

C-Homosteroide, I

C-Homo-9 β -östrogene*Günter Neef**, *Ulrich Eder*, *Gregor Haffer*, *Gerhard Sauer* und *Rudolf Wiechert*

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
Müllerstr. 170–178, D-1000 Berlin 65, und

Peter Schönholzer (Röntgenstrukturanalyse)

Zentrale Forschungseinheiten, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.,
CH-4002 Basel

Eingegangen am 23. Dezember 1976

Eine Totalsynthese der bisher unbekannten C-Homo-9 β -östrogene wird beschrieben. Ring-erweiterung der bekannten, optisch aktiven Seco-Verbindung **1** führt zum Gemisch der isomeren Ketone **5** und **6**, die auf verschiedenen Wegen in 17 β -Acetoxy-3-methoxy-C-homo-9 β -1,3,5(10)-östratrien (**10**) übergeführt werden. Die Konfigurationsbestimmung der Schlüsselverbindung **10** erfolgt durch Röntgenstrukturanalyse.

C-Homosteroids, I**C-Homo-9 β -estrogens**

A total synthesis of the hitherto unknown C-homo-9 β -estrogens is described. Ring enlargement of the known optically active seco compound **1** leads to a mixture of the isomeric ketones **5** and **6** which are transformed into 17 β -acetoxy-3-methoxy-C-homo-9 β -1,3,5(10)-estratriene (**10**) using different synthetic pathways. The configuration of the key compound **10** is determined by X-ray analysis.

Unter den ungezählten Modifikationen des Steroidgerüsts nehmen Ringerweiterungen und -verengungen eine bedeutsame Rolle ein. Die entsprechenden Arbeiten betreffen jedoch vornehmlich die Ringe A, B und D des Steroidgrundkörpers, während chemische und biologische Informationen über C-Homosteroide auf einige partialsynthetisch hergestellte C-Homopregnan-Derivate beschränkt sind¹⁾.

Die vorliegende Arbeit beschreibt einen Teil unserer Versuche, die Gruppe der C-Homo-östrogene totalsynthetisch zu erschließen.

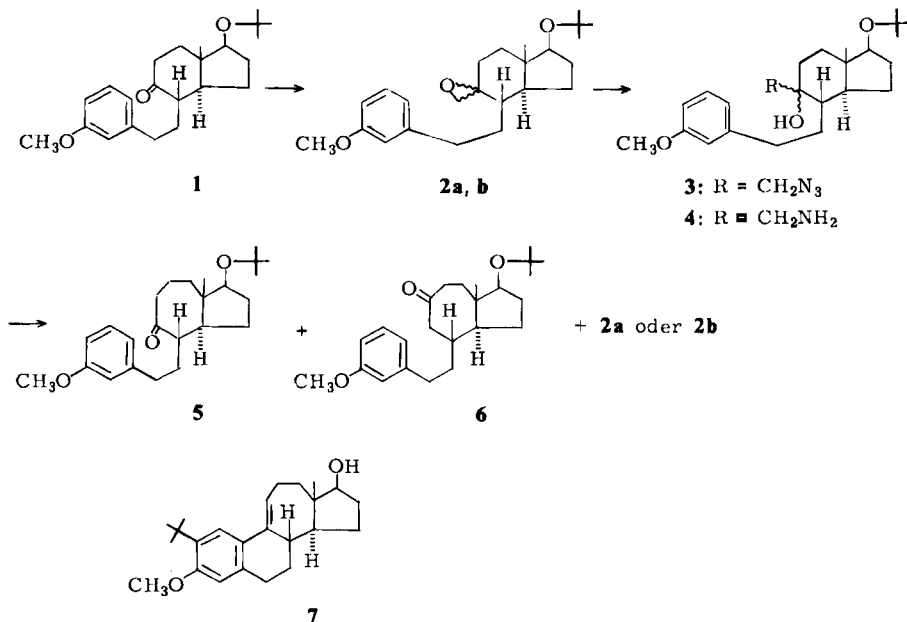
Die von Cohen et al.²⁾ sowie von Eder et al.³⁾ beschriebene, optisch aktive Seco-Verbindung **1** erschien uns als geeignetes Startmaterial.

¹⁾ Rousell-Uclaf (Erf. R. Bardoneschi und G. Muller), D.A.S. 1211191 (14. 4. 63) [C. A. **61**, 1921e].

²⁾ N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish und G. Saucy, J. Org. Chem. **40**, 681 (1975).

³⁾ U. Eder, H. Gibian, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer und R. Wiechert, Chem. Ber. **109**, 2948 (1976).

Die bekannte Ringerweiterungssequenz über das Oxirangemisch **2a, b**⁴⁾, dessen Öffnung zum Azidgemisch **3**⁵⁾, Reduktion zu den Aminoalkoholen **4**⁶⁾ und Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung⁷⁾ liefert das gewünschte Keton **5** nur in untergeordnetem Maße (9%, bez. auf **1**), daneben das isomere Keton **6** und das Oxiran **2a** oder **2b** zu je 24%. Zur Rückbildung des Oxirans ist offenbar nur einer der beiden isomeren Aminoalkohole **4** in der Lage, denn man erhält nach der Umlagerungsreaktion ein stereochemisch einheitliches Oxiran, während die Umsetzung von **1** mit Dimethylsulfoniummethylid **2** als Isomerengemisch liefert.



Nach der chromatographischen Trennung wurde **5** mit Methansulfonsäure/P₄O₁₀⁸⁾ behandelt. Unter diesen Bedingungen tritt neben der Cyclisierungsreaktion Spaltung der *tert*-Butylethergruppe ein, wobei das gebildete Isobutylen jedoch in einer Friedel-Crafts-Alkylierung den aromatischen Ring A unter Bildung von **7** angreift.

Daher wurde die *tert*-Butylgruppe zunächst durch die Acetylgruppe ersetzt und das Acetat **8** anschließend mit CH₃SO₃H/P₄O₁₀ cyclisiert. Dabei beobachtet man in beträchtlichem Ausmaß Disproportionierung von **9** unter Bildung von **10** und des C-Homoequilenin-Derivats **11**. Die Cyclisierung mit Polyphosphorsäure verläuft dagegen glatt unter ausschließlicher Bildung von **9**.

Die Konfiguration von **9** an C-8 ist nicht aus der stereochemischen Anordnung des Ausgangsmaterials **1** herzuleiten, da sowohl die Umsetzung **1** → **2** als auch die Cyclisierungsreaktion **8** → **9** zur Konfigurationsänderung führen könnten. Auch durch Kor-

⁴⁾ M. Huebner und I. Noack, J. Prakt. Chem. **314**, 667 (1972).

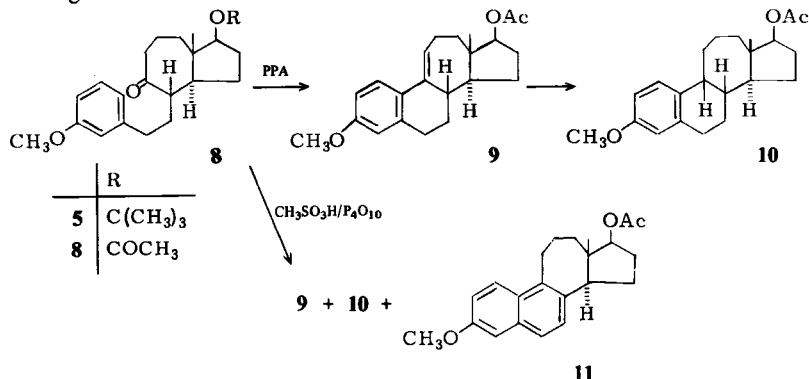
⁵⁾ K. Ponsold, M. Huebner, H. Kasch und I. Noack, Z. Chem. **11**, 106 (1971).

⁶⁾ K. Ponsold, B. Schönecker und I. Pfaff, Chem. Ber. **100**, 2957 (1967).

⁷⁾ M. Miyashita und A. Yoshikoshi, J. Am. Chem. Soc. **96**, 1917 (1974).

⁸⁾ P. E. Eaton, G. R. Carlson und J. T. Lee, J. Org. Chem. **33**, 4071 (1973).

relation mit der entsprechenden C-Sechsringverbindung ist eine Festlegung der Stereochemie von **9** an C-8 nicht möglich. **9** zeigt bei 266 nm einen negativen Cotton-Effekt und legt damit – in Analogie zur Sechsring-Verbindung – zunächst die 8 α -H-Konfiguration nahe. Das Molekülmodell zeigt jedoch, daß die C-Homo-Struktur für die 8 β -H-Verbindung sowohl positive als auch negative Helix des chromophoren Systems (Ar–C=C) zuläßt. Eine Vorhersage über das Vorzeichen des Cotton-Effekts ist also nicht möglich.

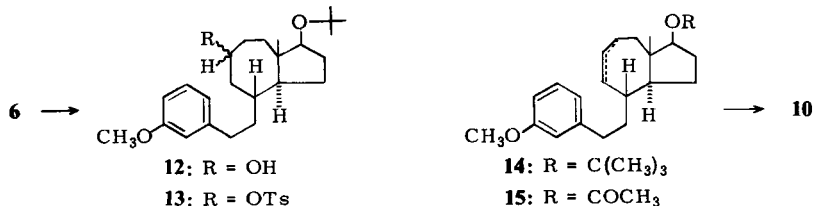


Die unter verschiedenen Bedingungen durchgeführte katalytische Hydrierung der 9,11-Doppelbindung von **9** wie auch die Reduktion mit Lithium in Ammoniak führt ausschließlich zur 9 β H-Konfiguration. Obwohl die spektroskopischen und chiroptischen Daten von **10** auf die 8 β H,9 β H-Konfiguration hinwiesen, wurde zur endgültigen Klärung eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt, die die 14 α H,8 β H,9 β H-Konfiguration von **10** bestätigte.

Damit zeigt sich, daß – im Gegensatz zur C-Sechsring-Reihe – die Hydrierung einer 9,11-Doppelbindung in der C-Homo-Reihe nicht zur 9 α H-Konfiguration der natürlichen Steroide führt. Dieser Befund ist nach Betrachtungen an Dreiding-Modellen nicht a priori zu erwarten.

Das bei der Cyclisierung von **8** mit CH₃SO₃H/P₄O₁₀ als Nebenprodukt auftretende C-Homoequileninderivat **11** zeigt im ¹H-NMR-Spektrum eine auffällige Lage des Signals der angulären Methylgruppe bei $\delta = 0.44$. Im Vergleich zum entsprechenden Equileninderivat ergibt sich damit eine sehr deutliche Verschiebung zu höherem Feld ($\Delta\delta = 0.29$). Das Molekülmodell von **11** macht deutlich, daß die anguläre Methylgruppe nahezu in eine Ebene über den aromatischen Ring B gelangt, wodurch Größe und Richtung des Effekts erklärt werden.

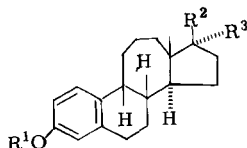
Weiterhin wurde noch versucht, das aus der Ringerweiterung von **1** erhaltene „falsche“ Keton **6** in einen Tetracyclus zu überführen.



Dazu wurde **6** mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Gemisch der Alkohole **12** reduziert. Die Eliminierung des Tosylatgemisches **13** mit Kalium-*tert*-butylat in DMSO führte zum nicht trennbaren Gemisch der Doppelbindungsisomeren **14**. Austausch der *tert*-Butylgruppe gegen Acetyl zu **15** und dessen Cyclisierung in Gegenwart von Aluminiumchlorid in Benzol ergab neben einer Reihe von Nebenprodukten zu 27% wiederum das C-Homo-9 β -östradiol-Derivat **10**. Die entsprechende 9 α H-Verbindung konnte im Produktgemisch nicht gefunden werden.

Auch auf diesem Wege ist also die Darstellung eines C-Homosteroids mit der natürlichen 9 α H-Konfiguration nicht möglich.

Die Verbindung **10** wurde nach den im experimentellen Teil beschriebenen Verfahren in die Derivate **16**–**18** übergeführt, die im Allen-Doisy-Test an Ratten auf östrogene Wirksamkeit geprüft wurden.



	R ¹	R ²	R ³
16	H	OH	H
17	H	=O	
18	CH ₃	OH	C $\equiv$ CH

16 wurde im Vergleich zu Östradiol und **17** im Vergleich zu Östron getestet (subkutane Applikation); das Ethinylderivat **18** wurde gegen Mestranol geprüft (Applikation per os). Dabei erwiesen sich die Verbindungen **16**–**18** als deutlich östrogen wirksam, erreichten jedoch nur 10–30% der Wirksamkeit der verwendeten Vergleichsverbindungen.

Bestimmung der Kristallstruktur von **10**

Kristalldaten

Formel C₂₂H₃₀O₃, Molmasse 342,46, Kristallsystem monoklin, Raumgruppe *P*2₁, *Z* = 4. Zellkonstanten *a* = 8.235(3), *b* = 18.501(8), *c* = 12.646(4) Å, β = 94.46° (2). Volumen der Elementarzelle = 1920.86 Å³.

Strukturbestimmung

3295 Reflexe mit *I* > 2 σ wurden als beobachtet angenommen und zur Strukturbestimmung verwendet. Das Phasenproblem wurde mit einer direkten Methode und Tangensformelverfeinerung gelöst. Dazu diente das Computer-Programm MULTAN⁹⁾.

Die Verfeinerung der Atomparameter erfolgte anisotrop mit block-diagonalen „kleinsten Quadraten“. Wasserstoffatome wurden nicht mitgeführt. Nach 15 Zyklen betrug der *R*-Wert 0.103¹⁰⁾.

Diskussion

Die asymmetrische Einheit der Kristalle enthält zwei Molekeln, so daß die Atomlagen von 50 schwereren Atomen gefunden werden mußten. Die Tabellen enthalten die Daten beider Molekeln, wobei die Atome von 1–24, bzw. von 101–124 numeriert sind. Die Abb. zeigt eine ORTEP¹¹⁾-Stereoprojektion der Molekel 1. Tab. 1 enthält die Atomkoordinaten, in

⁹⁾ G. Germain, P. Main und M. Woolfson, Acta Crystallogr., Sect. A **27**, 368 (1971).

¹⁰⁾ F. R. Ahmed, C. P. Huber und M. E. Pippy, Crystallographic Computer Programs (NRC-2.8,10,12). World List of Crystallographic Computer Programs (1966), 2nd edition, Appendix, p. 52.

¹¹⁾ C. K. Johnson, Oak Ridge National Laboratory Report ORML-3794.

Tab. 2 sind die Bindungslängen und -winkel zusammengestellt. Die entsprechenden Werte beider Molekeln der asymmetrischen Einheit liegen in den zu erwartenden Grenzen. Die

Tab. 1. Koordinaten der Atome und anisotrope Temperaturfaktoren von 10

Atome	X	Y	Z	Atome	X	Y	Z
C(1)	0.7116 (8)	-0.5061 (4)	0.6555 (5)	C(101)	0.3196 (7)	0.4696 (4)	0.1679 (5)
C(2)	0.7698 (9)	-0.5524 (4)	0.5826 (6)	C(102)	0.3769 (8)	0.4200 (4)	0.0984 (5)
C(3)	0.6663 (11)	-0.6035 (4)	0.5316 (6)	C(103)	0.2700 (7)	0.3773 (3)	0.0363 (4)
C(4)	0.5051 (9)	-0.6088 (4)	0.5558 (5)	C(104)	0.1032 (7)	0.3845 (3)	0.0457 (4)
C(5)	0.4476 (8)	-0.5623 (4)	0.6313 (4)	C(105)	0.0440 (6)	0.4352 (3)	0.1168 (4)
C(6)	0.2724 (8)	-0.5680 (4)	0.6568 (5)	C(106)	-0.1358 (7)	0.4384 (4)	0.1251 (5)
C(7)	0.2443 (7)	-0.5360 (4)	0.7629 (5)	C(107)	-0.1744 (7)	0.4716 (4)	0.2311 (5)
C(8)	0.3087 (7)	-0.4576 (3)	0.7752 (4)	C(108)	-0.0888 (7)	0.5445 (3)	0.2534 (4)
C(9)	0.4979 (8)	-0.4616 (0)	0.7671 (5)	C(109)	0.0995 (7)	0.5324 (3)	0.2605 (4)
C(10)	0.5493 (7)	-0.5093 (3)	0.6821 (4)	C(110)	0.1522 (6)	0.4789 (3)	0.1790 (4)
C(11)	0.5925 (8)	-0.4726 (4)	0.8748 (5)	C(111)	0.1749 (7)	0.5136 (3)	0.3740 (4)
C(12)	0.6316 (11)	-0.4035 (6)	0.9375 (7)	C(112)	0.2154 (7)	0.5813 (4)	0.4410 (5)
C(12a)	0.4933 (11)	-0.3708 (5)	0.9916 (7)	C(112a)	0.0717 (7)	0.6158 (3)	0.4902 (4)
C(13)	0.3348 (7)	-0.3547 (3)	0.9227 (5)	C(113)	-0.0681 (7)	0.6410 (3)	0.4129 (4)
C(14)	0.2559 (7)	-0.4262 (3)	0.8785 (5)	C(114)	-0.1584 (7)	0.5781 (3)	0.3509 (5)
C(15)	0.0686 (9)	-0.4111 (6)	0.8739 (8)	C(115)	-0.3327 (10)	0.6087 (6)	0.3241 (8)
C(16)	0.0416 (10)	-0.3487 (6)	0.9509 (9)	C(116)	-0.3580 (10)	0.6723 (6)	0.3967 (8)
C(17)	0.2110 (8)	-0.3350 (4)	1.0051 (5)	C(117)	-0.2087 (8)	0.6661 (4)	0.4773 (5)
C(18)	0.3463 (15)	-0.2954 (5)	0.8429 (7)	C(118)	-0.0170 (10)	0.7027 (4)	0.3399 (6)
O(19)	0.2231 (6)	-0.2615 (3)	1.0424 (4)	O(119)	-0.1742 (7)	0.7345 (3)	0.5295 (4)
C(20)	0.2946 (8)	-0.2485 (4)	1.1390 (5)	C(120)	-0.1839 (11)	0.7398 (4)	0.6314 (6)
C(21)	0.2965 (12)	-0.1706 (5)	1.1639 (7)	C(121)	-0.1377 (15)	0.8122 (5)	0.6761 (9)
O(22)	0.3510 (9)	-0.2960 (4)	1.1974 (4)	O(122)	-0.2270 (18)	0.6907 (5)	0.6847 (7)
O(23)	0.7399 (9)	-0.6480 (4)	0.4609 (5)	O(123)	0.3389 (6)	0.3308 (3)	-0.0309 (4)
C(24)	0.6401 (19)	-0.6993 (8)	0.4073 (12)	C(124)	0.2330 (10)	0.2886 (4)	-0.0985 (6)
H-C(8)	0.2614	-0.4276	0.7141	H-C(108)	-0.1162	0.5772	0.1909
H-C(9)	0.5314	-0.4121	0.7430	H-C(109)	0.1456	0.5804	0.2408
H-C(14)	0.2794	-0.4639	0.9343	H-C(114)	-0.1692	0.5380	0.4029

$$T = \exp - (B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$$

Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₂₃	B ₁₃	B ₁₂	Atome	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₂₃	B ₁₃	B ₁₂
C(1)	0.0154	0.0029	0.0070	0.0006	0.0050	-0.0012	C(104)	0.0150	0.0025	0.0046	0.0002	0.0001	0.0011
C(2)	0.0188	0.0034	0.0070	-0.0000	0.0083	0.0004	C(105)	0.0099	0.0025	0.0047	-0.0006	-0.0016	-0.0000
C(3)	0.0229	0.0035	0.0063	-0.0000	0.0060	0.0010	C(106)	0.0113	0.0036	0.0071	-0.0033	-0.0029	0.0007
C(4)	0.0183	0.0029	0.0056	-0.0007	0.0018	-0.0001	C(107)	0.0119	0.0033	0.0067	-0.0029	-0.0005	-0.0009
C(5)	0.0158	0.0025	0.0045	0.0004	0.0010	-0.0013	C(108)	0.0119	0.0026	0.0053	-0.0002	-0.0017	0.0005
C(6)	0.0132	0.0030	0.0060	-0.0010	0.0002	-0.0021	C(109)	0.0143	0.0024	0.0036	0.0005	-0.0014	-0.0019
C(7)	0.0136	0.0028	0.0060	-0.0008	0.0027	-0.0042	C(110)	0.0098	0.0023	0.0044	0.0010	0.0018	-0.0001
C(8)	0.0124	0.0022	0.0049	0.0005	-0.0011	-0.0008	C(111)	0.0130	0.0028	0.0047	0.0006	-0.0022	-0.0012
C(9)	0.0130	0.0023	0.0057	0.0001	0.0014	-0.0012	C(112)	0.0123	0.0031	0.0055	-0.0015	-0.0039	-0.0006
C(10)	0.0129	0.0026	0.0050	0.0011	0.0000	-0.0010	C(112a)	0.0126	0.0026	0.0045	-0.0008	-0.0017	-0.0006
C(11)	0.0139	0.0031	0.0063	-0.0012	-0.0034	0.0015	C(113)	0.0134	0.0025	0.0050	-0.0012	-0.0005	-0.0024
C(12)	0.0206	0.0056	0.0095	-0.0055	-0.0086	0.0027	C(114)	0.0121	0.0027	0.0054	-0.0011	0.0003	-0.0016
C(12a)	0.0162	0.0050	0.0097	-0.0034	-0.0036	-0.0007	C(115)	0.0167	0.0061	0.0109	-0.0079	-0.0075	0.0064
C(13)	0.0147	0.0023	0.0058	-0.0000	0.0020	-0.0027	C(116)	0.0151	0.0053	0.0114	-0.0080	-0.0035	0.0032
C(14)	0.0107	0.0026	0.0058	-0.0005	0.0001	-0.0012	C(117)	0.0143	0.0029	0.0073	-0.0023	0.0022	-0.0024
C(15)	0.0139	0.0053	0.0121	-0.0056	0.0011	-0.0012	C(118)	0.0210	0.0030	0.0078	0.0024	0.0038	0.0003
C(16)	0.0132	0.0062	0.0161	-0.0118	0.0035	-0.0019	O(119)	0.0233	0.0022	0.0068	-0.0010	0.0021	-0.0016
C(17)	0.0168	0.0027	0.0068	-0.0014	0.0036	-0.0015	C(120)	0.0282	0.0027	0.0064	-0.0009	0.0037	-0.0025
C(18)	0.0423	0.0028	0.0076	0.0005	0.0116	0.0030	C(121)	0.0365	0.0033	0.0119	-0.0076	-0.0046	-0.0003
O(19)	0.0192	0.0030	0.0064	-0.0020	0.0002	0.0018	O(122)	0.0816	0.0055	0.0099	-0.0032	0.0190	-0.0132
C(20)	0.0159	0.0033	0.0051	-0.0016	0.0043	-0.0015	O(123)	0.0178	0.0034	0.0063	-0.0015	0.0029	0.0025
C(21)	0.0258	0.0038	0.0084	-0.0027	0.0019	-0.0008	C(124)	0.0211	0.0032	0.0081	-0.0019	0.0048	-0.0006
O(22)	0.0327	0.0042	0.0070	-0.0020	-0.0048	0.0025							
O(23)	0.0298	0.0048	0.0087	-0.0044	0.0141	-0.0012							
C(24)	0.0400	0.0070	0.0152	-0.0113	0.0179	-0.0082							
C(101)	0.0135	0.0033	0.0051	0.0005	0.0004	-0.0046							
C(102)	0.0139	0.0033	0.0056	0.0005	0.0034	0.0006							
C(103)	0.0137	0.0025	0.0045	0.0005	0.0012	0.0000							

Torsionswinkel ¹²⁾ in Tab. 3 zeigen insbesondere, daß beide Molekeln dieselbe Konfiguration besitzen.

Tab. 2. Bindungslängen (Å) und -winkel (°) beider Molekeln von 10

Atome	Molekel 1	Molekel 2	Atome	Molekel 1	Molekel 2
C1-C2	1.381(11)	1.370(10)	C2-C1-C10	121.7 (0.7)	122.3 (0.6)
C1-C10	1.391(9)	1.411(9)	C1-C2-C3	120.0 (0.8)	120.7 (0.7)
C2-C3	1.389(12)	1.385(10)	C2-C3-C4	120.4 (0.8)	119.0 (0.6)
C3-C4	1.403(12)	1.397(9)	C2-C3-O23	115.2 (0.8)	116.4 (0.6)
C3-C23	1.383(11)	1.363(8)	C4-C3-O23	124.4 (0.7)	124.6 (0.6)
C4-C5	1.388(10)	1.418(9)	C3-C4-C5	118.7 (0.7)	120.4 (0.6)
C5-C6	1.511(10)	1.494(9)	C4-C5-C6	119.1 (0.6)	117.5 (0.6)
C5-C10	1.418(9)	1.400(8)	C4-C5-C10	121.7 (0.6)	120.4 (0.5)
C6-C7	1.501(10)	1.533(10)	C6-C5-C10	119.2 (0.6)	122.1 (0.6)
C7-C8	1.545(10)	1.546(10)	C5-C6-C7	113.1 (0.6)	110.2 (0.6)
C8-C9	1.576(9)	1.553(9)	C6-C7-C8	112.2 (0.6)	112.8 (0.6)
C8-C14	1.521(9)	1.537(9)	C7-C8-C9	107.0 (0.5)	108.7 (0.5)
C9-C10	1.476(8)	1.517(8)	C7-C8-C14	108.8 (0.5)	107.6 (0.5)
C9-C11	1.525(10)	1.560(8)	C9-C8-C14	115.1 (0.5)	116.4 (0.5)
C11-C12	1.520(13)	1.536(10)	C8-C9-C10	114.6 (0.5)	113.0 (0.5)
C12-C12a	1.500(15)	1.526(9)	C8-C9-C11	112.5 (0.5)	114.6 (0.5)
C12a-C13	1.558(12)	1.529(9)	C10-C9-C11	114.7 (0.5)	111.3 (0.5)
C13-C14	1.558(9)	1.558(9)	C1-C10-C5	117.5 (0.6)	117.2 (0.6)
C13-C17	1.557(10)	1.538(10)	C1-C10-C9	118.6 (0.6)	119.1 (0.5)
C13-C18	1.491(11)	1.545(11)	C5-C10-C9	123.7 (0.6)	123.6 (0.5)
C14-C15	1.573(11)	1.556(12)	C9-C11-C12	115.6 (0.6)	112.2 (0.5)
C15-C16	1.536(16)	1.510(16)	C11-C12-C12a	115.8 (0.8)	115.1 (0.5)
C16-C17	1.520(12)	1.535(12)	C12-C12a-C13	117.1 (0.8)	116.1 (0.5)
C17-O19	1.435(10)	1.442(9)	C12a-C13-C14	110.3 (0.6)	113.4 (0.5)
O19-C20	1.328(9)	1.303(9)	C12a-C13-C17	104.1 (0.6)	108.3 (0.5)
C20-C21	1.487(13)	1.480(14)	C12a-C13-C18	114.3 (0.7)	112.1 (0.6)
C20-O22	1.219(10)	1.220(14)	C14-C13-C17	99.7 (0.5)	98.2 (0.5)
O23-C24	1.388(18)	1.409(10)	C14-C13-C18	115.9 (0.6)	113.5 (0.6)
			C17-C13-C18	110.9 (0.6)	110.3 (0.6)
			C8-C14-C13	119.7 (0.5)	120.7 (0.5)
			C8-C14-C15	112.5 (0.6)	111.8 (0.6)
			C13-C14-C15	103.7 (0.6)	103.3 (0.6)
			C14-C15-C16	107.5 (0.8)	108.6 (0.8)
			C15-C16-C17	104.1 (0.8)	101.9 (0.8)
			C13-C17-C16	106.6 (0.7)	105.2 (0.6)

[C 538/76, Tab. 3]

Tab. 3. Torsionswinkel (°) beider Molekeln von 10

Atome	Molekel 1	Molekel 2	Atome	Molekel 1	Molekel 2
C5 (C6, C7) C8	52.61	52.17	C13-C17-O19	114.6 (0.6)	112.2 (0.6)
C6 (C7, C8) C9	-62.40	-62.67	C16-C17-O19	110.3 (0.7)	110.8 (0.7)
C7 (C8, C9) C10	43.68	40.19	C17-O19-C20	119.3 (0.6)	119.8 (0.6)
C8 (C9, C10) C5	-17.40	-10.59	O19-C20-C21	111.6 (0.7)	114.6 (0.8)
C9 (C10, C5) C6	5.98	0.68	O19-C20-O22	123.3 (0.7)	122.4 (0.9)
C10 (C5, C6) C7	-23.44	-21.20	C21-C20-O22	125.1 (0.8)	122.9 (1.0)
C8 (C9, C11) C12	-86.80	-85.25	C3-O23-C24	116.7 (0.9)	117.5 (0.6)
C9 (C11, C12) C12a	78.55	78.73			
C11 (C12, C12a) C13	-53.44	-58.75			
C12 (C12a, C13) C14	63.29	64.87			
C12a (C13, C14) C8	-85.56	-80.50			
C13 (C14, C8) C9	47.99	41.06			
C14 (C8, C9) C11	29.91	33.23			
C13 (C14, C15) C16	-21.45	-15.51			
C14 (C15, C16) C17	-5.05	-13.75			
C15 (C16, C17) C13	30.25	39.17			
C16 (C17, C13) C14	-43.34	-48.42			
C17 (C13, C14) C15	38.88	37.66			
C18 (C13, C17) O19	-40.37	-49.51			

[C 538/76, Tab. 3]

¹²⁾ W. Klyne und V. Prelog, *Experientia* 16, 521 (1960).

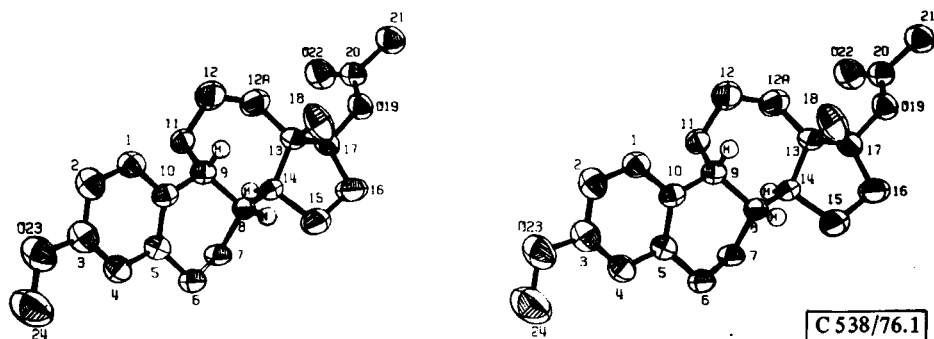


Abb.: ORTEP-Stereoprojektion der Molekel 1 von 10

Die Berechnung einer besten Ebene durch den Ring C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10 (Tab. 4) zeigt, daß C-18 und die Wasserstoffatome H-C(8) und H-C(9) auf derselben Seite außerhalb dieser Ebene liegen. (Entsprechend liegen im zweiten Molekül C-118, H-C(108) und H-C(109) auf derselben Seite der Ringebene.) Dies bedeutet (vgl. auch Abb.), daß die Molekel in $14\alpha\text{H}$, $8\beta\text{H}$, $9\beta\text{H}$ -Konfiguration vorliegen. Die Lagen der erwähnten Wasserstoffatome wurden in einer Fourierberechnung bestätigt.

Tab. 4. Atomabstände und Gleichungen bester Ebenen, RMS-Distanzen

Molekel 1					
Ebene durch C(5), C(6), C(7), C(8), C(9), C(10)					
C(5)	0.033	C(6)	0.157	C(7)	-0.342
C(8)	0.308	C(9)	-0.115	C(10)	-0.040
C(18)	1.505	8-H	1.308	9-H	0.593
RMS-Distanz der Atome von der Ebene = 0.2052					
Gleichung der Ebene $-0.2875x + 0.6281y - 0.7231z = -13.2038$					
Molekel 2					
Ebene durch C(105), C(106), C(107), C(108), C(109), C(110)					
C(105)	0.040	C(106)	0.162	C(107)	-0.346
C(108)	0.296	C(109)	-0.085	C(110)	-0.067
C(118)	1.440	108-H	1.296	109-H	0.656
RMS-Distanz der Atome von der Ebene = 0.2027					
Gleichung der Ebene $-0.1059x + 0.6799y - 0.7256z = 4.3397$					

Den Herren Dr. G. Cleve und Dr. A. Seeger danken wir für die Aufnahme und Interpretation von NMR- und CD-Spektren. Insbesondere danken wir den Herren H. Vierhufe und G. Ast für die geschickte präparative Mitarbeit.

Die Elementaranalysen wurden in unserem Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle durchgeführt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztisch. — NMR-Spektren: TMS als interner Standard, HA 100 der Fa. Varian. — IR-Spektren: Perkin-Elmer Modell 621. — UV-Spektren: in Methanol, Beckman DK 1a. — CD-Spektren: Dichrograph CD 185 der Fa. Jouan, Paris. — MS-Spektren: Varian MAT CH 7A. — Kieselgel 60, Korngröße 0.2–0.5 mm, der Fa. Merck für die Säulenchromatographie.

Ringerweiterung von (1S,3aS,4S,7aS)-(+) -1-tert-Butoxy-4-(3-methoxyphenethyl)-7a-methylperhydroinden-5-on (1)

a) *Oxirangemisch 2*: Eine Suspension aus 18.7 g **1** in 210 ml Dimethylformamid und 22.5 g Trimethylsulfoniumiodid wird unter Eiskühlung und Argonbegasung portionsweise mit 15 g Kalium-*tert*-butylat versetzt. Nach Zugabe rührt man 1 h bei Raumtemp., gießt anschließend in ca. 1.5 Liter Eiswasser und extrahiert mit Ether. Die Etherextrakte werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält 17.65 g gelbliches Öl, das so in die Folgereaktion eingesetzt wird.

b) *Azidgemisch 3*: 17.65 g des unter a) erhaltenen Produkts werden in 200 ml DMF gelöst und nach Zugabe von 13.15 g Natriumazid und 40 ml Wasser 3.5 h bei 100°C unter Argon gerührt. Nach Abkühlen gießt man in ca. 2 Liter Wasser und extrahiert mit Essigester. Nach Waschen (NaCl-Lösung), Trocknen (Na₂SO₄) und Einengen erhält man 19.7 g hellbraunes Öl.

c) *Aminoalkohole 4*: Eine Lösung von 19.7 g **3** in 180 ml Ethanol wird bei Raumtemp. mit ca. 3 g feuchtem Raney-Nickel versetzt. Anschließend tropft man langsam (ca. 1 h) 150 ml Hydrazinhydrat zu, rührt weitere 2 h bei 60°C, filtriert vom Katalysator ab und engt ein. Es verbleiben 18.5 g hellgelbes Öl.

d) *Tiffeneau-Dejanov-Umlagerung*: Zur Suspension von 18.5 g Gemisch **4** in 130 ml Eisessig und 2 Liter Wasser wird unter Eiskühlung eine Lösung von 10 g Natriumnitrit in 400 ml Wasser getropft (ca. 1.5 h). Nach der Zugabe rührt man 14 h bei Raumtemp., extrahiert mit Ether, wäscht die Etherextrakte mit NaHCO₃-Lösung neutral, trocknet über Na₂SO₄ und engt ein. Das so erhaltene, ölige Produktgemisch wird an 900 g Kieselgel mit Benzin/Essigester 0–8% chromatographiert.

Fraktion I: 4.80 g (24%)¹³⁾ (1S,3aS,4S,7aS)-(+) -1-tert-Butoxy-4'-(3-methoxyphenethyl)-7a'-methylspiro[oxiran-2,5'-perhydroinden] (**2a** oder **b**), Schmp. 62–64°C, $[\alpha]_D^{25} = -2.3^\circ$ (*c* = 0.520, CHCl₃). — NMR (CDCl₃): δ = 0.80 (s, 3 H, 7a'-CH₃), 1.20 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.50 (d, *J* = 4 Hz, 1H, 2-H), 2.86 (d, *J* = 4 Hz, 1H, 2-H), 3.46 (t, *J* = 7 Hz, 1H, 1'-H), 3.75 (s, 3 H, OCH₃).

C₂₄H₃₆O₃ (372.5) Ber. C 77.37 H 9.74 O 12.88 Gef. C 77.18 H 9.70 O 12.65

Fraktion II: 1.80 g (9%)¹³⁾ (1S,3aS,4S,8aS)-(+) -1-tert-Butoxy-4-(3-methoxyphenethyl)-8a-methylperhydroazulen-5-on (**5**), Schmp. 55–57°C (amorph aus Methanol/Wasser), $[\alpha]_D^{25} = +25.4^\circ$ (*c* = 0.515, CHCl₃). — NMR (CDCl₃): δ = 0.60 (s, 3 H, 8a-CH₃), 1.12 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.39 (m, 1H, 1-H), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 6.60–7.28 (m, 4 H, Ar-H). — IR (KBr): 1692 (C=O), 1600, 1590 cm⁻¹ (Aromat). — MS: *m/e* = 372 (M⁺).

C₂₄H₃₆O₃ (372.5) Ber. C 77.37 H 9.74 O 12.88 Gef. C 76.92 H 9.63 O 12.76

Fraktion III: 4.80 g (24%)¹³⁾ (1S,3aS,4R,8aS)-(+) -1-tert-Butoxy-4-(3-methoxyphenethyl)-8a-methylperhydroazulen-6-on (**6**), Schmp. 100–101°C (Diisopropylether), $[\alpha]_D^{25} = -17.8^\circ$ (*c* = 0.460, CHCl₃). — NMR (CDCl₃): δ = 0.62 (s, 3 H, 8a-CH₃), 1.17 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.41 (m, 1H, 1-H), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 6.63–6.82 (m, 3 H, Ar-H), 7.14 (d, *J* = 9 Hz, 1 H, Ar-H). — IR (KBr): 1690 (C=O), 1600, 1590 cm⁻¹ (Aromat). — MS: *m/e* = 372 (M⁺).

C₂₄H₃₆O₃ (372.5) Ber. C 77.37 H 9.74 O 12.88 Gef. C 77.10 H 9.60 O 12.64

¹³⁾ Die Ausbeuten beziehen sich auf Verbindung **1**.

Cyclisierung von 5 mit Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid: 3.6 g **5** werden in einer Lösung von 1.5 g Phosphorpentoxid in 15 ml Methansulfonsäure 30 min bei Raumtemp. unter Argon gerührt. Anschließend gießt man in Eiswasser, extrahiert mit Essigester, wäscht mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung neutral, trocknet über Na_2SO_4 , zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und erhält 3.4 g dunkelbraunes Öl. Chromatographie an ca. 300 g Kieselgel mit Benzin/Essigester 0–5% ergibt 2.6 g (76%) (–)-2-*tert*-Butyl-3-methoxy-C-homo-1,3,5(10),9-östratetraen-17 β -ol (**7**) als harten Schaum, $[\alpha]_D^{25} = -19.8^\circ$ ($c = 0.505$, CHCl_3). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.92$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.63 (m, 1H, 17-H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.21 (dt, $J = 7$ und 1.5 Hz, 1H, 11-H), 6.52 (s, 1H, 4-H), 7.39 (s, 1H, 1-H). – IR (CHCl_3): 3410 (OH), 1630 ($\text{C}=\text{C}$), 1605, 1612 cm^{-1} (Aromat). – MS: $m/e = 354$ (M^+), 339, 336, 297, 279, 242, 241, 230, 205, 91, 57. – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 205$ ($\epsilon = 21200$), 267 (15100), 295 nm (4890).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2$ (354.5) Ber. C 81.31 H 9.67 O 9.03 Gef. C 81.10 H 9.54 O 8.97

(1*S*,3*aS*,4*S*,8*aS*)-(+) -1-Acetoxy-4-(3-methoxyphenethyl)-8*a*-methyl-perhydroazulen-5-on (**8**): Eine Lösung von 4.5 g **5** in 4.5 ml Acetanhydrid und 68 ml Eisessig wird mit 0.01 ml konz. Schwefelsäure 1.5 h bei 80°C unter Argon gerührt. Man gießt in ca. 400 ml Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht mit gesätt. NaHCO_3 - und NaCl -Lösung neutral, trocknet (Na_2SO_4), engt ein und erhält 4.2 g gelbes Öl, das an ca. 350 g Kieselgel mit Benzin/Aceton 0–10% chromatographiert wird. Die Hauptfraktion enthält 3.65 g **8** (84%) als farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$ ($c = 0.505$, CHCl_3). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.73$ (s, 3H, 8a- CH_3), 2.03 (s, 3H, COCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (t, $J = 9$ Hz, 1H, 1-H), 6.62–6.78 (m, 3H, Ar-H), 7.10 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar-H). – IR (CHCl_3): 1732 (Acetat), 1699 ($\text{C}=\text{O}$), 1601, 1582 cm^{-1} (Aromat).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (358.5) Ber. C 73.71 H 8.44 O 17.85 Gef. C 72.96 H 8.38 O 17.90

Cyclisierung von 8 mit Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid: Eine Lösung von 1.0 g Phosphorpentoxid in 10 ml Methansulfonsäure wird mit 1.0 g **8** 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt, wie bereits beschrieben. Man erhält 0.95 g dunkelbraunes Öl, das an 200 g Kieselgel mit Benzin/Essigester 0–5% chromatographiert wird. In der Elutionsreihenfolge erhält man:

Fraktion I: 350 mg (36.6%) (+)-17 β -Acetoxy-3-methoxy-C-homo-9 β -1,3,5(10)-östratrien (**10**), Schmp. 122–123°C (Ether), $[\alpha]_D^{25} = +57.8^\circ$ ($c = 0.515$, CHCl_3). – NMR (CDCl_3): $\delta = 1.01$ (s, 3H, CH_3 -18), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 2.70 (m, 2H, 6-H), 3.10 (m, 1H, 9-H), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.58 (m, 1H, 17-H), 6.52 (d, $J = 2$ Hz, 1H, 4-H), 6.70 (dd, $J = 2$ und 9 Hz, 1H, 2-H), 7.07 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 1-H). – MS: $m/e = 342$ (M^+), 314, 299, 282, 239, 186, 173, 160, 147, 97, 55, 43. – CD (Methanol): $\lambda = 228$ ($\Delta\epsilon = +5.60$), 269 (+0.165), 275 (+0.179), 284 (+0.0963), 290 nm (–0.0826).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (342.5) Ber. C 77.15 H 8.83 O 14.02 Gef. C 77.12 H 8.71 O 13.92

Fraktion II: 180 mg (18.9%) (–)-17 β -Acetoxy-3-methoxy-C-homo-1,3,5(10),9-östratetraen (**9**), Schmp. 101–102°C (Diisopropylether), $[\alpha]_D^{25} = -1.3^\circ$ ($c = 0.450$, CHCl_3). – NMR (CDCl_3): $\delta = 1.00$ (s, 3H, CH_3 -18), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.62 (m, 1H, 17-H), 6.20 (dt, $J = 2$ und 7 Hz, 1H, 11-H), 6.55–6.80 (m, 2H, 2- und 4-H), 7.48 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 1-H). – IR (KBr): 1732 (Acetat), 1628 ($\text{C}=\text{C}$), 1609, 1572 cm^{-1} (Aromat). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 205$ ($\epsilon = 18400$), 225 (10600), 265 (17400), 292 nm (4570). – MS: $m/e = 340$ (M^+), 312, 297, 265, 186, 174, 159, 147, 55, 43. – CD (Methanol): $\lambda = 222$ ($\Delta\epsilon = +4.29$), 266 (–9.30), 292 nm (–2.07).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (340.4) Ber. C 77.61 H 8.29 O 14.10 Gef. C 77.48 H 8.10 O 13.97

Fraktion III: 320 mg (33.9%) (+)-17 β -Acetoxy-3-methoxy-C-homo-1,3,5,7,9-östrapentaen (**11**), Schmp. 168–171°C (Ether), $[\alpha]_D^{25} = +104.9^\circ$ ($c = 0.535$, CHCl_3). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.44$ (s, 3H, CH_3 -18), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.95 (t, $J = 7$ Hz, 1H, 17-H), 7.08–7.20

(m, 2H, 2- und 4-H), 7.35 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 7-H), 7.55 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 6-H), 8.03 (d, $J = 10$ Hz, 1H, 1-H). – MS: $m/e = 338$ (M^+), 315, 295, 278, 263, 237, 225, 197, 165, 43.

$C_{22}H_{26}O_3$ (338.4) Ber. C 78.07 H 7.74 O 14.18 Gef. C 78.13 H 7.68 O 14.15

Cyclisierung von 8 mit Polyphosphorsäure: 500 mg **8** und 15 g Polyphosphorsäure werden bei 25°C unter Argon 45 min gerührt. Anschließend gibt man 50 ml Wasser zu und rührt bis zur vollständigen Lösung der Polyphosphorsäure. Nach Extraktion mit Essigester erhält man 460 mg **9** (99.4%).

Katalytische Hydrierung von 9: Eine Lösung von 3.35 g **9** in 350 ml Ethanol wird mit 1.3 g 10proz. Palladium/Kohle bei Raumtemp. unter Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 245 ml H_2 (ca. 45 min) wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Nach Umkristallisation aus Ether erhält man 3.1 g **10** (89%).

Reduktion von 9 mit Lithium/Ammoniak: Eine Lösung von 200 mg **9** in 40 ml THF wird bei –50°C zu 80 ml NH_3 getropft. Man versetzt portionsweise mit 90 mg Lithium und rührt noch 30 min bei –50°C. Anschließend tropft man 3 ml Ethanol zu, läßt NH_3 verdampfen, nimmt den Rückstand in ca. 200 ml Wasser auf und extrahiert mit Essigester. Die Essigesterextrakte werden mit NH_4Cl - und $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Acetylierung des Rückstandes mit Acetanhydrid/Pyridin erhält man 182 mg **10** (91%).

Überführung von **6** in **10**

a) (1S,3aS,4R,6R,S,8aS)-1-tert-Butoxy-4-(3-methoxyphenethyl)-8a-methylperhydroazulen-6-ol (**12**): Eine Lösung von 5.7 g **6** in 57 ml Toluol wird unter Eiskühlung und Argonbegasung tropfenweise mit einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol versetzt. Nach Zugabe rührt man 1 h bei Raumtemp., gibt anschließend unter Eiskühlung vorsichtig 5 ml Wasser zu und rührt weitere 30 min bei 25°C. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit Essigester gründlich gewaschen. Das Filtrat wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Man erhält 5.0 g farbloses Öl, das ein Gemisch der 6-epimeren Alkohole im Verhältnis 2:1 darstellt, im 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$) erkennbar an den Signalen der 8a- CH_3 -Gruppe bei $\delta = 0.68$ und 0.75. Das Gemisch wird so in die Folgestufe eingesetzt.

b) (1S,3aS,4R,6R,S,8aS)-1-tert-Butoxy-4-(3-methoxyphenethyl)-8a-methyl-6-(p-toluolsulfonyloxy)perhydroazulen (**13**): Eine Lösung von 6.53 g **12** in 4.2 ml Pyridin und 12 ml $CHCl_3$ wird unter Eiskühlung portionsweise mit 4.2 g p-Toluolsulfonylchlorid versetzt und anschließend 18 h bei Raumtemp. gerührt. Man gießt in Eiswasser, extrahiert mit Chloroform, wäscht die $CHCl_3$ -Extrakte mit 1 N HCl und $NaCl$ -Lösung, trocknet über Na_2SO_4 und engt ein: 8.0 g gelbliches Öl, das so in die Folgereaktion eingesetzt wird.

c) *Eliminierung zu 14 und Acetylierung zu 15:* Eine Lösung von 3.6 g **13** in 30 ml Dimethylsulfoxid wird bei Raumtemp. portionsweise mit 1.86 g Kalium-tert-butylat versetzt und 70 min unter Argon bei 25°C gerührt. Danach gießt man in Wasser und extrahiert mit Essigester. Man erhält 2.1 g öligen Rückstand, der in 3 ml Acetanhydrid und 30 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1 Tropfen konz. Schwefelsäure 1.5 h bei 80°C unter Argon gerührt wird. Die Aufarbeitung erfolgt wie bereits beschrieben. Man erhält 1.7 g **15** als gelbes Öl.

d) *Cyclisierung zu 10:* Zu einer Lösung von 1.0 g **15** in 13 ml Benzol gibt man unter Eiskühlung portionsweise 1 g wasserfreies Aluminiumchlorid und rührt 1 h bei Raumtemp. Anschließend gießt man in Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Der Rückstand auf 200 g Kieselgel mit Benzin/Essigester 0–10% chromatographiert. Man erhält 270 mg **10**.

(+)-C-Homo-9 β -1,3,5(10)-östratrien-3,17 β -diol (**16**): Man tropft 20 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid bei Raumtemp. zu einer Lösung von 1.0 g **10** in 20 ml Toluol und erhitzt nach Zugabe 3 h unter Rückfluß in einer Argonatmosphäre. Nach dem Abkühlen zerstört man überschüssiges Hydrid durch vorsichtige Zugabe von ca. 10 ml Wasser, filtriert,

trocknet das Filtrat über Na_2SO_4 und engt ein. Man erhält 0.78 g (93%) **16** als harten Schaum, $[\alpha]_D^{25} = +59.5^\circ$ ($c = 0.420$, CHCl_3). — NMR (CDCl_3): $\delta = 0.94$ (s, 3H, CH_3 -18), 2.68 (m, 2H, 6-H), 3.10 (m, 1H, 9-H), 3.60 (m, 1H, 17-H), 5.15 (s, breit, 1H, OH). — CD (Methanol): $\lambda = 230$ ($\Delta\epsilon = +2.65$), 278 (+0.201), 285 (+0.143), 300 nm (−0.0287).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (286.4) Ber. C 79.68 H 9.15 O 11.17 Gef. C 79.42 H 9.11 O 10.97

(+)-3-Hydroxy-C-homo-9 β -1,3,5(10)-östratrien-17-on (**17**)

a) 430 mg **10** in 10 ml THF werden unter Eiskühlung portionsweise mit 52 mg LiAlH_4 versetzt. Man rührt 30 min unter Eiskühlung, zerstört überschüssiges LiAlH_4 durch vorsichtige Zugabe von NH_4Cl -Lösung, gießt in 100 ml Wasser und extrahiert mit Essigester. Der Rückstand wird in 30 ml Aceton gelöst und bei 0°C mit 1 ml Jones-Reagenz versetzt. Man rührt 30 min bei 0°C , gießt in ca. 100 ml Wasser und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen (Na_2SO_4) und Einengen erhält man 370 mg (98.9%) (+)-3-Methoxy-C-homo-9 β -1,3,5(10)-östratrien-17-on, Schmp. $148-149^\circ\text{C}$ (Ether). — NMR (CDCl_3): $\delta = 1.08$ (s, 3H, CH_3 -18), 2.76 (m, 2H, 6-H), 3.10 (m, 1H, 9-H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 6.55 (d, $J = 2$ Hz, 1H, 4-H), 6.73 (dd, $J = 2$ und 9 Hz, 1H, 2-H), 7.07 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 1-H). — IR (KBr): 1720 cm^{-1} (C=O). — MS: $m/e = 298$ (M^+), 270, 255, 199, 186, 173, 160, 147, 91, 55, 41. — CD (Methanol): $\lambda = 228$ ($\Delta\epsilon = 6.19$), 299 (+3.44), 305 (+3.15), 318 nm (+1.29).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (298.4) Ber. C 80.49 H 8.87 O 10.72 Gef. C 80.26 H 8.97 O 10.61

b) 60 mg (+)-3-Methoxy-C-homo-9 β -1,3,5(10)-östratrien-17-on werden in 1.6 ml einer 37proz. Lösung von HBr in Eisessig und 0.6 ml Wasser 2.5 h bei 100°C unter Argon gerührt. Anschließend gießt man in gesätt. NaCl-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die Essigester-Extrakte werden mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend versetzt man mit ca. 1 g Aktivkohle und erhitzt 5 min zum Sieden. Nach dem Abkühlen filtriert man und engt ein. Der Rückstand wird aus Essigester/Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 38 mg **17** (67%), Schmp. $232-235^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +150.5^\circ$ ($c = 0.505$, CHCl_3). — NMR (CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, 3H, CH_3 -18), 5.15 (s, breit, 1H, OH), 6.51 (d, $J = 2$ Hz, 1H, 4-H), 6.65 (dd, $J = 2$ und 9 Hz, 1H, 2-H), 7.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 1-H). — IR (KBr): 3314 (OH), 1719 (C=O), $1622, 1591\text{ cm}^{-1}$ (Aromat).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (284.4) Ber. C 80.24 H 8.51 O 11.25 Gef. C 80.10 H 8.39 O 11.16

(+)-17 α -Ethinyl-3-methoxy-C-homo-9 β -1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol (**18**): Eine Suspension von 2 g Kalium-*tert*-butylat in 20 ml THF wird gründlich mit Argon gespült. Dann kühlt man auf 5°C und leitet 1 h Acetylen ein. Anschließend tropft man bei 5°C eine Lösung von 300 mg (+)-3-Methoxy-C-homo-9 β -1,3,5(10)-östratrien-17-on in 10 ml THF zu und läßt 1 h unter ständiger Acetylenzufuhr rühren. Danach spült man mit Argon, versetzt mit 20 ml Methanol, tropft unter Eiskühlung 2 ml konz. Salzsäure zu, gießt in ca. 200 ml Wasser und extrahiert mit Essigester. Der Rückstand wird über 20 g Kieselgel mit Benzin/Essigester 0–10% filtriert. Man erhält 210 mg **18** (64%), Schmp. $111-112^\circ\text{C}$ (Ether), $[\alpha]_D^{25} = +38.8^\circ$ ($c = 0.510$, CHCl_3). — NMR (CDCl_3): $\delta = 1.01$ (s, 3H, CH_3 -18), 2.51 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.68 (m, 2H, 6-H), 3.10 (m, 1H, 9-H), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 6.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H, 4-H), 6.68 (dd, $J = 2$ und 9 Hz, 1H, 2-H), 7.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 1-H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (324.4) Ber. C 81.44 H 8.70 O 9.86 Gef. C 81.31 H 8.65 O 9.72

Röntgenstrukturanalyse

Dimension des zur Strukturanalyse verwendeten farblosen Kristalls $0.6 \times 0.6 \times 0.3\text{ mm}^3$.

Die zur Strukturbestimmung verwendeten Beugungsintensitäten wurden mit einem Vierkreisdiffraktometer Hilger & Watts Y290/PDP 8 gemessen. Strahlung Mo-K_α (Zr-Filter), Meßbereich $0-28^\circ$, Scan: $\omega-2\Theta$.