein erhalten und ist gegenüber Säuren besonders empfindlich. UV.-Messungen⁸⁾ ergaben, dass **3** (UV.-Maximum bei ca. 206 nm) mit Säure – sehr wahrscheinlich über das cyclische Hemiacetal **7** – leicht in das ebenfalls nicht besonders stabile Dien **8** (UV.-Maximum bei 245 nm) übergeht. Mit $3 \times 10^{-5} N$ Schwefelsäure in Acetonitril beträgt die Halbwertszeit des Überganges **3** $\rightarrow$ **8** bei Raumtemperatur ca. 100 Min.

Der Versuch einer *Michael*-Addition von 2-Methyl-cyclopentan-1,3-dion (**9**) an das Vinylketon **3** mit Hilfe von Pyridin in siedendem Toluol [10] verlief überraschend: Anstelle des erwarteten Produktes **10** erhielten wir direkt und in guter Ausbeute den Dienoläther **12**. Die gleiche Verbindung entstand ebenfalls in hoher Ausbeute bei der Umsetzung von **3** mit dem β -Diketon **9** in kochendem Xylol-Eisessig [11].

Die Dienoläther-Struktur **12** für die erhaltene relativ stabile, kristalline Verbindung ergab sich aus den spektralen Daten: Das UV.-Maximum bei 253 nm ($\epsilon = 17600$) in Äthanol zeigt das heteroannulare Dien an. In alkalischer Lösung (6N Natronlauge in Äthanol) treten im UV.-Spektrum zwei Maxima ($\epsilon_{298} = 9100$ und $\epsilon_{405} = 10300$) auf, was auf eine leichte Enolisierbarkeit des Fünfring-Ketons hindeutet. Im IR.-Spektrum sind das Fünfring-Keton (Bande bei 1760 cm^{-1}) und der Enoläther (Bande bei 1647 cm^{-1})⁹⁾ erkennbar. Auch das NMR.-Spektrum (vgl. exper. Teil) stimmt mit der Struktur **12** überein.

Die Verbindung **12** enthält zwei chirale Zentren, weshalb man bei ihrer Bildung aus **3** und **9** mit dem Auftreten von zwei Racematen zu rechnen hatte. Gemäss NMR., Dünnschicht- und gas-chromatographischen Untersuchungen erwies sich jedoch das in hoher Ausbeute (über 80%) anfallende (kristalline) Präparat **12** als ein einziges Racemat.

Ein zweites Paar von Diastereomeren liess sich bisher aus den Mutterlaugen nicht isolieren. Diese bemerkenswert hohe Stereoselektivität¹⁰⁾ müsste bei Verwendung optisch aktiver Kondensationspartner vom Typus **3** zu einem Produkt entsprechender optischer Reinheit führen.

Die eindeutige Ermittlung der sterischen Verhältnisse erwies sich in der racemischen Reihe als schwierig. Die in der Formel **12** angegebene *trans*-Ständigkeit der Äthyl- zu der angularen Methyl-Gruppe liess sich jedoch durch weitere Arbeiten mit optisch aktiven Verbindungen vom Typus **3** beweisen [1].

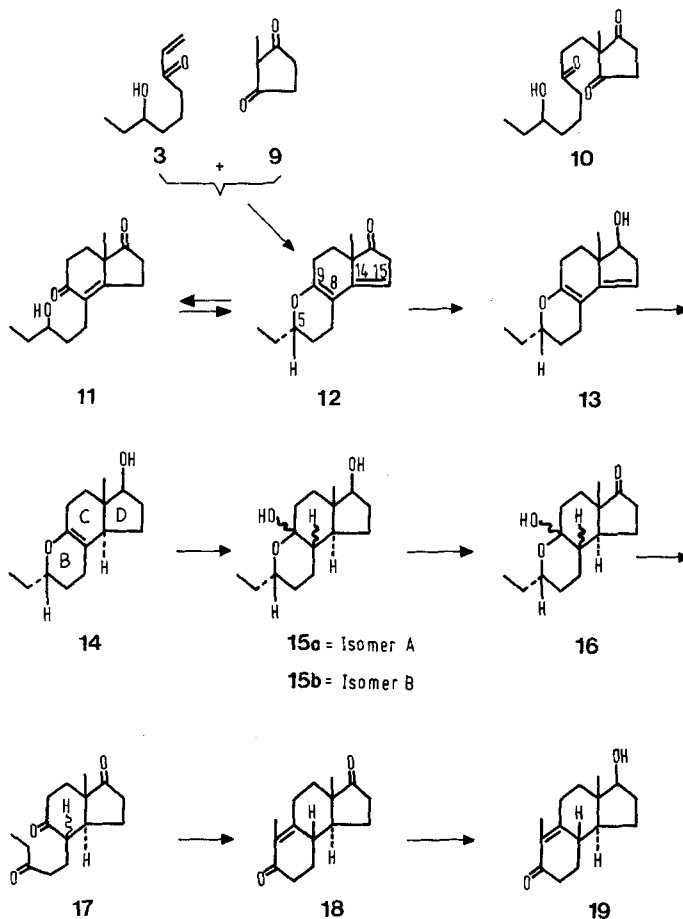
⁸⁾ Wie danken Dr. V. Toome, Nutley, für diese Untersuchungen.

⁹⁾ Die Enolätherbande des Dihydropyrans liegt bei 1644 cm^{-1} [12].

¹⁰⁾ Dabei könnte der Struktur **7** eine entscheidende Bedeutung zukommen. Der mögliche Mechanismus der Reaktion **3** + **9** $\rightarrow$ **12** soll in einer späteren Mitteilung diskutiert werden.

Durch Behandlung mit 1N Schwefelsäure in Aceton bei Raumtemperatur wird der tricyclische Enoläther **12** zum α,β -ungesättigten bicyclischen Diketon **11** hydrolysiert. Die physikalischen Daten (s. exper. Teil) der chromatographisch gereinigten öligen Verbindung stimmen mit der Struktur **11** überein. Mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol geht **11** schon bei Raumtemperatur in kurzer Zeit unter Wasserabspaltung wieder in **12** über. Auch in Chloroform-Lösung (ebenfalls bei Raumtemperatur) bildet sich aus **11** leicht **12** zurück, z. T. schon bei der Aufnahme der IR.- und NMR.-Spektren.

Formelschema II
(racemische Verbindungen)



Zur Umwandlung in das racemische Endprodukt **19** wurde **12** mit LiAlH_4 praktisch quantitativ zum Alkohol **13** reduziert. Die sterische Lage der Hydroxylgruppe (*cis* zur angularen Methylgruppe) ergibt sich eindeutig aus dem Kernresonanzspektrum: Verschiebung des Methylsignals von 1,13 ppm (s) auf 0,97 ppm (s) beim Übergang **12** $\rightarrow$ **13**; vgl. [13].

Die angestrebte selektive und stereospezifische Hydrierung des Diens **13** zum Monoen-Derivat **14** gelang mit Palladiumkohle in Toluol. Das Rohprodukt enthielt gemäss gas-chromatographischer Analyse ca. 80% der gewünschten Verbindung **14**, deren Stereochemie (*trans*-Hydrindan) sich aus der schliesslichen Überführung in **18** ergibt.

Durch Behandlung mit 1 N Schwefelsäure in Aceton bei Zimmertemperatur lieferte das rohe Hydrierungsprodukt **14** ein Gemisch von zwei kristallinen, isomeren Hydrtisierungsprodukten **15a** und **15b** im Verhältnis von ca. 4:1. Ihre Stereochemie an den Zentren 8 und 9 konnte bisher nicht eindeutig ermittelt werden. Durch Oxydation mit Chromtrioxid in Aceton-Schwefelsäure gaben beide das gleiche Triketon **17**. Mit Chromtrioxid-Schwefelsäure in 1,2-Dichloräthan (Zweiphasensystem) wurde aus **15a** das entsprechende Fünfring-Keton **16** als Hauptprodukt erhalten, das bei weiterer Oxydation ebenfalls das Triketon **17** lieferte.

Zur Öffnung des sauerstoffhaltigen Ringes durch Oxydation ist zu bemerken, dass dabei die Chiralität des Zentrums C-5 aufgehoben wird. Durch Erhitzen von **17** mit *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol entstand in hoher Ausbeute das Des-A-steroid **18**¹¹). Die Gesamtausbeute für die fünfstufige Umwandlung des Dienoläthers **12** in das *rac*-Des-A-androstan-Derivat **18** betrug 53%.

Im Hinblick auf die Gewinnung von 9 β ,10 α -Steroiden, worüber an anderer Stelle berichtet werden soll (vgl. auch [1]), wurde das Diketon **18** mittels Lithium-tributoxy-aluminiumhydrid selektiv zum 17 β -Alkohol **19** reduziert. Letztere Verbindung erwies sich als identisch mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat [16].

Für die Ausführung der Mikroanalysen (Dr. A. Dirscherl, Basel; Al Steyermark, Nutley), die Aufnahme der NMR.-Spektren (Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold, Basel; Dr. T. Williams, Nutley), der IR.-Spektren (Dr. L. Chopard, Basel; Mrs. S. Traiman, Nutley) und der UV.-Spektren (Dr. J. Würsch, Basel; Dr. V. Toome, Nutley) möchten wir unseren Dank aussprechen.

Experimenteller Teil¹²⁾

Allgemeines. Abkürzungen: Ä = Diäthyläther; An = Aceton; B = Benzol; DC. = Dünnschichtchromatogramm; Eg = Essigester; Fr. = Fraktion(en); GC. = Gas-Chromatogramm; Hx = Hexan; IÄ = Diisopropyläther; Me = Methanol; ML. = Mutterlauge(n); Thf = Tetrahydrofuran; To = Toluol; W = Wasser. – Die Smp. sind korrigiert. – Zur Adsorptions-Chromatographie wurde Kieselgel *Merck* (Korngrösse 0,05–0,2 mm) oder neutrales Aluminiumoxid (Alox), Aktivität III, *Camag AG*, verwendet. – Die Reaktionen und Reinigungsoperationen wurden routinemässig im DC. verfolgt [Kieselgel G, *Merck*, Laufmittel B-Eg (4:1) oder (1:1), Sprühreagens: 50-proz. *p*-Toluolsulfonsäure in W, Erhitzen der Platten auf 140°]. – Übliche Aufarbeitung: Aufnehmen in Ä (falls nicht anders angegeben), Waschen mit W, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, mit W, Trocknen der organischen Phase mit Na₂SO₄ und Eindampfen im Rotationsverdampfer bei 50°. – Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit-Lösung, die IR.-Spektren in KBr und/oder CHCl₃-Lösung bestimmt. Die NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian-A-60*-Spektrometer in CDCl₃ [Verbindung **15b** in (CD₃)₂SO] aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm [interner Standard: Tetramethylsilan (TMS) = 0] angegeben. *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multipllett.

1. *rac*-1-Nonen-3,7-diol (**2**). – a) *Aus 1*: Eine Lösung von 40 g Ketal **1** [2] in 100 ml An wurde mit 50 ml 1 N H₂SO₄ versetzt und 25 Std. bei 25° stehengelassen. Das nach der Aufarbeitung erhaltene rohe Keton (34,2 g) wurde in 300 ml abs. Ä gelöst. Für die Reduktion zum Diol **2** wurde diese Lösung im Verlaufe einer Std. zur eisgekühlten Lösung von 7 g LiAlH₄ in 300 ml abs. Ä getropft.

¹¹⁾ Diese racemische Verbindung wurde erstmals in [14] beschrieben, vgl. auch [15].

¹²⁾ Mitbearbeitet von G. Weber.

Das Gemisch wurde noch 3 Std. bei 0–5° gerührt und dann vorsichtig unter Eiskühlung mit ca. 10 ml einer konz. Lösung von NaOH-Na₂SO₄ (1:1) versetzt. Die resultierende Suspension wurde filtriert und der Rückstand gründlich mit Ä gewaschen. Das nach Eindampfen der vereinigten Filtrate erhaltene rohe Diol **2** (35,5 g) war gemäss DC. praktisch einheitlich und für die Oxydation zum Vinylketon **3** genügend rein.

Ein reines Präparat wurde durch Chromatographie von 10 g rohem Diol an 500 g Kieselgel erhalten. Nach den ersten 6 Fr. [je 500 ml; Fr. 1–3: Hx-Ä-(1:1); Fr. 4–6: Hx-Ä-(1:4)] (verworfen) wurde das reine Diol (7,8 g nach Abdampfen des Lösungsmittels) mit Ä (Fr. 7–9) und Ä-Me-(4:1) (Fr. 10–12) eluiert. Eine Probe des chromatographisch gereinigten Diols **2** ($n_D^{23} = 1,4680$) wurde für die Analyse destilliert. Sdp. ca. 90°/0,01 Torr (Kragenkolben); Resultate s. unter b.

b) *Aus Lacton 4 via Lactol 5*: Eine Lösung von 80 g δ -Lacton **4** [6] in 800 ml To wurde innerhalb von 45 Min. unter Rühren bei –70° (An-Trockeneis-Bad) mit 537 ml einer käuflichen¹³⁾, 25-proz. Lösung von DIBAL-H in To versetzt. Das Gemisch wurde nach 1½ Std. Rühren bei –70° auf ein Gemisch von 2 kg Eis und 134 ml konz. H₂SO₄ gegossen. Die Aufarbeitung ergab 74,3 g *Lactol 5*, das sich auf Grund der IR.- und DC.-Analyse als praktisch rein erwies¹⁴⁾. Für die Analyse wurde eine Probe durch eine kurze *Vigreux*-Kolonne destilliert: Sdp. 60°/1,5 Torr; $n_D^{24} = 1,4522$. – IR.-Spektrum (CHCl₃): **5:6** ca. 100:1. – NMR.-Signale: 0,90, 0,92 (*t*, *t*, 3H, $J = 7$ Hz, –CH₂CH₃); 4,70, 5,28 ppm (*m*, *s*, 1H, Cl-H_{ax}:Cl-H_{eq} ca. 2:1).

C₇H₁₄O₂ (130,19) Ber. C 64,58 H 10,84% Gef. C 64,68 H 11,17%

Behandeln des Lactols mit 4-Phenylsemicarbazid in Me (15 Min., Rückfluss) führte zum 4-Phenylsemicarbazon des Aldehyds **6**; Smp. 144–146° (Nadeln aus Me-B); UV.-Max. bei 248 nm ($\epsilon = 26200$).

C₁₄H₂₁N₃O₂ (263,35) Ber. C 63,89 H 8,03 N 15,96% Gef. C 63,67 H 7,58 N 16,11%

Vinyl-Grignard-Reaktion: Eine nach *Normant* [18] aus 21,9 g Mg und 280 ml einer 26-proz. Lösung von Vinylchlorid in Thf bei ca. 50° (Innentemp.) bereitete Vinyl-Grignard-Lösung wurde bei 30° (W-Kühlung) unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 39 g *Lactol 5* (destilliert)¹⁵⁾ in 100 ml Thf versetzt, wobei eine gelartige Masse entstand. Nach Stehen über Nacht wurde das Gemisch mit 500 g Eis und 100 g NH₄Cl versetzt. Die Aufarbeitung ergab 50 g öliges Rohprodukt, das im Hochvakuum durch eine kurze Kolonne destilliert wurde: Hauptfraktion (*Diol 2*), 44,2 g (93%); Sdp. 96–98°/0,3 Torr; $n_D^{24} = 1,4675$. – NMR.-Signale: 0,92 (*t*, 3H, $J = 7$ Hz, –CH₂–CH₃); 2,42 (*s*, 2H, OH); 3,53 (*m*, 1H, C7-H); 4,12 (*m*, 1H, C3-H); 5,08, 5,20 (*m*, 2H, =CH₂); 5,90 ppm (*m*, 1H, $J_{2,3} = 6$ Hz, $J_{cis} = 10$ Hz, $J_{trans} = 17$ Hz, C2-H).

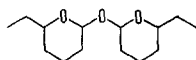
C₉H₁₈O₂ (158,24) Ber. C 68,31 H 11,46% Gef. C 68,45 H 11,78%

2. *rac.-7-Hydroxy-1-nonen-3-on (3) aus 2*: Eine Lösung von 25 g Diol **2** (Rohprodukt, erhalten nach 1a oder 1b) in 1250 ml 1,2-Dichloräthan wurde nach Zugabe von 0,25 g Hydrochinon mit 300 g MnO₂¹⁶⁾ versetzt. Die Suspension wurde nach 1 Std. Rühren (Anstieg der Innentemperatur auf ca. 30°) abgenutscht. Der Filtrerrückstand wurde gründlich mit total 500 ml 1,2-Dichloräthan gewaschen. Nach dem Eindampfen der vereinigten Filtrate im Vakuum unterhalb 40° erhielt man 17,3 g rohes, öliges Vinylketon **3** (UV.-Max. 206–208 nm; $\epsilon = 8800$), das sofort weiterverarbeitet wurde.

3. *rac.-3 α -Äthyl-2,3,5,6,6a,8-hexahydro-6a β -methyl-cyclopenta[f]chromen-7(1H)-on (Enol-äther 12)*. – a) *Durch Kondensation mit Pyridin in Toluol* [10]: Eine Mischung von 17 g Vinylketon

¹³⁾ *Texas Alkyl Inc., USA.*

¹⁴⁾ Beim Stehenlassen wandelt sich **5** langsam in ein Produkt um, das durch Chromatographie an Alox (Elution mit Hx) gereinigt wurde. Gemäss IR.- und NMR.-Spektren dürfte es sich um die folgende Verbindung handeln (vgl. [17]):



Mit verdünnter Säure (z. B. 0,1N Schwefelsäure in Alkohol) liefert dieses Produkt **5** zurück.

¹⁵⁾ In späteren Ansätzen setzten wir mit praktisch gleichem Resultat das nach der DIBAL-H-Reduktion erhaltene rohe *Lactol 5* ein.

¹⁶⁾ Käuflich bei *Winthrop Laboratories, New York.*

3, 19,7 g 2-Methyl-1,3-cyclopentandion (**9**), 11,5 ml Pyridin und 115 ml To wurde 6 Std. unter Benützung eines Wasserabscheiders unter Stickstoff gekocht. Die dunkle Lösung wurde abgekühlt und filtriert, wobei 11,5 g **9** zurückgewonnen wurden. Das Filtrat wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand (22 g) mit 2,2 g Aktivkohle in 200 ml Hx behandelt (30 Min. Rückfluss). Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde filtriert und das Filtrat direkt auf eine Säule mit 220 g Alox gegeben. Durch Waschen der Säule mit insgesamt 2,5 l Hx wurden 14,46 g praktisch reiner (DC.-Analyse) Enoläther **12** eluiert. Der nach dem Eindampfen des Hx-Eluates erhaltene Rückstand lieferte nach einmaliger Kristallisation aus Ae-Hx 12,56 g reines **12**, Smp. 103–105° (gelbliche Kristalle; 50 bzw. 73% Ausbeute, bezogen auf rohes **3** bzw. umgesetztes Diketon **9**). Eine Probe wurde für die Analyse noch zweimal aus Ä-Hx umkristallisiert: farblose Prismen, Smp. 105–105,5° (weitere Daten s. theoret. Teil). – NMR.-Signale: 1,00 (*t*, 3H, *J* = 7 Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1,13 (*s*, 3H, 18- CH_3); 2,85, 3,25 (*AB*-Teil von *ABX*, 2H, *J*_{gem.} = 24 Hz, C16-H); 3,72 (*m*, 1H, C5-H); 5,42 ppm (*t*, 1H, *J* = 2,5 Hz, C15-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232,31) Ber. C 77,55 H 8,68% Gef. C 77,70 H 8,93%

b) *Durch Kondensation mit Eisessig in Xylol* [11]: Ein Gemisch von 16,2 g **3** (Rohprodukt; UV.-Max. bei 208 nm, ϵ = 8880), 210 ml Xylol, 11,5 g 2-Methyl-1,3-cyclopentandion (**9**) und 105 ml Eisessig wurde unter N_2 1½ Std. gekocht. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand (27,9 g) wurde in 270 ml kaltem B aufgeschlämmt. Durch Filtration wurden 1,7 g Diketon **9** zurückgewonnen. Das Filtrat wurde wie oben beschrieben chromatographisch gereinigt (230 g Alox). Die vereinigten Hx-Eluate lieferten nach dem Eindampfen 16,9 g praktisch reines, kristallines Dien **12**. Kristallisation aus Hx-Pentan gab 15,4 g orange gefärbte Kristalle; Smp. 104–106°. Aus der ML. liess sich noch eine zweite Kristallfraktion gewinnen: 1,2 g; Smp. 101–103°. Ausbeute: 16,6 g (69% bez. auf rohes **3** und 82% bez. auf umgesetztes **9**).

4. rac.-7,7a-Dihydro-4-[(S*)-3-hydroxyphenyl]-7aβ-methyl-1,5(6H)-indandion (bicyclisches Keton **11**¹⁷⁾) aus **12**: Eine Lösung von 3,0 g Dienoläther **12** in 60 ml AN wurde mit 30 ml 1N H_2SO_4 versetzt und nach 3 Tagen Stehen bei Raumtemperatur wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (3,15 g) wurde an 62 g Kieselgel chromatographiert. Mit B-Ä-(9:1) und -(4:1)-Gemischen wurden insgesamt 1,31 g Ausgangsprodukt **12** (Smp. 103–105°) eluiert. Mit Ä, Ä-Eg und Eg-Me-(9:1) (je 3 Fr. zu 60 ml) wurde **11** eluiert; die vereinigten Fr. lieferten nach dem Eindampfen (im Vakuum unterhalb 40°) 1,67 g Öl. – UV.-Max. bei 249 nm (ϵ = 11 300). – IR.-Banden (Film): 1743 (Fünfring-Keton); 1660 und 1642 cm^{-1} (konjug. Keton). – NMR.-Signale: 0,90 (*t*, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1,28 (*s*, 3H, 18- CH_3); 3,30 ppm (*m*, 1H, $\text{H}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{OH}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 72,04 H 8,84%

5. rac.-3α-Äthyl-1,2,3,5,6,6a,7,8-octahydro-6aβ-methyl-cyclopenta[f]chromen-7β-ol (Hydroxydien **13**) aus **12**: Eine Lösung von 40 g **12** in 400 ml Thf wurde in Stickstoffatmosphäre innerhalb von 30 Min. unter Rühren bei 0° zu einer Lösung von 4 g LiAlH_4 in 400 ml Thf getropft. Nach 1 Std. Rühren bei 0° wurden vorsichtig 48 ml W zugesetzt. Die resultierende Suspension wurde filtriert und das Filtrat nach Trocknen über Na_2SO_4 im Vakuum bei 45° eingedampft. Der Rückstand (39,8 g, Smp. 105–108°) war praktisch reines **13** (DC.- und IR.-Analyse) und wurde direkt hydriert. Für die Analyse wurde eine Probe zweimal aus Ä-Hx umkristallisiert: Smp. 109–110°; UV.-Max. bei 252 nm (ϵ = 17 670). – IR.-Banden: 3410 (Hydroxyl); 1647 cm^{-1} (Enoläther). – NMR.-Signale: 0,97 (*s*, 3H, 18- CH_3); 0,98 (*t*, 3H, *J* = 7 Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 3,67 (*m*, 1H, C5- H_{ax}); 4,00 (*d*, *d* [*J* = 7,5, 8,8 Hz], 1H, C17-H); 5,02 ppm (*t*, 1H, *J* = 2,5 Hz, C15-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (234,32) Ber. C 76,88 H 9,46% Gef. C 77,03 H 9,47%

6. Partialhydrierung von **13** zu rac.-3α-Äthyl-1,2,3,5,6,6a,7,8,9,9a-decahydro-6aβ-methyl-cyclopenta[f]chromen-7β-ol (**14**): Eine Lösung von 39,8 g Dien **13** (Rohprodukt) in 400 ml To wurde mit 2 g 5-proz. Pd-Kohle-Katalysator versetzt und unter Normaldruck hydriert. Die Hydrierung kam nach Aufnahme von 4,41 l H_2 in 20 Std. praktisch zum Stillstand. Die Lösung wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum bei 50° eingedampft. Der Rückstand (43,7 g Öl, enthält noch To) wurde direkt weiter umgesetzt. Eine Probe wurde nach 5 Std. im Hochvakuum bei 50°

¹⁷⁾ Bei der Verbindung **11** handelt es sich um ein einziges Racemat, mit der im Namen angegebenen relativen Konfiguration.

im GC.¹⁸⁾ untersucht: Hauptpk 80,7% (CD-*trans*-Produkt). Eine weitere Probe (rohes **14** aus einem anderen Hydrierversuch) wurde an 50 Gewichtsteilen Alox chromatographiert; Elution mit Hx-Ä-(3:1): farbloses Öl, einheitlich im DC. – NMR.-Signale: 0,82 (s, 3H, 18-CH₃); 0,95 (t, 3H, *J* = 7 Hz, –CH₂–CH₃); 3,72 ppm (*m*, 2H, C5-H und C17-H).

7. rac.-3 α -Äthyl-1,2,3,4 α ,5,6,6 α ,7,8,9,9 $\alpha\alpha$,9 β -dodecahydro-6 $\alpha\beta$ -methyl-cyclopenta[*f*]chromen-4 ξ ,7 β -diole (**15a** und **15b**) aus **14**: Eine Lösung des rohen Hydrierungsprodukts **14** (43,7 g, enthält noch To) in 120 ml An wurde mit 60 ml 1N H₂SO₄ versetzt und nach 45 Min. Stehen bei 25° aufgearbeitet. Mit Ä (Waschen mit gesättigter NaCl- und NaHCO₃-Lösung) wurden 47 g rohes Hemiketal **15** erhalten. Durch Kristallisation aus 100 ml Ä und 210 ml Hx erhielt man als erste Fr. 23,8 g Produkt, Smp. 114–117°, und aus der ML. noch weitere 7,25 g (2. Fr.; Smp. 106–110°). Chromatographie des ML.-Rückstandes (12,1 g nach Eindampfen) an 240 g Alox [Elution mit Hx-Ä-(1:1) und Ä] und Kristallisation aus Ä-Hx ergab noch 2,39 g (3. Fr.; Smp. 106–110°). Ausbeute: total 33,44 g Gemisch **15a** und **15b** (76% bezogen auf **12**).

15a (Isomer A): Eine Probe der obigen 1. Kristallfr. (Smp. 114–117°), mehrfach aus Ä-Hx bis zur Smp.-Konstanz umkristallisiert, ergab reines **15a** vom Smp. 121–122,5° (Prismen). – NMR.-Signale: 0,83 (s, 3H, 18-CH₃); 0,90 (t, 3H, *J* = 7 Hz, –CH₂–CH₃); 1,95 (s, 2H, C9-OH und C17-OH); 3,70 ppm (*m*, 2H, C5-H und C17-H).

C₁₅H₂₆O₃ (254,37) Ber. C 70,83 H 10,30% Gef. C 70,55 H 10,60%

15b (Isomer B): Eine Probe (1,74 g) von rohem Gemisch **15a** + **15b** wurde an der 100-fachen Menge Alox chromatographiert. Mit Hx-Ä-(1:4) wurde zuerst (3 Fr.) **15a** eluiert (total 611 mg; Smp. 117–120°). Die nachfolgenden Eluate (3 Fr. mit reinem Ä) enthielten vorwiegend das höher schmelzende **15b**: Smp. 134–137° (73 mg), 138–142° (40 mg) und 128–135° (21 mg). Diese Fr. wurden vereinigt und bis zur Smp.-Konstanz aus An-Ä umkristallisiert: **15b** vom Smp. 139–140° (Nadelchen). – NMR.-Signale: 0,69 (s, 3H, 18-CH₃); 0,83 (t, 3H, *J* = 7 Hz, –CH₂–CH₃); 4,27 (*d*, 1H, *J* = 4 Hz, C17-OH); 4,85 ppm (s, 1H, C9-OH) (aufgenommen in (CD₃)₂SO).

C₁₅H₂₆O₃ (254,37) Ber. C 70,83 H 10,30% Gef. C 70,83 H 10,11%

Aus dieser Chromatographie ergibt sich für die isomeren Hemiketale **15a** und **15b** ein Verhältnis von ca. 4:1.

8. rac.-3 α -Äthyl-1,2,3,4 α ,5,6,6 α ,7,8,9,9 $\alpha\alpha$,9 β -dodecahydro-4 ξ -hydroxy-6 $\alpha\beta$ -methyl-cyclopenta[*f*]chromen-7-on (**16**) aus **15a**: Eine Lösung von 255 mg **15a** in 10 ml 1,2-Dichloräthan wurde 18 Std. mit einer Lösung von 200 mg CrO₃ in 5 ml 3N H₂SO₄ bei 25° gerührt. Das nach Aufarbeitung erhaltene ölige Rohprodukt (216 mg) wurde an 22 g Kieselgel chromatographiert. Elution mit Hx-Ä-(1:1) lieferte 76 mg **16**; Smp. 116–119°. Für die Analyse wurde noch zweimal aus Ä-Hx umkristallisiert: Smp. 120–121,5° (Prismen). – IR.-Banden: 3440 (Hydroxyl); 1733 (Fünfring-Keton); 1041 und 1018 cm⁻¹ (Äther- & Alkohol-II-Banden). – NMR.-Signale: 0,88 (t, 3H, *J* = 7 Hz, –CH₂–CH₃); 0,93 (s, 3H, 18-CH₃); 3,84 ppm (*m*, 1H, C5-H).

C₁₅H₂₄O₃ (252,34) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,44 H 9,56%

9. rac.-Des-A-androst-9-en-5,17-dion (**18**) aus **15** via **17**. – a) Oxydation: Eine Lösung von 31,05 g Hemiketal **15** [Fr. 1 und 2 (**15a** + **15b**) aus Versuch 7] in 490 ml An wurde innerhalb von 20 Min. unter Rühren und Kühlen bei 20° mit einer Lösung von 32,4 g CrO₃ in 162 ml 6N H₂SO₄ versetzt. Das Gemisch wurde nach 2 Std. Rühren bei 20° mit 100 ml W versetzt und hierauf mit B aufgearbeitet. Das Rohprodukt (Triketon **17**; 29,5 g Öl) wurde direkt cyclisiert.

b) Cyclisation: Eine Lösung des rohen **17** in 295 ml B wurde 3 Std. mit 2,95 g *p*-Toluolsulfonsäure (Monohydrat) gekocht (Wasserabscheider). Die Aufarbeitung ergab 26,5 g Rohprodukt (UV.-Max. bei 245 nm, ϵ = 12250), das in ätherischer Lösung durch die 10-fache Menge Alox filtriert wurde. Mit Hx-B-(4:1), -(1:1) und reinem B wurde **18** eluiert. Kristallisation aus IÄ lieferte total 18,32 g praktisch reines **18** (Fr. 1), Smp. 100,5–102°. – UV.-Max. bei 247 nm (ϵ = 14800) und bei 310–320 nm (ϵ = 600). Die letztere Bande ist auf ein in geringer Menge vorhandenes Nebenprodukt unbekannter Struktur zurückzuführen, dessen Abtrennung schwierig ist. Aus den vereinigten ML. liessen sich durch Kristallisation noch 1,41 g **18** (Smp. 82–92°; UV.-Max. bei 247 nm, ϵ = 13100) gewinnen. Ausbeute: 53% **18** aus **12** (über 5 Stufen). Für die Analyse

¹⁸⁾ 4% Neopentylsuccinat auf «Anakrom ABS» (Analabs Inc., North Haven, Conn., USA), 175°, 100 ml N₂/Min.

wurde eine Probe noch zweimal aus Me-W und einmal aus IÄ umkristallisiert: Smp. 102–103° (Prismen). – UV.-Max. bei 247 nm ($\epsilon = 15000$). – IR.-Banden: 1736 (Fünfring-Keton); 1640 und 1605 cm^{-1} (konjug. Keton). – NMR.-Signale: 1,02 (s, 3H, 18- CH_3); 1,80 ppm (t, 3H, $J = 1,2$ Hz, 19- CH_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232,31) Ber. C 77,55 H 8,68% Gef. C 77,33 H 8,91%

Die rac.-Verbindung **18** wurde durch Vergleich mit optisch aktivem Material [2] identifiziert: gleiches Verhalten im DC., identische UV., NMR.- und Massen-Spektren.

10. rac.-17 β -Hydroxy-des-A-androst-9-en-5-on (**19**) aus **18**: Eine Lösung von 4,65 g **18** (aus Fr. 1 von Versuch 9b) in 200 ml Thf wurde bei 0° unter N_2 mit 9,15 g Lithium-tri-*t*-butoxy-aluminiumhydrid versetzt. Nach 30 Min. Rühren wurden nacheinander 50 ml W-An-(1:1) und 100 ml 3N H_2SO_4 zugetropft. Die Aufarbeitung ergab 4,61 g **19**, Smp. 127–130°; UV.-Max. bei 248 nm ($\epsilon = 14900$) und 310–320 nm ($\epsilon = 800$). Die letztere Bande ist auf ein in kleiner Menge vorhandenes Nebenprodukt zurückzuführen, vgl. Versuch 9b. Gemäss DC.-Analyse enthielt dieses Produkt sonst nur wenig Verunreinigungen. Für die Analyse wurden 500 mg Rohprodukt an 50 g Kieselgel chromatographiert. Die Hauptfraktion (410 mg, mit Ä eluiert) wurde dreimal aus B-Hx umkristallisiert; Smp. 133,5–134° (Prismen). UV.-Max. bei 248 nm ($\epsilon = 15600$). – NMR.-Signale: 0,91 (s, 3H, 18- CH_3); 1,79 (t, 3H, $J = 1,5$ Hz, 19- CH_3); 3,68 ppm (m, 1H, C17-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (234,33) Ber. C 76,88 H 9,48% Gef. C 76,97 H 9,64%

Die Verbindung erwies sich identisch mit einem auf anderem Wege [16] hergestellten Präparat.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] VIth Internat. Symposium on the Chemistry of Natural Products (Steroids and Terpenes), Mexico City, Mexico, D.F., 21.–25. April 1969, Programm 14 A.
- [2] G. Saucy, W. Koch, M. Müller & A. Fürst, *Helv.* **53**, 964 (1970).
- [3] M. Uskoković, J. Iacobelli, R. Philion & T. Williams, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 4538 (1966); T. Williams, R. Philion, J. Iacobelli & M. Uskoković, *J. org. Chemistry* **33**, 509 (1968); A. M. Krubiner, G. Saucy & E. P. Oliveto, *ibid.* **33**, 3548 (1968).
- [4] A. Ercoli & E. Gardi, Belg. Pat. 608818 [Chem. Abstr. **57**, 5984b (1962)].
- [5] D. K. Banerjee, S. Chatterjee, C. M. Pillai & M. V. Bhatt, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3769 (1956); L. Velluz, G. Nominé & J. Matthieu, *Angew. Chem.* **72**, 725 (1960); G. A. Hughes & H. Smith, *Chemistry & Ind. (London)* 1960, 1022; T. Miki, K. Hiroga & T. Asako, *Proc. chem. Soc.* 1963, 139.
- [6] H. D. Zook & J. A. Knight, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 2302 (1954).
- [7] J. S. Baran, *J. org. Chemistry* **30**, 3564 (1963).
- [8] Ch. D. Hurd & W. H. Saunders Jr., *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5324 (1952).
- [9] E. L. Eliel, B. E. Nowak, R. A. Daignault & V. G. Badding, *J. org. Chemistry* **30**, 2441 (1965).
- [10] L. Velluz, G. Nominé, G. Amiard, V. Torelli & J. Cérède, *C.r. hebd. Séances Acad. Sci.* **257**, 3086 (1963).
- [11] C. H. Kuo, D. Taub & N. L. Wendler, *J. org. Chemistry* **33**, 3126 (1968).
- [12] G. D. Meakins, *J. chem. Soc.* 1953, 4170.
- [13] L. J. Chinn, *J. org. Chemistry* **27**, 54 (1962).
- [14] K. Miescher, G. Anner, P. Wieland & H. Ueberwasser, Schweiz. Pat. 313764 [Chem. Abstr. **51**, 6699f (1957)].
- [15] P. Wieland, H. Ueberwasser, G. Anner & K. Miescher, *Helv.* **36**, 376 (1953).
- [16] Z. G. Hajos, R. A. Micheli, R. D. Parrish & E. P. Oliveto, *J. org. Chemistry* **32**, 3008 (1967).
- [17] R. Paul, *Bull. Soc. chim. France* [5] **1**, 1397 (1934).
- [18] H. Normant, *Advances in org. Chemistry* **2**, 1 (1960).