Liebigs Ann. Chem. **1981**, 1973–1981

Synthese von 3-Methoxy-18-methyl-1,3,5(10),15-östratetraen-17α-ol

Helmut Hofmeister, Klaus Annen, Gerhard Cleve, Henry Laurent* und *Rudolf Wiechert*

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

Eingegangen am 26. März 1981

Die Überführung des 16α,17-Epoxids **4** in den Allylalkohol **9** gelingt über das Bromhydrin **5** und den Pyranylether **6** oder im Eintopfverfahren über das 16β-Phenylselenid **12** und dessen Oxidationsprodukte **14**, **16** und **18**. Von den 16β-Phenylsulfoxiden **13** und **15** reagiert thermisch nur das (*R*)-konfigurierte **13** zum Allylalkohol **9**, der sich ebenfalls aus dem Piperidin-*N*-oxid **8** herstellen läßt. Die konfigurative Zuordnung der Phenylsulfoxide **13** und **15** sowie der entsprechenden Phenylselenoxide **14** und **16** ließ sich durch CD-Spektren ermitteln. Erstmalig konnte bei Steroiden ein dem Phenylsulfon **17** entsprechendes Selen-Analogon **18** isoliert werden.

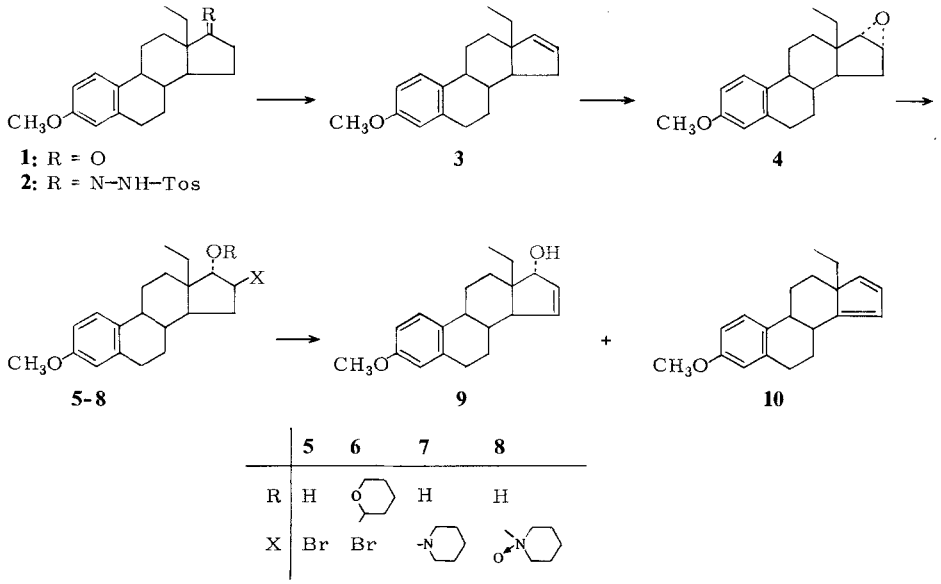
Synthesis of 3-Methoxy-18-methyl-1,3,5(10),15-östratetraen-17α-ol

The transformation of the 16α,17-epoxide **4** into the allyl alcohol **9** has been achieved *via* the bromohydrin **5** and the tetrahydropyranyl ether **6** or in a "one-pot" procedure by oxidation of the 16β-phenyl selenide **12** to the products **14**, **16**, and **18**. From the two 16β-phenyl sulfoxides **13** and **15**, only the sulfoxide **13** with *R* configuration reacts thermally to yield the allyl alcohol **9** which can also be prepared from the piperidine *N*-oxide **8**. The configuration of the phenyl sulfoxides **13** and **15** as well as of the corresponding phenyl selenoxides **14** and **16** has been determined by circular dichroism investigations. For the first time it has been possible to isolate a steroidal selenium analog **18** corresponding to the phenyl sulfone **17**.

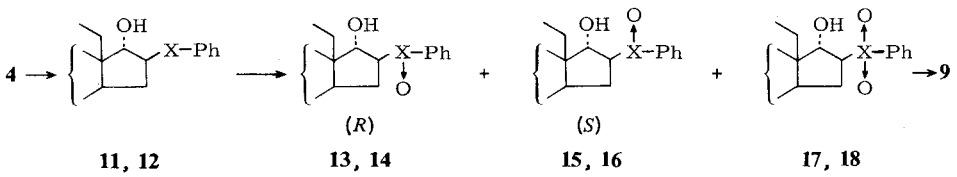
Im Zusammenhang mit der Synthese neuer progestativer Steroide benötigten wir als Zwischenprodukt den bisher unbekannten Allylalkohol **9**. Ausgangsverbindung für diesen ist das 16α,17-Epoxid **4**, das aus dem 17-Keton **1**[1] nach Bamford-Stevens[2–5] über das Tosylhydrazon **2** und Δ^{16}-Steroid **3** zugänglich ist. Da die direkte Überführung des Epoxids **4** in den Allylalkohol **9** mit Lithiumdialkylamiden[6,7], Butyl-[8] oder *tert*-Butyllithium mißlang, wurde die Synthese von **9** in mehreren Schritten durchgeführt. Der Epoxidring in **4** läßt sich stereospezifisch und regioselektiv mit Bromwasserstoffsäure zum Bromhydrin **5** öffnen, dessen Pyranylether **6** beim Erhitzen in 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en Bromwasserstoff eliminiert. Nach Pyranyletherspaltung mit Oxalsäure in wäßrigem Methanol erhält man den Allylalkohol **9**. Als Nebenprodukt bildet sich das Dien **10**. Die Ausbeute an **9**, bezogen auf das Epoxid **4**, beträgt etwa 26 Prozent.

Mit Piperidin reagiert das Epoxid **4** zum 17α-Hydroxy-16β-piperidino-Steroid **7**[9], das durch *m*-Chlorperbenzoesäure zum *N*-Oxid **8** oxidiert wird. Beide Reaktionsstufen verlaufen zufriedenstellend, dagegen erfolgt die Eliminierung des Piperidin-*N*-oxids in **8** bei 140°C in Xylol nur in mäßiger Ausbeute.

© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1981
0170–2041/81/1111–1973 $ 02.50/0



Epoxide können nach *Sharpless*[10,11] über Phenylselenide und deren Oxidationsprodukte in Allylalkohole übergeführt werden. Nach dieser Methode läßt sich der Allylalkohol **9** über das 17α-Hydroxy-16β-phenylselenid **12** im Eintopfverfahren herstellen[12], indem man – wie in der Androstanreihe durchgeführt wurde[13] – das α-Epoxid **4** in Ethanol mit Natriumphenylselenid, das aus Diphenyldiselenid durch $NaBH_4$-Reduktion entsteht, zu **12** umsetzt. Die anschließende Oxidation am Selen mit 30proz. H_2O_2 liefert nach kurzzeitigem Rühren bei 50°C den Allylalkohol **9** in etwa 60proz. Ausbeute neben zurückgebildetem 16α,17-Epoxid **4**.



11, 13, 15, 17: X = S; **12, 14, 16, 18**: X = Se

Die Toxizität des Selenreagenzes veranlaßte uns, nach einem weiteren Syntheseweg für den Allylalkohol **9** zu suchen. Es war naheliegend, das dem Natriumphenylselenid strukturähnliche Natriumphenylsulfid als Nucleophil für die Epoxidöffnung in **4** einzusetzen, das in analoger Reaktionsfolge, wie für das 16β-Phenylselenid **12** beschrieben, in das 17α-Hydroxy-16β-phenylsulfid **11** übergeht. Mit Natriummetaperiodat in einem Gemisch aus Methanol und Methylendichlorid[14] wird **11** erwartungsgemäß zu den diastereomeren Sulfoxiden **13** und **15** neben geringen Mengen Sulfon **17** oxidiert. Bei den

Versuchen zur Abspaltung von Phenylsulfensäure[15] aus **13** oder **15** in Xylol bei 140°C unter Zusatz von Natriumcarbonat[16] bzw. Trimethylphosphit[14] reagiert nur das (*R*)-konfigurierte Sulfoxid **13** zum gewünschten Allylalkohol **9**, während das im Oxidationsgemisch als Hauptprodukt vorliegende diastereomere Sulfoxid **15** nicht umgesetzt wird.

Der Allylalkohol **9** wird in befriedigender Ausbeute bisher also nur über das Bromhydrin **5** oder über das 16β-Phenylselenid **12** erhalten, wobei letzterem Reaktionsweg wegen der einfachen Durchführung und besseren Ausbeuten der Vorzug zu geben ist.

Bei den Phenylsulfoxiden **13** und **15** läßt sich die absolute Konfiguration am Schwefelatom mit Hilfe von CD-Daten ermitteln. Nach Literaturangaben[17-19] liegt (*R*)-Konfiguration am Schwefelatom vor, wenn im Bereich von 240–260 nm ein positiver Cottoneffekt auftritt, wie es beim Sulfoxid **13** bei λ_{max} = 242 nm der Fall ist, während das diastereomere Sulfoxid **15** im entsprechenden Wellenlängenbereich einen negativen Cottoneffekt besitzt und daher (*S*)-konfiguriert sein muß. Die konfigurative Zuordnung der Sulfoxide steht im Einklang mit ihrem chemischen Verhalten. Beim (*R*)-Sulfoxid **13** sind im Gegensatz zum (*S*)-Sulfoxid **15** das Sauerstoffatom am Schwefel und der Wasserstoff am C-15 sterisch günstig für eine *cis*-Eliminierung angeordnet.

Im Vergleich zu den Phenylselenoxiden, die schon ab 0°C zu Olefinen reagieren können, sind die Phenylsulfoxide wesentlich reaktionsträger[19-22]. Dies warf die Frage auf, ob sich auch die den 16β-Phenylsulfoxiden **13** und **15** entsprechenden 16β-Phenyselenoxide isolieren lassen. Oxidiert man bei −40°C das 17α-Hydroxy-16β-phenylselenid **12** mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Methylendichlorid[14], so zeigt das Dünnschichtchromatogramm neben schon gebildetem Allylalkohol **9** drei Oxidationsprodukte, die chromatographisch getrennt wurden. Bei den polareren Verbindungen handelt es sich um die diastereomeren Phenylselenoxide **14** und **16**, deren konfigurative Zuordnung durch CD-Messung getroffen wurde. Die Vorzeichen in den CD-Spektren beider Phenylselenoxide gleichen bei etwa 240 nm und im kurzwelligen Bereich bei 220 nm jeweils denen der Sulfoxide **13** und **15**. Daher läßt sich für **14** aufgrund des positiven Cottoneffektes bei λ_{max} = 239 nm (*R*)-Konfiguration und für das diastereomere Selenoxid **16**, das im entsprechenden Wellenlängenbereich einen negativen Cottoneffekt aufweist, (*S*)-Konfiguration am Selenatom annehmen. Diese Ergebnisse stimmen gut mit den Daten überein, die in der Literatur für Phenylselenoxide und Phenylsulfoxide am C-6 von Steroiden angegeben werden[19]. Als drittes Oxidationsprodukt des Phenylselenids **12** wurde das dem Sulfon **17** entsprechende Phenylselenon **18** isoliert, das im IR-Spektrum für Selenone charakteristische Banden bei 876 und 931 cm^{-1} zeigt[23]. Im Gegensatz zum reaktionsträgen Sulfon **17** setzt sich das Selenon **18** schon bei 50°C in Xylol zum Allylalkohol **9** und 16α,17-Epoxid **4** um, wie in einem Versuchsansatz durch dünnschichtchromatographischen Vergleich festgestellt wurde. Ein Phenylselenon bei Steroiden wurde unseres Wissens bisher noch nicht erhalten[24].

Frau *J.-M. Hortleder*, den Herren *G. Dohnke* und *S. Wegner* danken wir für präparative Mitarbeit. Den Herren Dr. *D. Rosenberg* und Dr. *A. Seeger* gilt unser Dank für die Aufnahme und Mithilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren. Herrn Prof. Dr. *E. Winterfeldt* (Technische Universität Hannover) möchten wir für wertvolle Diskussionsbeiträge danken.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mettler FP 1. – Optische Drehungen: 25 °C, 0.5proz. Lösungen in Chloroform. – UV-Spektren: in Methanol, Cary 14 und 17. – CD-Spektren: in Methanol, Dichrographe II (Fa. Jouan) und Dichrographe III (Fa. Jobin-Yvon). – IR-Spektren: KBr-Tabletten, Perkin-Elmer-Modelle 580 und 621. – ^{1}H-NMR-Spektren: in $CDCl_3$, Varian HA 100 und Bruker HX 90 (TMS als interner Standard). – Chromatographiert wurde an der 50–100fachen Menge Kieselgel nach der Gradienten-Methode. – Die Elementaranalysen wurden in unserem Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle durchgeführt.

Unter Aufarbeitung ist zu verstehen: Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bei 40 °C i. Vak. eingedampft.

3-Methoxy-18-methyl-17-tosylhydrazono-1,3,5(10)-östratrien (**2**): 100.0 g (335 mmol) 3-Methoxy-18-methyl-1,3,5(10)-östratrien-17-on[1] (**1**) in 7 l Methanol werden mit 100 g *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid und 10 ml konz. Schwefelsäure 14 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. läßt man das Gemisch mehrere Stunden im Eisbad stehen und saugt das Kristallisat ab. Ausb. 137.0 g (88%) **2**; Schmp. 215.3 °C (Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +54°$. – UV: λ_{max} (ε) = 222 (22700), 263 (2220), 269 (2190), 275 (2370), 287 nm (1870). – IR: 3260 m (N–H), 1660 w (C=N), 1610 m, 1595 m, 1500 s (Aromat), 1335 s, 1165 vs cm^{-1} (SO_2). – ^{1}H-NMR: δ = 0.46 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.40 (s; 3H, Toluol-CH_3), 2.83 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.75 (s; 3H, CH_3O), 6.58 (s; 1H, 4-H), 6.65 (dd, *J* = 8 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.14 (d, *J* = 8 Hz; 1H, 1-H), 7.26 („d", *J* = 8 Hz; 2H, Toluol-3-H und -5-H), 7.46 (s; 1H, –NH–), 7.84 („d", *J* = 8 Hz; 2H, Toluol-2-H und -6-H).

$C_{27}H_{34}N_2O_3S$ (466.6) Ber. C 69.50 H 7.34 N 6.00 O 10.29 S 6.87
Gef. C 69.84 H 7.66 N 6.08 O 10.50 S 6.59

3-Methoxy-18-methyl-1,3,5(10),16-östratetraen (**3**): Zu einer Suspension von 20.0 g (42.8 mmol) **2** in 400 ml absol. Ether tropft man bei 0 °C 90 ml einer 2.1 M Lösung von Methyllithium in Ether und rührt 4 h bei Raumtemp. Die Lösung wird vorsichtig mit gesättigter NH_4Cl-Lösung versetzt, mit Essigester verdünnt und aufgearbeitet. Ausb. 10.3 g (85%) rohes **3**. Eine aus Aceton/Hexan umkristallisierte Probe hat den Schmelzpunkt 92.0 °C und $[\alpha]_D^{25} = +124°$. – UV: λ_{max} (ε) = 279 (1980), 287 nm (1840). – IR: 3055 w, 3010 w (=C–H), 1610 m, 1575 m, 1500 s (Aromat), 1250 vs, 1045 s (C–O), 875 s, 780 s cm^{-1} (=C–H). – ^{1}H-NMR: δ = 0.78 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH_3CH_2), 2.90 ($W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.79 (s; 3H, CH_3O), 5.83 (dt, *J* = 6 und 2mal 2 Hz; 1H, 16-H), 6.07 (dt, *J* = 6 und 2mal 1.2 Hz; 1H, 17-H), 6.67 (s; 1H, 4-H), 6.74 (dd, *J* = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, 1-H).

$C_{20}H_{26}O$ (282.4) Ber. C 85.06 H 9.29 O 5.66 Gef. C 85.21 H 9.52 O 5.94

16α,17α-Epoxy-3-methoxy-18-methyl-1,3,5(10)-östratrien (**4**): Zu 8.0 g (28.3 mmol) **3** in 50 ml 1,2-Dichlorethan wird bei 0 °C eine Lösung von 7 g 4-Nitroperbenzoesäure in 35 ml *tert*-Butylalkohol und 7 ml 1,2-Dichlorethan getropft. Nach Zugabe rührt man 18 h bei Raumtemp., verdünnt mit Essigester, wäscht mehrmals mit Natriumsulfit-Lösung und arbeitet auf. Das Rohprodukt wird mit Hexan/Aceton (0–5%) chromatographiert. Ausb. 6.7 g (79%) **4**; Schmp. 98.8 °C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{22} = +84°$. – IR: 3060 w, 3020 w (=C–H), 1610 m, 1575 m, 1500 s (Aromat), 1255 vs, 1050 m (C–O), 840 s, 790 m cm^{-1} (=C–H). – ^{1}H-NMR: δ = 0.92 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.88 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.38 (s; 2H, 16-H und 17-H), 3.77 (s; 3H, CH_3O), 6.62 (s; 1H, 4-H), 6.68 (dd, *J* = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, 1-H).

$C_{20}H_{26}O_2$ (298.4) Ber. C 80.50 H 8.78 O 10.72 Gef. C 79.97 H 8.71 O 10.39

16β-Brom-3-methoxy-18-methyl-1,3,5(10)-östratrien-17α-ol (**5**): Zu 2.0 g (6.7 mmol) **4** in 10 ml Eisessig gibt man bei Raumtemp. 2 g Lithiumbromid. Nach 2 h wird die Lösung in Eis/Wasser ge-

geben. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Essigester gelöst und aufgearbeitet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit Hexan/Aceton (0–15%) erhält man 1.5 g (59%) **5** als Öl mit $[\alpha]_D^{25}$ = + 35.2°. – ^{1}H-NMR: δ = 0.87 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.88 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.77 (s; 3H, CH_3O), 4.00 (t, *J* = 8 Hz; 1H, 16α-H), 4.24 (s; 1H, 17β-H), 6.63 (s; 1H, 4-H), 6.68 (dd, *J* = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, 1-H).

$C_{20}H_{27}BrO_2$ (379.2) Ber. C 63.33 H 7.17 Br 21.07 O 8.43
Gef. C 63.38 H 7.50 Br 20.79 O 8.47

16β-Brom-3-methoxy-18-methyl-17α-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-1,3,5(10)-östratrien (**6**): 6.0 g (15.8 mmol) **5** in 60 ml absol. THF werden bei Raumtemp. mit 12 ml dest. Dihydropyran und 0.1 ml dest. Phosphortrichloridoxid versetzt. Nach 18 h verdünnt man die Lösung mit CH_2Cl_2, neutralisiert mit $NaHCO_3$-Lösung und arbeitet auf. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit Hexan/Aceton (0–5%) werden 6.4 g (88%) **6** als öliges Diastereomerengemisch erhalten; $[\alpha]_D^{25}$ = + 35.6°. – IR: 1610 m, 1575 w, 1500 s (Aromat), 1025 vs cm^{-1} (C–O). – ^{1}H-NMR: δ = 0.86 und 0.89 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.87 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.77 (s; 3H, CH_3O), 4.14 und 4.32 (s; 1H, 17β-H), 4.57 und 4.89 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz; 1H, 2-Pyranyl-H), 6.62 (s; 1H, 4-H), 6.68 (dd, *J* = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, 1-H).

$C_{25}H_{35}BrO_3$ (463.5) Ber. C 64.79 H 7.61 Br 17.24 O 10.36
Gef. C 65.30 H 7.93 Br 16.69 O 10.30

3-Methoxy-18-methyl-16β-piperidino-1,3,5(10)-östratrien-17α-ol (**7**): 3.0 g (10 mmol) **4** in 60 ml Ethylenglykol werden mit 15 ml Piperidin bei 120 °C unter Argon gerührt. Nach 24 h wird die Lösung in Eis/Wasser gegeben. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen in Essigester gelöst und aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton werden 3.3 g (87%) **7** mit Schmp. 165.9 °C und $[\alpha]_D^{25}$ = + 56.2° erhalten. – UV: λ_{max} (ε) = 279 (1990), 287 nm (1850). – IR: 3510 s (OH), 1610 m, 1573 w, 1497 s (Aromat), 1250 vs, 1038 s cm^{-1} (C–O). – ^{1}H-NMR: δ = 0.80 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.86 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.75 (s; 3H, CH_3O), 3.80 (d, *J* = 2 Hz; 1H, 17β-H), 6.63 (s; 1H, 4-H), 6.69 (dd, *J* = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, 1-H).

$C_{25}H_{37}NO_2$ (383.6) Ber. C 78.28 H 9.72 N 3.65 O 8.34
Gef. C 78.24 H 9.95 N 3.55 O 8.02

N-(17α-Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-16β-yl)piperidin-N-oxid (**8**): Zu 2.5 g (6.5 mmol) **7** in 100 ml 1,2-Dichlorethan und 10 ml *tert*-Butylalkohol gibt man bei Raumtemp. 5 g *m*-Chlorperbenzoesäure. Nach 2 h verdünnt man die Lösung mit CH_2Cl_2, wäscht mehrmals mit $NaHCO_3$-Lösung und arbeitet auf. Es werden 2.3 g (89%) rohes **8** erhalten. Eine durch präparative Schichtchromatographie (Chloroform/Methanol 8:2) gereinigte Probe hat den Schmp. 206.2 °C (aus Methanol/Ether) und $[\alpha]_D^{25}$ = + 38.4°. – UV: λ_{max} (ε) = 278 (1820), 287 nm (1720). – IR: 3390 m (OH), 1610 s, 1578 w, 1500 s (Aromat), 1256 s, 1040 m cm^{-1} (C–O). – ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 0.88 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.87 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.75 (s; 3H, CH_3O), 4.27 (d, *J* = 3 Hz; 1H, 17β-H), 6.62 (s; 1H, 4-H), 6.68 (dd, *J* = 8 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz; 1H, 1-H).

$C_{25}H_{37}NO_3$ (399.6) Ber. C 75.15 H 9.33 N 3.50 O 12.01
Gef. C 75.35 H 9.70 N 3.35 O 12.73

3-Methoxy-18-methyl-1,3,5(10),15-östratetraen-17α-ol (**9**)

a) *Aus* **6**: 3.5 g (7.5 mmol) **6** in 15 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en werden unter Argon bei 140 °C gerührt. Nach 30 h verdünnt man die abgekühlte Lösung mit Essigester, wäscht mehrmals mit 2 N HCl, neutralisiert mit $NaHCO_3$-Lösung und arbeitet auf. Es werden 3.1 g 3-Methoxy-18-methyl-17α-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-1,3,5(10),15-östratetraen als Öl erhalten, die in

105 ml Methanol und 15 ml Wasser bei Raumtemp. mit 700 mg Oxalsäure umgesetzt werden. Die Lösung neutralisiert man nach 24 h mit $NaHCO_3$-Lösung, engt i. Vak. ein, löst den Rückstand in CH_2Cl_2 und arbeitet auf. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit Hexan/Aceton (0–20%) werden 1.1 g (50%) **9** als Öl mit $[\alpha]_D^{25}$ = – 97.2° erhalten. – UV: λ_{max} (ε) = 222 (Schulter) (8530), 278 (1870), 287 nm (1730). – IR: 3380 s (OH), 3060 w (=C–H), 1610 m, 1578 w, 1501 s (Aromat), 1255 s, 1040 s (C–O), 800 m, 760 s cm^{-1} (=C–H). – ^{1}H-NMR: δ = 0.79 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.90 (m, *J* = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.78 (s; 3H, CH_3O), 4.32 (d, *J* = 2.5 Hz; 1H, 17β-H), 5.93 (dt, *J* = 6 und 2mal 3 Hz; 1H, 16-H), 6.20 (d, *J* = 6 Hz; 1H, 15-H), 6.64 (s; 1H, 4-H), 6.70 (dd, *J* = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, 1-H).

$C_{20}H_{26}O_2$ (298.4) Ber. C 80.50 H 8.78 O 10.12 Gef. C 79.87 H 9.31 O 10.49

b) *Aus* **8**: 2.7 g (6.7 mmol) **8** in 50 ml *o*-Xylol werden unter Argon 33 h bei 140°C gerührt. Die Lösung wird i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt mit Hexan/Aceton (0–20%) chromatographiert. Es werden 590 mg (30%) **9** als schwach verunreinigtes Öl erhalten.

c) *Aus* **4** *mit Diphenyldiselenid:* Zu 15.0 g (48 mmol) Diphenyldiselenid in 600 ml Ethanol werden bei Raumtemp. unter Argon portionsweise 3.7 g (97 mmol) Natriumtetrahydroborat gegeben. Nach dem Entfärben der anfangs gelben Lösung setzt man 20.0 g (67 mmol) **4** zu und rührt 18 h unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt, mit 600 ml THF verdünnt, tropfenweise mit 44 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und auf 50°C erwärmt. Nach 2.5 h wird die Lösung i. Vak. eingeengt, der Rückstand in Essigester gelöst und aufgearbeitet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit Hexan/Aceton (0–20%) werden 13.0 g (65%) **9** als öliges Produkt erhalten. Als Nebenprodukt isoliert man 6.4 g **4**.

d) *Aus* **13**: 600 mg (1.4 mmol) **13** und 300 mg Natriumcarbonat werden in 20 ml *o*-Xylol 20 h bei 140°C unter Argon gerührt. Nach dem Abkühlen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Ether, arbeitet auf und chromatographiert das Rohprodukt mit Hexan/Aceton (0–20%). Es werden 210 mg (50%) **9** als Öl erhalten.

Im dünnschichtchromatographischen Vergleich und in den physikalischen Daten stimmen die nach b)–d) erhaltenen Verbindungen **9** mit dem nach a) erhaltenen Produkt überein.

3-Methoxy-18-methyl-1,3,5(10),14,16-östrapentaen (**10**): 400 mg (1.3 mmol) **9** in 2 ml Aceton werden bei Raumtemp. mit 0.05 ml 70proz. $HClO_4$ versetzt. Nach 20 min gibt man die Lösung in Eis/Wasser. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in CH_2Cl_2 gelöst und aufgearbeitet. Nach Reinigen des Rohproduktes durch präparative Schichtchromatographie (Hexan/Essigester 7:3) werden 200 mg (55%) **10** als Öl mit $[\alpha]_D^{25}$ = + 288°C erhalten. – UV: λ_{max} (ε) = 221 (Schulter) (13700), 248 (6770), 287 nm (2040). – IR: 3080 w, 3060 w, 3040 w, 3020 w (=C–H), 1610 m, 1575 w, 1505 s (Aromat), 1260 vs, 1040 s (C–O), 733 s cm^{-1} (=C–H). – ^{1}H-NMR: δ = 0.64 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.91 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.78 (s; 3H, CH_3O), 5.92 (m, $W_{1/2}$ = 4 Hz; 1H, 15-H), 6.32 (s; 2H, 16-H und 17-H), 6.62 (s; 1H, 4-H), 6.68 (dd, *J* = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, 1-H).

$C_{20}H_{24}O$ (280.4) Ber. C 85.67 H 8.63 O 5.70 Gef. C 85.10 H 8.73 O 6.12

3-Methoxy-18-methyl-16β-phenylthio-1,3,5(10)-östratrien-17α-ol (**11**): 4.0 g (18.3 mmol) Diphenyldisulfid in 100 ml absol. Ethanol werden unter Argon mit 1.5 g (39.6 mmol) Natriumtetrahydroborat versetzt. Nach 30 min gibt man 5.0 g (16.7 mmol) **4** zu und rührt 17 h bei 80°C. Die Lösung wird nach dem Abkühlen mit CH_2Cl_2 verdünnt und aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton/Hexan erhält man 5.4 g (79%) **11** mit Schmp. 165.4°C und $[\alpha]_D^{25}$ = + 4.8°. – UV: λ_{max} (ε) = 257 (10300), 277 (Schulter) (4140), 287 nm (2880). – IR: 3490 s (OH), 3070 w (=C–H), 1605 m, 1585 m, 1505 s (Aromat), 1240 vs, 1040 s (C–O), 740, 735 s, 690 m cm^{-1} (=C–H). – ^{1}H-NMR: δ = 0.80 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.83 (m, $W_{1/2}$ = 16

Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.49 (t, J = 8.5 Hz; 1H, 16α-H), 3.76 (s; 3H, CH_3O), 4.00 (s; 1H, 17β-H), 6.62 (s; 1H, 4-H), 6.68 (dd, J = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.10 – 7.50 (m; 6H, 1-H und Phenyl-H).

$C_{26}H_{32}O_2S$ (408.6) Ber. C 76.43 H 7.89 O 7.83 S 7.85
Gef. C 76.13 H 8.20 O 7.64 S 7.64

3-Methoxy-18-methyl-16β-phenylselenyl-1,3,5(10)-östratrien-17α-ol (**12**): Zu 3.7 g (11.8 mmol) Diphenyldiselenid in 150 ml absol. Ethanol gibt man bei Raumtemp. unter Argon portionsweise 1.1 g (29.1 mmol) Natriumtetrahydroborat. Nachdem sich die anfangs gelbe Lösung entfärbt hat, setzt man 5.0 g (16.7 mmol) **4** zu und rührt unter Rückflußsieden. Nach 20 h gießt man die Lösung in Eis/Wasser. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Essigester gelöst und aufgearbeitet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit Hexan/Aceton (0 – 15%) werden 7.2 g (95%) **12** mit Schmp. 127.3 °C (aus Aceton/Hexan) und $[\alpha]_D^{25}$ = + 19.4° erhalten. – UV: λ_{max} (ε) = 248 (5160), 278 (4980), 287 nm (4050). – IR: 3530 s (OH), 3070 w, 3060 w (= C – H), 1605 m, 1575 w, 1495 s (Aromat), 1230 s, 1045 s, 1030 s (C – O), 740 s, 690 s cm^{-1} (= C – H). – ^{1}H-NMR: δ = 0.80 (t, J = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.84 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.49 (t, J = 8 Hz; 1H, 16-H), 3.75 (s; 3H, CH_3O), 4.09 (d, J = 3 Hz; 1H, 17β-H), 6.63 (s; 1H, 4-H), 6.69 (dd, J = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.20 – 7.33 und 7.53 – 7.63 (m, 3H und m, 2H, C_6H_5Se), 7.18 (d, J = 8.5 Hz; 1H, 1-H).

$C_{26}H_{32}O_2Se$ (455.5) Ber. C 68.56 H 7.08 Se 17.33 Gef. C 68.57 H 7.37 Se 17.21

(R)-3-Methoxy-18-methyl-16β-phenylsulfinyl-1,3,5(10)-östratrien-17α-ol (**13**): 6.0 g (14.7 mmol) **11** in 120 ml Methanol und 60 ml CH_2Cl_2 rührt man bei Raumtemp. mit 6 g Natriummetaperiodat. Nach 48 h wird die Lösung mit CH_2Cl_2 verdünnt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit Hexan/Aceton (0 – 15%) chromatographiert. Ausb. 720 mg (12%) **13**; Schmp. 192.8 °C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25}$ = + 210.8°. – CD: λ_{max} ($\Delta\varepsilon_{max}$) = 216 (– 30), 242 nm (+ 23). – IR: 3330 s (OH), 3060 w (= C – H), 1615 m, 1580 w, 1500 s (Aromat), 1260 s, 1050 s (C – O), 1033 vs (S = O), 755 s, 700 cm^{-1} (= C – H). – ^{1}H-NMR: δ = 0.80 (t, J = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.81 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.03 (t, J = 7.5 Hz; 1H, 16α-H), 3.75 (s; 3H, CH_3O), 4.19 (d, J = 2 Hz; 1H, 17β-H), 6.60 (s; 1H, 4-H), 6.67 (dd, J = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz; 1H, 1-H), 7.40 – 7.70 (m; 5H, C_6H_5S).

$C_{26}H_{32}O_3S$ (424.6) Ber. C 73.55 H 7.60 O 11.30 S 7.55
Gef. C 73.34 H 7.80 O 11.08 S 7.33

(R)-3-Methoxy-18-methyl-16β-phenylseleninyl-1,3,5(10)-östratrien-17α-ol (**14**): Zu 3.0 g (6.5 mmol) **12** in 138 ml CH_2Cl_2 tropft man bei – 40 °C eine Lösung von 1.8 g *m*-Chlorperbenzoesäure in 60 ml CH_2Cl_2. Nach 15 min verdünnt man mit CH_2Cl_2, wäscht mehrmals mit $NaHCO_3$-Lösung und arbeitet auf. Das Rohprodukt wird mit Hexan/Aceton (0 – 20%) chromatographiert. Ausb. 180 mg (6%) **14**. Schmp. 126.1 °C (Zers.) [aus Aceton], $[\alpha]_D^{25}$ = + 145.2°. – CD: λ_{max} ($\Delta\varepsilon_{max}$) = 220 (– 1.4), 239 (+ 9.3), 284 [Schulter] (– 0.034), 288 nm (– 0.147). – IR: 3360 m, 3160 s (OH), 3060 w, 3005 w (= C – H), 1610 m, 1577 w, 1500 s (Aromat), 1258 s, 1045 s (C – O), 813 vs (Se = O), 750 s, 690 m cm^{-1} (= CH). – ^{1}H-NMR: δ = 0.73 (t, J = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.81 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.22 (t, J = 8 Hz; 1H, 16α-H), 3.78 (s; 3H, CH_3O), 4.22 (s; 1H, 17β-H), 6.62 (s; 1H, 4-H), 6.69 (dd, J = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz; 1H, 1-H), 7.44 – 7.60 und 7.64 – 7.82 (m, 3H und m, 2H, C_6H_5Se).

$C_{26}H_{32}O_3Se$ (471.5) Ber. C 66.23 H 6.84 Se 16.75 Gef. C 65.99 H 6.90 Se 17.04

(S)-3-Methoxy-18-methyl-16β-phenylsulfinyl-1,3,5(10)-östratrien-17α-ol (**15**): Es entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung von **13** aus **11**. Aus 6.0 g (14.7 mmol) **11** werden nach Reaktion mit Natriummetaperiodat und Chromatographieren mit Hexan/Aceton (0 – 20%) 2.1 g (34%) **15** mit Schmp. 169.4 °C (aus Aceton/Hexan) und $[\alpha]_D^{25}$ = + 4.2° erhalten. – CD: λ_{max} ($\Delta\varepsilon_{max}$) =

216 (+39), 246 (−17.7), 271 [Schulter] (−3.7), 286 nm [Schulter] (−0.68). – IR: 3310 s (OH), 3060 w (=CH), 1615 m, 1580 w, 1505 s (Aromat), 1260 s (C−O), 1035 vs cm^{-1} (S=O). – ^{1}H-NMR: δ = 0.91 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.81 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.22 (t, *J* = 8.5 Hz; 1H, 16α-H), 3.76 (s; 3H, CH_3O), 4.44 (s; 1H, 17β-H), 6.60 (s; 1H, 4-H), 6.67 (dd, *J* = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, 1-H), 7.42−7.60 und 7.64−7.82 (m, 3H und m, 2H, C_6H_5S).

$C_{26}H_{32}O_3S$ (424.6) Ber. C 73.55 H 7.60 O 11.30 S 7.55
Gef. C 73.29 H 7.88 O 11.29 S 7.56

(S)-3-Methoxy-18-methyl-16β-phenylseleninyl-1,3,5(10)-östratrien-17α-ol (**16**): 500 mg (1.1 mmol) **12** werden in Analogie zur Herstellung von **14** mit *m*-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton erhält man 200 mg (39%) **16** mit Schmp. 133.5°C und $[\alpha]_D^{25}$ = +28.8°. – CD: λ_{max} ($\Delta\varepsilon_{max}$) = 223 (+23.5), 248 (−9.4), 263 [Schulter] (−5.2), 270 (−2.82), 280 (−0.45), 286 nm (−0.11). – IR: 3360 m, 3140 m (OH), 3060 w, 3010 w (=C−H), 1607 m, 1575 w, 1502 s (Aromat), 1256 s, 1040 m (C−O), 820 vs (Se=O), 742 m, 691 m cm^{-1} (=C−H). – ^{1}H-NMR: δ = 0.92 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.82 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.39 (t, *J* = 8 Hz; 1H, 16α-H), 3.76 (s; 3H, CH_3O), 4.44 (s; 1H, 17β-H), 6.62 (s; 1H, 4-H), 6.70 (dd, *J* = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, 1-H), 7.45−7.60 und 7.70−7.86 (m, 3H und m, 2H, C_6H_5Se).

$C_{26}H_{32}O_3Se$ (471.5) Ber. C 66.23 H 6.84 Se 16.75 Gef. C 65.85 H 6.60 Se 16.54

3-Methoxy-18-methyl-16β-phenylsulfonyl-1,3,5(10)-östratrien-17α-ol (**17**): Es wird als Nebenprodukt von **13** und **15** bei deren Herstellung aus **11** erhalten. Aus 6.0 g (14.7 mmol) **11** werden nach Umsetzung mit Natriummetaperiodat und Chromatographieren mit Hexan/Aceton (0−20%) 270 mg (4%) **17** mit Schmp. 198.5°C (aus Aceton/Hexan) und $[\alpha]_D^{25}$ = +70.5° erhalten. – CD: λ_{max} ($\Delta\varepsilon_{max}$) = 226 (+7.2), 255 (+0.09), 260 (+0.03), 265 (−0.09), 281 (−0.27), 287 nm (−0.25). – IR: 3530 s (OH), 3060 w, 3010 w (=C−H), 1610 m, 1585 w, 1505 s (Aromat), 1305 s, 1145 vs (SO_2), 1240 s (C−O), 755 m, 682 s cm^{-1} (=C−H). – ^{1}H-NMR: δ = 0.81 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.81 (m, $W_{1/2}$ = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.76 (s; 3H, CH_3O), 4.43 (s; 1H, 17β-H), 6.60 (s; 1H, 4-H), 6.68 (dd, *J* = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, 1-H), 7.44−7.72 und 7.88−8.00 (m, 3H und m, 2H, C_6H_5S).

$C_{26}H_{32}O_4S$ (440.6) Ber. C 70.88 H 7.32 O 14.52 S 7.28
Gef. C 71.04 H 7.65 O 14.12 S 7.14

3-Methoxy-18-methyl-17β-phenylselenonyl-1,3,5(10)-östratrien-17α-ol (**18**): Es entsteht als unpolares Nebenprodukt bei der Herstellung von **14** aus **12**. Aus 3.0 g (6.5 mmol) **12** entstehen nach Umsetzung mit *m*-Chlorperbenzoesäure und Chromatographieren mit Hexan/Aceton (0−20%) 182 mg (6%) **18** mit Schmp. 131.4°C (aus Aceton/Hexan) und $[\alpha]_D^{25}$ = +67.6°. – UV: λ_{max} (ε) = 216 [Schulter] (22600), 258 (1150), 263 (1660), 270 (2040), 278 (2110), 289 nm (1960). – IR: 3410 s (OH), 3060 w (=C−H), 1610 m, 1580 w, 1500 s (Aromat), 1237 s, 1065 m (C−O), 931 s, 876 vs (O=Se=O), 745 m, 684 m cm^{-1} (=C−H). – ^{1}H-NMR: δ = 0.82 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.82 (m, *J* = 16 Hz; 2H, 2mal 6-H), 3.78 (s; 3H, CH_3O), 3.98 (t, *J* = 8 Hz; 1H, 16α-H), 4.63 (d, *J* = 1.8 Hz; 1H, 17β-H), 6.64 (s; 1H, 4-H), 6.71 (dd, *J* = 8.5 und 2 Hz; 1H, 2-H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, 1-H), 7.59−7.77 und 7.97−8.11 (m, 3H und m, 2H, C_6H_5Se).

$C_{26}H_{32}O_4Se$ (487.5) Ber. C 64.06 H 6.62 Se 16.20 Gef. C 64.24 H 6.60 Se 16.60

[1] *N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish, G. Saucy, J. M. Cassal, W. Meier* und *A. Fürst,* J. Org. Chem. **40**, 681 (1975).
[2] *W. R. Bamford* und *T. S. Stevens,* J. Chem. Soc. **1952**, 4735.
[3] *B. Schönecker, K. Ponsold* und *P. Neuland,* Z. Chem. **10**, 221 (1970).
[4] *A. K. Bose* und *N. G. Steinberg,* Synthesis **1970**, 595.
[5] *R. H. Shapiro,* Org. React. **23**, 405 (1976).
[6] *J. K. Whitesell, R. S. Matthews* und *A. M. Helbling,* J. Org. Chem. **43**, 784 (1978).
[7] *M. Apparu* und *M. Barrelle,* Tetrahedron **34**, 1541 (1978).
[8] *Th. Petrzilka* und *M. Demuth,* Helv. Chim. Acta **57**, 121 (1974).
[9] *W. R. Buckett, C. L. Hewett* und *D. S. Savage,* J. Med. Chem. **16**, 1116 (1973).
[10] *K. B. Sharpless* und *R. F. Lauer,* J. Am. Chem. Soc. **95**, 2697 (1973).
[11] *D. L. J. Clive,* Tetrahedron **34**, 1049 (1978).
[12] *Schering AG* (Erf. *H. Hofmeister, K. Annen, R. Wiechert* und *H. Laurent*), D.O.S. 2439082 (26. Febr. 76) [Chem. Abstr. **84**, 165115p (1976)].
[13] *V. Balogh, J. C. Beloeil* und *M. Fetizon,* Tetrahedron **33**, 1321 (1977).
[14] *B. M. Trost, Th. N. Salzmann* und *K. Hiroi,* J. Am. Chem. Soc. **98**, 4887 (1976).
[15] *D. N. Jones, A. C. F. Edmonds* und *S. D. Knox,* J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, **1976**, 459.
[16] *J. Nokami, K. Ueta* und *R. Okawara,* Tetrahedron Lett. **1978**, 4903.
[17] *D. N. Jones* und *M. J. Green,* J. Chem. Soc. C **1967**, 532.
[18] *K. Mislow, M. M. Green, P. Laur, J. T. Melillo, T. Simmons* und *A. L. Ternay jr.,* J. Am. Chem. Soc. **87**, 1958 (1965).
[19] *D. N. Jones, D. Mundy* und *R. D. Whitehouse,* J. Chem. Soc. D **1970**, 86.
[20] *M. Mikołajczyk* und *J. Łuczak,* J. Org. Chem. **43**, 2132 (1978).
[21] *D. L. J. Clive,* J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1973**, 695.
[22] *W. G. Salmond, M. A. Barta, A. M. Cain* und *M. C. Sobala,* Tetrahedron Lett. **1977**, 1683.
[23] *K. Dostal, Z. Zak* und *M. Cernik,* Chem. Ber. **104**, 2044 (1971).
[24] *G. Ayrey, D. Barnard* und *D. T. Woodbridge,* J. Chem. Soc. **1962**, 2089.

[52/81]