

Hochselektive Totalsynthese von 19-Nor-Steroiden mit photochemischer Schlüsselreaktion: Racemische Zielverbindungen^{1,4)}

Gerhard Quinkert*, Wolf-Dietrich Weber⁶⁾, Ulrich Schwartz⁷⁾,
Herbert Stark⁸⁾, Helmut Baier⁹⁾ und Gerd Dürner

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main,
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

Eingegangen am 26. Juni 1981

Die Ring A- und Ring D-Bausteine **17b** und *rac*-**15**, die bequem aus *m*-Kresolmethylether (**19a**) sowie (*E*)-1,4-Dibrom-2-buten (**13b**) und Malonsäure-dimethylester (**14a**) zugänglich sind, fügen sich in einer Michael-Addition zur Schlüsselverbindung *rac*-**9a** zusammen. Letztere reagiert nacheinander durch Photoenolisierung, intramolekulare Diels/Alder-Reaktion und Dehydratisierung zu den Präzielverbindungen *rac*-**5** und *rac*-**6**. Von hier aus erhält man wahlweise die 19-Nor-Steroide *rac*-Östron (*rac*-**1a**), *rac*-19-Norandrost-4-en-3,17-dion (*rac*-**2a**), *rac*-Östradiol-17 β (*rac*-**3a**) und *rac*-19-Nortestosteron (*rac*-**4a**) (s. Schemata 1 und 2 sowie Tab. 3 und 4).

Highly Selective Total Synthesis of 19-Nor-Steroids via a Photochemical Key Reaction: Racemic Target Compounds^{1,4)}

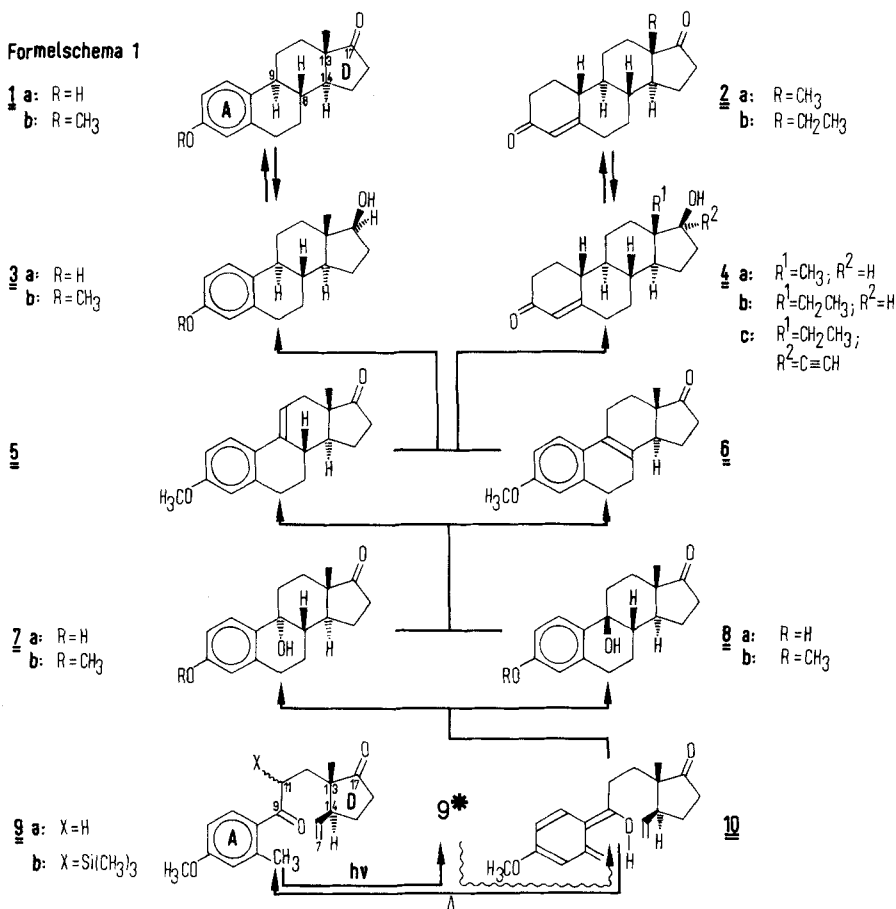
Ring A and ring D building blocks **17b** and *rac*-**15**, easily available from *m*-cresyl methyl ether (**19a**) or (*E*)-1,4-dibromo-2-butene (**13b**) and methyl malonate (**14a**), respectively, react by Michael addition affording the key compound *rac*-**9a**. The latter compound by successive photoenolization, intramolecular Diels/Alder reaction, and dehydration furnishes the pretarget compounds *rac*-**5** and *rac*-**6**. From here the 19-norsteroids *rac*-estrone (*rac*-**1a**), *rac*-19-norandrost-4-ene-3,17-dione (*rac*-**2a**), *rac*-estradiol-17 β (*rac*-**3a**), and *rac*-19-nortestosterone (*rac*-**4a**) are optionally accessible (cf. schemes 1 and 2 as well as tables 3 and 4).

1. Einführung

19-Nor-Steroide sind dank ihrer biologischen Wirkung¹⁰⁾ attraktive Zielverbindungen für die chemische Synthese. Lange Zeit kam hier nur die Partialsynthese¹¹⁾ in Betracht. Wie durch eine geschickte Regie gelenkt, wetteifern inzwischen Partial- und Totalsynthesen miteinander. Jedenfalls seit totalsynthetische Steroid-Produkte enantiomerenrein hergestellt werden konnten¹³⁾ und partialsynthetische Steroid-Edukte Versorgungsschwierigkeiten erlitten¹⁴⁾. Für biologisch besonders wirksame 18-Homo-Steroide, wie Norgestrel (**4c**), ist die Totalsynthese eindeutig favorisiert.

In dieser Mitteilung wird die Synthese der racemischen 19-Nor-Steroide *rac*-Östron (*rac*-**1a**)¹⁵⁾, *rac*-19-Nor-4-androsten-3,17-dion (*rac*-**2a**)¹⁹⁾, *rac*-Östradiol-17 β (*rac*-**3a**)²⁰⁾ und *rac*-19-Nortestosteron (*rac*-**4a**)²¹⁾ beschrieben²²⁾. Die Untersuchungen sind jedoch nur Fingerübungen für die eigentliche Aufgabe: die Synthese der enantiomerenreinen Zielverbindungen **1a** bis **4a**. In einer späteren Mitteilung²⁴⁾ soll berichtet werden, wie es unter Beibehaltung der hier auszubreitenden Synthesekonzeption gelungen ist, das erste

Formelschema 1



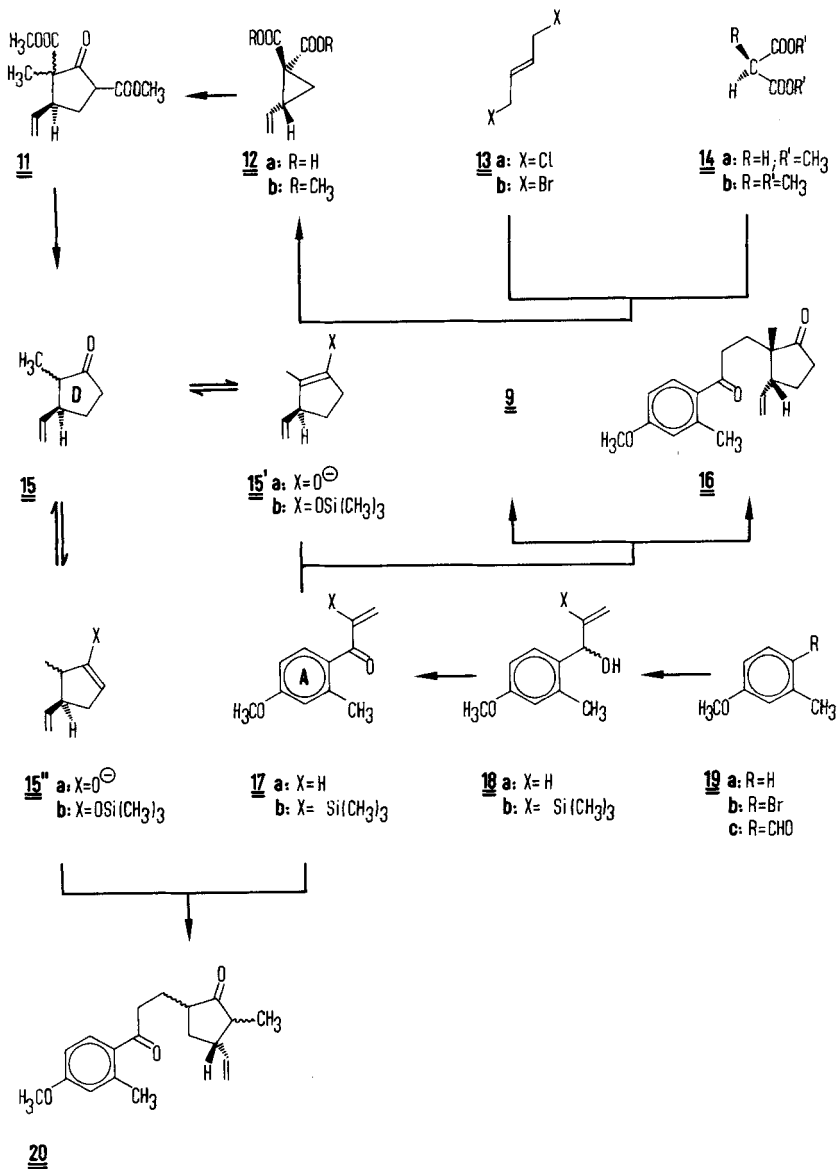
von mehreren Chiralitätszentren in einem solchen Ausmaß asymmetrisch einzuführen, daß für jedes der 19-Nor-Steroide **1a** bis **4a** die Forderungen an eine effiziente asymmetrische Totalsynthese vollauf erfüllt werden konnten.

2. Synthesekonzeption

2.1. Das A + D → AD → ABCD-Aufbauprinzip

Steroide mit benzolischem Ring A lassen sich von den Enden her besonders leicht zusammensetzen²⁶⁾, denn die Ringe A und D enthalten die funktionellen Gruppen. Die in unserem Laboratorium befolgte Synthesekonzeption verknüpft den Ring A-Baustein vom Typ **17** durch eine Michael-Addition mit einem Ring D-Baustein, dessen Enolat-Anion in dieser Mitteilung als Racemat (*rac*-**15'a**), in der bereits erwähnten späteren Veröffentlichung als ungleiches Gemisch der beiden Enantiomeren (**15'a/ent-15'a** ≠ 1:1) bzw. im einen oder anderen Chiralitätssinn enantiomerenrein (**15'a** bzw. *ent*-**15'a**) vorliegt (s. Formelschema 2).

Formelschema 2



Das diseco-steroidale Michael-Addukt *rac*-**9a** ist die Schlüsselverbindung der Synthese. Es wird nach Lichtabsorption zum *o*-chinodimethanoiden Phototransienten *rac*-**10**³²⁾ isomerisiert. Das kinetisch instabile Photo-Enol komplettiert das Steroidgerüst durch intramolekulare Diels/Alder-Reaktion. Die hierbei entstehenden Benzylalkohole *rac*-**7b** oder *rac*-**8b** sind zu den Styrol-Derivaten *rac*-**5** und *rac*-**6** dehydratisierbar. Letztere befinden sich in der Synthesekonzeption gleichsam auf einer Drehscheibe: Unter

geeigneten Reduktionsbedingungen erhält man aus dem Olefingemisch wahlweise *rac*-**1a**, *rac*-**2a**, *rac*-**3a** oder *rac*-**4a**.

Unser Syntheseentwurf enthält insgesamt verhältnismäßig wenige Reaktionsschritte. Dies liegt vor allem daran, daß auf frühen Reaktionsstufen nur solche Substituenten zur Aktivierung oder Blockierung in Betracht kommen, die im weiteren Syntheseverlauf sowieso noch benötigt werden. Wenn z. B. *m*-Kresol in 3-Methylanisol (**19a**) übergeführt wird, dann geschieht dies zunächst, um die freie Hydroxylgruppe in *m*-Kresol während der nachfolgenden Umsetzungen zu schützen. Mit Blick auf 19-Nor-Steroide ohne benzolischen Ring A als synthetische Zielverbindungen ist diese Maßnahme noch aus einem anderen Grund willkommen: ein Anisol-Derivat stellt dank der Birch-Reduktion ein latentes Cyclohexanon-Derivat dar³⁴⁾. Wenn beispielsweise beim Übergang von *rac*-**11** nach *rac*-**15** zwei Methoxycarbonylgruppen als überflüssiger Ballast abgeworfen werden, dann haben sie wahrlich ihren Dienst getan. Die Esterfunktionen ermöglichen in einem früheren Stadium der Synthese die zweifache Alkylierung von **14a** mit (*E*)-1,4-Dibrom-2-buten (**13b**) zum Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäure-dimethylester (*rac*-**12b**)³⁵⁾ und begünstigen im weiteren Verlauf das zu *rac*-**11** führende komplexe Reaktionsgeschehen: Ringöffnung des Cyclopropan-Derivats *rac*-**12b** beim nucleophilen Angriff durch das Enolat-Anion von **14b**, Dieckmann-Kondensation des acyclischen Transienten und alkoholatinitiierte Eliminierung von Dimethylcarbonat aus dem primären Cyclisierungsprodukt^{36,37)}.

2.2. Probleme der Regioselektivität

Die meisten der unternommenen Syntheseschritte sind extrem selektiv. Dies erleichtert die anfallende Trennarbeit und kommt der Gesamtausbeute zugute. Die Problematik der Regioselektivität beginnt mit der Einführung des dritten Substituenten beim Aufbau des Ring A-Bausteins. Da die Vilsmeier-Formylierung von **19a** zu einem Gemisch von Konstitutionsisomeren führt³⁸⁾, wurde der Umweg über **19b** gewählt; **19b** sollte mit hoher Ausbeute aus **19a** zugänglich sein⁴⁰⁾. Durch regioselektive Anlagerung des thermodynamisch begünstigten Enolat-Anions *rac*-**15'a** an den Michael-Akzeptor vom Typ **17** entsteht das Addukt *rac*-**9a**. Die erfolgreiche Nutzung der photochemischen Schlüsselreaktion setzt die regioselektive Elektronenanregung von *rac*-**9a** voraus: die Elektronenanregung der Carbonylgruppe im Ring D muß auf jeden Fall vermieden werden, da sonst über ein zwischendurch gebildetes Diradikal die stereochemische Integrität von C-13 verletzt würde⁴²⁾. Bei der Dehydratisierung von *rac*-**7b** und/oder *rac*-**8b** treten die Konstitutionsisomeren *rac*-**5** und *rac*-**6** nebeneinander auf²⁷⁾. Die Olefine sollten allerdings unter Bedingungen weiterverarbeitet werden, die eine vorausgehende Trennung erübrigen.

2.3. Probleme der Stereoselektivität

In der hier diskutierten Synthesekonzeption münden zwei Synthesewurzeln in einen Synthesestamm, der sich schließlich zu den diversen Zielverbindungen verzweigt. Die eine Synthesewurzel (s. Formelschema 2) entwickelt den Ring A-Baustein; dieser Teil ist frei von stereochemischen Problemen. In der anderen Synthesewurzel (s. Formelschema 2) wächst der Ring D-Baustein heran, und im Synthesestamm mit den abschließen-

den Zweigen (s. Formelschema 1) entfaltet sich die komplette Steroidstruktur mit 4, 5 oder gar 6 Chiralitätszentren. Dieser Teil birgt eine ganze Reihe von Stereoselektivitäts-Problemen. In der racemischen Reihe, auf welche sich die vorliegenden Erörterungen beschränken, treten selbstverständlich nur Probleme der relativen Konfiguration zu-tage.

Das aus **13b** und **14b** gewonnene Monosubstitutionsprodukt liefert durch intramolekulare, mit einer Allylumlagerung verknüpfte Substitution das Racemat der Dreiring-Verbindung: *rac*-**12b**. Die stereostrukturelle Problematik dieser Cyclisierung wird erst bei der Totalsynthese enantiomerenreiner 19-Nor-Steroide²⁵⁾ aktuell. Auch die Ring-erweiterung von *rac*-**12b** über *rac*-**11** zu *rac*-**15** kommt bei der Synthese der racemischen 19-Nor-Steroide noch ohne tiefergehende stereochemische Betrachtung aus. Ja selbst die relative Konfiguration der *cis/trans*-isomeren RingD-Bausteine *rac*-**15** ist für den Gang der Synthese unerheblich: Die zuvor vorhandene stereochemische Information an C-2 geht im Enolat-Anion *rac*-**15'**a ohnehin wieder verloren. Bei der Darstellung des racemischen Michael-Addukts vom Typ *rac*-**9** wird die relative Konfiguration der Li-ganden an C-13 und C-14 endgültig festgelegt. Nach den bekannten Erfahrungen⁴³⁾ darf man davon ausgehen, daß sich Verbindungen vom Typ **17** hauptsächlich von der-jenigen Seite an *rac*-**15'**a nähern, welche der Vinylgruppe an C-3 abgewandt ist. Hierbei würde sich die *trans*-Orientierung der CH₃-Gruppe an C-13 und des H-Atoms an C-14 einstellen, die im weiteren Syntheseverlauf nicht mehr abgeändert werden kann. Dieses Faktum sichert der hier erörterten Synthesekonzeption vielen anderen Synthesep länen gegenüber einen von vornherein nicht zu unterschätzenden Vorteil.

Die Photo-Enolisierung *o*-alkylsubstituierter Arylketone ist recht komplex³³⁾. Durch spektroskopische Methoden sind bei Modells-substanzen beide Stereoisomere^{33c-33g)} beobachtet worden, die in bezug auf die enolische CC-Doppelbindung möglich sind. Stereostrukturelle Rückschlüsse⁴⁴⁾, welche von geeigneten Diels/Alder-Addukten auf abgefangene Photo-Enole gezogen werden, lassen mitunter nur einen Teil der kurzfri-stig auftretenden *o*-Chinodimethan-Derivate erkennen und sind daher mit Vorsicht zu gebrauchen.

Im Formelschema 1 ist mehr oder weniger willkürlich nur das Racemat der *Z*-Konfi-guration, *rac*-**10**, aufgeführt worden. Die Inspektion von Molekülmodellen legt diese Einschränkung für den weiteren Syntheseverlauf nahe. Danach erscheint aus Gründen der Geometrie eine intramolekulare Diels/Alder-Reaktion nur von *rac*-**10** aus möglich. Dies heißt nicht, das Racemat der alternativen *E*-Konfiguration träte zwischendurch nicht auf. Letzteres würde zum Abschluß einer thermoreversiblen Photoisomerisierung jedoch wieder in das ursprüngliche Edukt *rac*-**9a** zurückgehen. Natürlich wird auch *rac*-**10** bei Raumtemperatur rasch reketonisieren, und zwar noch leichter als das *E*-Kon-figurationsisomere. Dementsprechend sollten sich die stereoisomeren Photoenole in ihrer jeweiligen Lebensdauer erheblich voneinander unterscheiden^{33c)}. Es ist nicht aus-zuschließen, daß die Thermoketonisierung der intramolekularen Cycloaddition den Rang abläuft (s. Formelschema 1). Gegebenenfalls muß man die Gewinnchancen des weiteren Gerüstaufbaus durch Festsetzen eines Handicaps für den lästigen Konkurrenz-prozeß erhöhen: Ein geeignetes Lösungsmittel könnte hier gute Dienste tun; durch Sol-vatation des enolischen Protons wächst nämlich die Barriere, welche der 1,5-H-Ver-schiebung im Wege steht^{33c)}.

Tab. 1. Konfiguration der Cycloaddukte, die aus der jeweils angegebenen Orientierung der Reaktionszentren im zugehörigen Übergangszustand für die intramolekulare Diels/Alder-Reaktion von *rac*-**10** zu erwarten ist

ORIEN— TIERUNG	α	β
endo	8 β , 9 β	8 α , 9 α
exo	8 α , 9 β	8 β , 9 α

Läßt man also die *E*-Konfiguration des Photo-Enols außer acht, so stehen der Cycloaddition formal noch vier Reaktionswege zur Verfügung: Die dienophile Vinylgruppe kann sich dem agierenden Dien von der β - oder von der α -Seite aus nähern, und jede dieser beiden Annäherungen kann *exo*- oder *endo*-orientiert erfolgen. Tab. 1 enthält die stereostrukturellen Resultate dieser vier Reaktionswege. Abb. 1 gibt schematisch die Übergangsstrukturen der beiden bevorzugten Reaktionsrouten wieder. Die verbleibenden Fälle – *endo*/ β - oder *exo*/ α -Annäherung – entfallen nach kritischer Betrachtung von Molekülmodellen ebenso wie die Annäherung der Vinylgruppe an das konjugierte Dien in einer solchen Weise, daß dabei C-7 an C-9 und C-8 an C-6 gebunden würden.

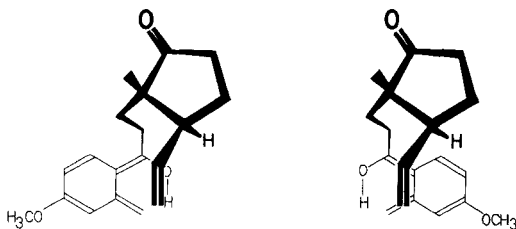


Abb. 1. Übergangsstrukturen der beiden bevorzugten Routen für die intramolekulare Cycloaddition von *rac*-**10**: Annäherung des Dienophils an das Dien von der β -Seite und in *exo*-Orientierung (links); Annäherung des Dienophils an das Dien von der α -Seite und in *endo*-Orientierung (rechts)

Die Absättigung der CC-Doppelbindung in *rac*-**5** oder in *rac*-**6** sollte so erfolgen, daß

- aus beiden Olefinen dasselbe Produkt entsteht: ihre Trennung sich daher erübrigt;
- die *trans/anti/trans*-Konfiguration der Zentren C-9/C-8/C-14/C-13 in *rac*-**1a** oder *rac*-**3a** sowie die *anti/trans/anti/trans*-Konfiguration der Zentren C-10/C-9/C-8/C-14/C-13 in *rac*-**2a** oder *rac*-**4a** gewährleistet ist.

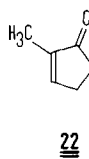
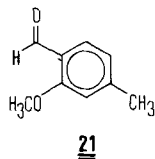
Die chemische Reduktion durch Alkalimetalle in flüssigem Ammoniak ist hier die geeignete Methode. Sie erfüllt die genannten Voraussetzungen und liefert je nach zugefügtem Protonendonator die racemischen 19-Nor-Steroide mit oder ohne benzolischen Ring A⁴⁵⁾.

3. Syntheseausführung

3.1. Der achirale Ring A-Baustein

Eine der drei Startverbindungen für die hier vorgestellte Synthese von 19-Nor-Steroiden ist *m*-Kresolmethylether (**19a**). Diese Verbindung läßt sich, wenn auch auf einem mehrstufigen Weg, bequem in Ring A-Bausteine vom Typ **17** überführen. Zu Beginn dieser Transformation muß eine weitere funktionelle Gruppe, wenn möglich ausschließlich in die erforderliche Position, eingeführt werden: *o*-ständig zur Methylgrup-

pe und *p*-ständig zum Methoxysubstituenten von **19a**. Durch Einwirkung von Brom bei $< 0^\circ\text{C}$ in Tetrachlorkohlenstoff in Anwesenheit von Eisenfeilspänen⁴¹⁾ auf **19a** gelangt man mit 93% Ausbeute zu **19b** (s. Abschnitt 5.1.1). Die gewonnene Bromverbindung ist in der Literatur⁴⁷⁾ bereits erwähnt und dort durch Umsetzen von **19a** mit *N*-Bromsuccinimid erhalten worden. Das in situ aus **19b** hergestellte Grignard-Reagenz reagiert bei $< -20^\circ\text{C}$ mit *N,N*-Dimethylformamid in Tetrahydrofuran in 75proz. Ausbeute zu **19c** (s. Abschnitt 5.1.2). Der gewünschte Aldehyd ist zwar auch direkt aus **19a** zugänglich^{39a)}. Doch tritt hierbei **19c** nicht allein, sondern gleichzeitig mit dem schwierig abzutrennenden Konstitutionsisomeren **21** (im Verhältnis von 1,5 : 1) auf^{6a, 39b)}; zur eindeutigen Identifizierung von **19c** und **21** durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie siehe Abschnitt 5.1.2.



Aus dem Aldehyd **19c** erhält man nach Umsetzung mit der aus Vinylbromid zugänglichen Grignard-Verbindung in Tetrahydrofuran unterhalb Raumtemperatur den Allylalkohol **18a** (s. Abschnitt 5.1.3), der sich mit Mangandioxid (nicht aber mit Chromsäure) in erträglicher Ausbeute zum konjugiert-ungesättigten Keton **17a** oxidieren läßt (s. Abschnitt 5.1.5; Gesamtausbeute an **17a** bezogen auf **19c**: 61.5%). Im Vergleich zu **17a** ist **17b** besser lagerfähig⁴⁸⁾ und liefert darüber hinaus mit größerer Diastereoselektivität das Michael-Addukt *rac*-**9b** (vgl. Abschnitte 5.3.3 und 5.3.4). **17b** ist durch Umsetzung von **19c** mit der aus (1-Bromvinyl)trimethylsilan⁴⁹⁾ erhaltenen Grignard-Verbindung in Tetrahydrofuran bei ca. 50°C (s. Abschnitt 5.1.4) und anschließende Oxidation des resultierenden Allylalkohols **18b**, in diesem Fall mit Chromsäure im Zweiphasensystem⁵⁰⁾, gewonnen worden (s. Abschnitt 5.1.6; Gesamtausbeute an **17b** bezogen auf **19c**: 79.3%).

3.2. Der racemische Ring D-Baustein

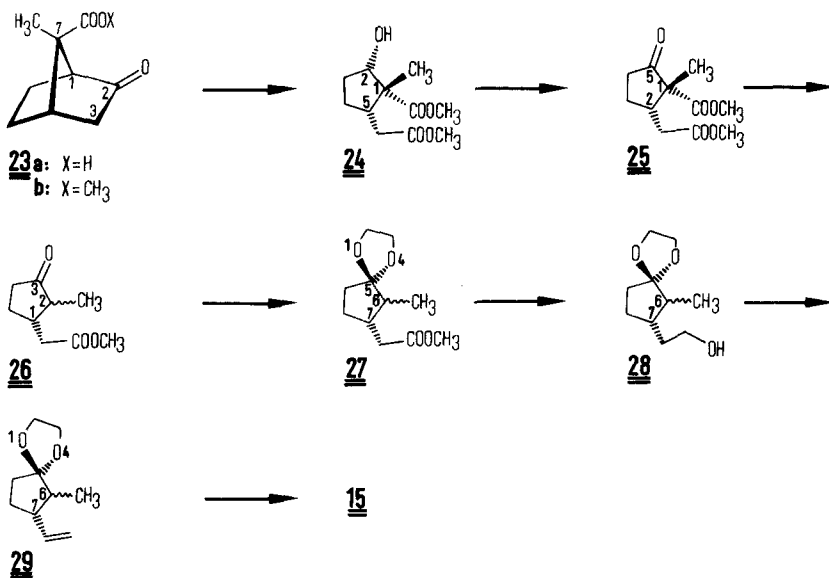
Das racemische Enolat-Anion *rac*-**15'a** ist der ideale Reaktionspartner für die jeweiligen Ring A-Bausteine vom Typ **17** (s. Formelschema 2). Es entsteht^{6a)}

- frei von Konstitutionsisomeren bei der 1,4-Addition⁵¹⁾ von Vinylolithium⁵³⁾ an 2-Methyl-2-cyclopenten-1-on (**22**)⁵⁶⁾ in Gegenwart von Kupferverbindungen (s. Abschnitte 5.3.3 und 5.3.4);
- je nach den angewendeten Reaktionsbedingungen⁵⁹⁾ mehr oder weniger frei von Konstitutionsisomeren bei der Einwirkung von Methylolithium⁶¹⁾ auf die Trimethylsilylether *rac*-**15'b**⁶²⁾ und/oder *rac*-**15''b** (s. Abschnitt 5.3.2);
- als ein Gemisch von Konstitutionsisomeren bei der Einwirkung von Basen⁶³⁾ auf die Racemate der *cis/trans*-Isomeren von *rac*-**15**⁶⁵⁾, wobei je nach den Reaktionsbedingungen *rac*-**15'a** oder *rac*-**15''a** überwiegt.

Wir haben es bei der ersten der drei genannten Problemlösungen zur Darstellung des Ring D-Bausteins, die in abgewandelter Form und von uns unabhängig auch von anderen Autoren benutzt worden ist⁶⁶⁾, nicht bewenden lassen. Die Entscheidung, welche

der zu *rac*-**15'****a** führenden Routen weiter ausgearbeitet werden sollte, ist von der Aussicht mitbestimmt worden, ob man auf demselben Weg auch zum nichtracemischen RingD-Baustein (**15'****a**/*ent*-**15'****a** $\neq$ 1:1) gelangen würde. Denn nur (**15'****a**/*ent*-**15'****a** $>$ 1) erfüllt die Voraussetzung zur Synthese von 19-Nor-Steroiden der gewünschten Chiralität. Formelschema 2 zeigt den schließlich über *rac*-**15** zu *rac*-**15'****a** eingeschlagenen Weg. Die ausstehende Publikation, die sich mit der asymmetrischen Synthese der enantiomerenreinen Zielverbindungen beschäftigen soll, wird die getroffene Wahl überzeugend vertreten. (*E*)-1,4-Dibrom-2-buten (**13b**) und Malonsäure-dimethylester (**14a**) sind die Startverbindungen für den RingD-Baustein. Sie ergeben in bekannter Weise^{35,67)} *rac*-**12b** (s. Abschnitt 5.2.1.1). Die racemische Dreiringverbindung setzt sich mit Methylmalonsäure-dimethylester (**14b**) in Natriummethylat-haltiger Methanollösung mit 67% Ausbeute zu einem Gemisch der durch *rac*-**11** bezeichneten Racemate um (s. Abschnitt 5.2.1.2). Hydrolyse mit wäßrig/methanolischer Natriumhydroxidlösung und Decarboxylierung im gepufferten System erbrachten mit über 75% das *cis*/*trans*-Gemisch isomerer Racemate von *rac*-**15** (s. Abschnitt 5.2.1.3); die quantitative Zusammensetzung schwankt je nach Vorgeschichte. Die beiden Racemate lassen sich durch präparative Gaschromatographie voneinander trennen und ¹H-NMR-spektroskopisch identifizieren. Während der Destillation tritt offensichtlich Isomerisierung zugunsten des Racemats mit *trans*-Konfiguration ein. Dies mag erklären, warum in der Literatur⁶⁵⁾ die mehr oder weniger komplexe Zusammensetzung des Gemisches und die Stereostruktur der betreffenden Komponente(n) ignoriert worden sind.

Formelschema 3



Formelschema 3 zeigt einen weiteren Zugang zum RingD-Baustein, und zwar von der bicyclischen Ketocarbonsäure *rac*-**23a**⁷¹⁾ aus. Bei dieser Transformation geht es nicht darum, den Nachschub von *rac*-**15** zu sichern. Der Aufwand gilt vielmehr den chi-

ralen Ring D-Bausteinen **15** oder *ent*-**15**. Letztere werden bei der Synthese enantiomerenreiner 19-Nor-Steroide als Referenzverbindungen benötigt und sind jeweils aus den Enantiomeren **23a** oder *ent*-**23a** zugänglich^{8b)}. In der vorliegenden Mitteilung beschränken wir uns auf die Erörterung der zunächst in der racemischen Reihe durchgeführten Umsetzungen.

Das kristalline Racemat der Ketocarbonsäure *rac*-**23a** läßt sich mit mäßiger Ausbeute ($\approx 35\%$) durch wäßrig-alkalische Wasserstoffperoxidlösung⁷²⁾ und Einwirkung von Diazomethan auf das saure Rohprodukt in *rac*-**24** überführen. Da das bicyclische Keton

- nicht sonderlich gespannt ist, sind drastische Reaktionsbedingungen (s. Abschnitt 5.2.2.1) für das oxidative Lösen der Bindung zwischen C-1 und C-2 erforderlich;
- einen *syn*-ständigen Liganden an C-7 aufweist, führt die Baeyer/Villiger-Oxidation mit Persäure in der Regel⁷³⁾ zum „falschen“ Lacton, weil nun bevorzugt die Bindung zwischen C-2 und C-3 geöffnet wird.

Die Oxidation von *rac*-**24** zu *rac*-**25** gelingt zu $>90\%$ mit Jones-Reagenz⁷⁴⁾ im Ether/Wasser-Zweiphasensystem zwischen 0°C und Raumtemperatur (s. Abschnitt 5.2.2.2). Nach 15stdg. Einwirken von 20proz. wäßriger Salzsäure bei 130°C auf *rac*-**25** und Umsetzen des isolierten Rohprodukts mit Diazomethan tritt zu 78% das Gemisch der *cis*/*trans*-isomeren Racemate von *rac*-**26** im Verhältnis 11:89 auf (s. Abschnitt 5.2.2.3). Die Umwandlung der Essigsäure-methylester-Seitenkette von *rac*-**26** in die Vinyl-Gruppierung von *rac*-**29** geschieht durch eine Reaktionsfolge, die sich inzwischen zu einer Standardprozedur⁷⁵⁾ entwickelt hat. Hierzu muß die Ketogruppe von *rac*-**26** zunächst durch Ketalisierung geschützt werden. *rac*-**27** entsteht als *cis*/*trans*-Isomerengemisch, das nicht getrennt zu werden braucht, im Verhältnis 15:85 mit 88% Ausbeute (s. Abschnitt 5.2.2.4). Reduktion von *rac*-**27** mit Lithiumalanat in Ether ergibt zu 95% *rac*-**28** (s. Abschnitt 5.2.2.5). Das Ethanolderivat setzt sich mit 60,5% zu *rac*-**29** um (s. Abschnitt 5.2.2.6): *o*-Nitrophenylselenocyanat und Tri-*n*-butylphosphan reagieren mit *rac*-**28** in Tetrahydrofuran zum zugehörigen Arylselenid, das nach Oxidation mit 30proz. wäßriger Wasserstoffperoxidlösung über das entsprechende Selenoxid zu *rac*-**29** umgesetzt wird. Nach 90min. Einwirken von 15proz. wäßriger Salzsäure bei Raumtemperatur auf die etherische Lösung von *rac*-**29** isoliert man mit 84% Ausbeute *rac*-**15** als Gemisch *cis*/*trans*-isomerer Racemate (s. Abschnitt 5.2.2.7).

3.3. Die diseco-steroidale Schlüsselverbindung

Durch Einwirkung von Natrium-*tert*-butylat bei Raumtemperatur auf eine Lösung von **17b** und *rac*-**15** in Ether/*tert*-Butylalkohol und anschließende Behandlung des entstandenen Rohprodukts mit wäßrig/methanolischer Schwefelsäure entsteht das racemische Diseco-Steroid *rac*-**9a** mit mindestens 60% Ausbeute in bezug auf eingesetzten Ring A-Baustein sowie auf umgesetzten Ring D-Baustein. Die Trimethylsilyl-Gruppierung an C-11 geht unter den sauren Bedingungen verloren (s. Abschnitt 5.3.1). Sie hat ihre Selektionsarbeit dann bereits geleistet. Fehlt die sperrige Gruppe während der Michael-Addition, so nimmt nicht nur die kinetische Stabilität des Ring A-Bausteins ab, sondern es tritt darüber hinaus das für die Synthese unerwünschte Stereoisomere *rac*-**16** zu 25% im Michael-Addukt auf (vgl. Abschnitte 5.3.3 und 5.3.4). Daß *rac*-**9a**

und *rac*-**16** nun separat zur Verfügung stehen, ist für die Identifizierung der Diastereomeren ein Vorteil. Dies gilt besonders für die Kenntnis der relativen Konfiguration an den beiden asymmetrischen Zentren C-13 und C-14. Macht man die chemische Verschiebung der angularen Methylgruppe zum stereostrukturellen Kriterium, so gewinnt man aus einer Reihe von Referenzverbindungen (s. Tab. 2) den Eindruck, daß die stereoisomeren Komponenten im Michael-Addukt mit *rac*-**9a** bzw. mit *rac*-**16** korrekt zugeordnet worden sind.

Tab. 2. Korrelation der chemischen Verschiebung für Protonen aus der zur Carboxylgruppierung nachbarständigen Methylgruppe bei Paaren von Konfigurationsisomeren

trans-verknüpftes Substrat	δ	δ	cis-verknüpftes Substrat	Ref.
	1,13	1,17		78
	0,88	1,03		79
	0,83	0,98		79
(9a /ent- 9a =1:1)	0,88	1,06	(16 /ent- 16 =1:1)	5.3.1 5.3.3

Durch Umsetzen, zunächst von Lithiumdiisopropylamid bei -20°C mit *rac*-**15** in Tetrahydrofuran und anschließende Zugabe bei -78°C von **17b**, erhält man ein komplexes Reaktionsprodukt, in dem verschiedene Racemate der Konstitution *rac*-**20** vorherrschen (s. Abschnitt 5.3.5). Unter diesen Bedingungen kommt in der Regel das rascher gebildete Enolat-Anion zustande, dessen Enoldoppelbindung niedrig-alkylsubstituiert ist. Im alkoholischen Medium findet dagegen Gleichgewichtseinstellung statt, die auch sonst häufig zu demjenigen Enolat-Anion führt, dessen Enoldoppelbindung hoch-alkylsubstituiert ist. Im übrigen ist *tert*-Butylalkohol nicht zufällig verwendet worden: benutzt man statt dessen Methanol, so isoliert man **31** (s. Abschnitt 5.3.6, wo der Ring D-Baustein fortgelassen wurde, um mit höherer Ausbeute und mit geringerem Trennaufwand das Addukt **31** zu erhalten).

3.4. Die östratetraenoiden Präzielverbindungen

In der ausgefeilten Syntheseausführung wird die Schlüsselverbindung *rac*-**9a** in das Gemisch der konstitutionsisomeren Präzielverbindungen *rac*-**5** und *rac*-**6** übergeführt. Die Bedingungen, unter denen *rac*-**9a** schließlich bestrahlt worden ist (s. Abschnitt 5.5), muten reichlich mysteriös an: Methylcyclohexan als Lösungsmittel, Mesitol sowie Pyridin als Zusätze, 96°C als Reaktionstemperatur und Licht der Wellenlängen $>340\text{nm}$ als „photochemisches Reagenz“. Licht kürzerer Wellenlängen wegzufiltern diene als Vorsichtsmaßnahme zur ausschließlichen Anregung der mit Ring A konjugierten Ketogruppe (s. Abschnitt 2.2). Die primären Cyclisierungsprodukte mit Hydro-

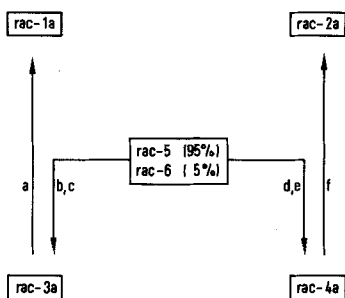
xylgruppe an C-9 wurden für kinetisch instabil gehalten und deshalb zur Optimierung und während der routinemäßigen Syntheseausführung nicht isoliert. Auf das rohe Bestrahlungsprodukt ließ man stattdessen Oxalsäure in wasserfreiem Benzol einwirken (s. Abschnitt 5.5) und bestimmte die Gesamtausbeute, mit welcher das Michael-Addukt in das Gemisch der konstitutionsisomeren Styrol-Derivate *rac-5* und *rac-6* übergegangen war. Die ersten Versuchsergebnisse waren schlechter als erwartet. Noch hatte man die oben erwähnten Zusätze nicht gefunden. ^1H -NMR-Spektroskopisch ließ sich jedoch nachweisen, daß die Photo-Enolisierung von *rac-9a* stattgefunden hatte: In C_6D_6 , dem CD_3OD zugefügt worden war, wurden die H-Atome der CH_3 -Gruppe an C-5 selektiv gegen D-Atome ausgetauscht (s. Abschnitt 5.7.1)⁸⁰⁾. Zur Begünstigung der intramolekularen Cycloaddition des entstandenen Photo-Enols die Temperatur während der Bestrahlung zu erhöhen, war die natürliche Konsequenz. Als festgestellt wurde, daß sich zur Identifizierung isolierter Benzylalkohol *rac-7b* durch Lichteinwirkung zersetzte (s. Abschnitt 5.4.2), begann eine Suche nach stabilisierenden Zusätzen, die schließlich zum Mesitol führte⁸¹⁾. Der Durchbruch zu einer Ausbeute, die für eine nutzbringende Anwendung erreicht werden muß, gelang erst, nachdem Pyridin als zusätzliches Additiv mit möglicher Erschwerung der Photo-Enol verbrauchenden Reketonisierung verwendet worden war (s. Abschnitt 2.3). Das Michael-Addukt *rac-9a* ging unter den geschilderten Bedingungen zu ca. 65% in ein Olefingemisch über, in dem *rac-5* und *rac-6* im Verhältnis 95:5 auftraten (s. Abschnitt 5.5). Daß es sich hierbei um Styrol-Derivate handelt, ergibt sich aus den zugehörigen Elektronenabsorptionsspektren: Die Verbindung mit UV-Maximum bei 263 nm weist die olefinische Doppelbindung zwischen C-9 und C-11 auf; bei der Verbindung mit UV-Maximum bei 278 nm befindet sich die Doppelbindung zwischen C-8 und C-9. Dafür sprechen eindeutig die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der zur Diskussion stehenden Verbindungen (s. Abschnitt 5.5). Daß tatsächlich die jeweils durch *rac-5* oder *rac-6* ausgedrückte Stereostruktur vorliegt, ist durch Vergleich der NMR- und IR-Spektren⁸²⁾ mit denjenigen authentischer Vergleichspräparate von **5** und **6** sichergestellt worden: Man erhält letztere durch präparative HPLC aus einem mit HCl äquilibrierten Dehydrierungsprodukt von **1b** (s. Abschnitt 5.8.1).

Um das primäre Cyclisierungsprodukt zu identifizieren, das durch Photo-Enolisierung und anschließende intramolekulare Diels/Alder-Reaktion zustande kommt, wurde ein Bestrahlungsansatz aufgearbeitet (s. Abschnitt 5.4.1). Man isolierte die Racemate der beiden isomeren 9-Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-one, *rac-7b* und *rac-8b*. Ihre Konstitution folgt aus der durchsichtigen Beziehung, die sie als *cyclo*-Isomere zum seco-isomeren Photo-Enol *rac-10* bzw. zur zugehörigen Carbonyl-Verbindung *rac-9a* haben. Die ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- und IR-Spektren⁸²⁾ desjenigen Racemats, das zwischen 172 und 174°C schmilzt (s. Abschnitt 5.4.1), stimmen mit den entsprechenden Spektren einer authentischen Probe von **7b** überein⁸³⁾. Letztere tritt bei der Addition von HOBr an **5** und Behandlung des resultierenden Rohprodukts mit Raney-Nickel auf (s. Abschnitt 5.8.2). Eine sorgfältige ^{13}C -NMR-spektroskopische Analyse⁸⁹⁾ belegt die Stereostruktur der beiden Vergleichspräparate. Beim Racemat, das zwischen 124 und 128°C schmilzt (s. Abschnitt 5.4.1), handelt es sich um das zu *rac-7b* Epimere an C-9, also um *rac-8b*: Unter dehydratisierenden Bedingungen, die eine Äquilibrierung zwischen *rac-5* und *rac-6* (s. Abschnitt 5.8.1) vermeiden, treten wiederum beide Olefinkomponenten im Dehydratisierungsprodukt auf (s. Abschnitt

5.4.3). Eine subtile ^{13}C -NMR-Analyse⁸⁹⁾ sichert auch hier die Stereostruktur des alkoholischen Edukts.

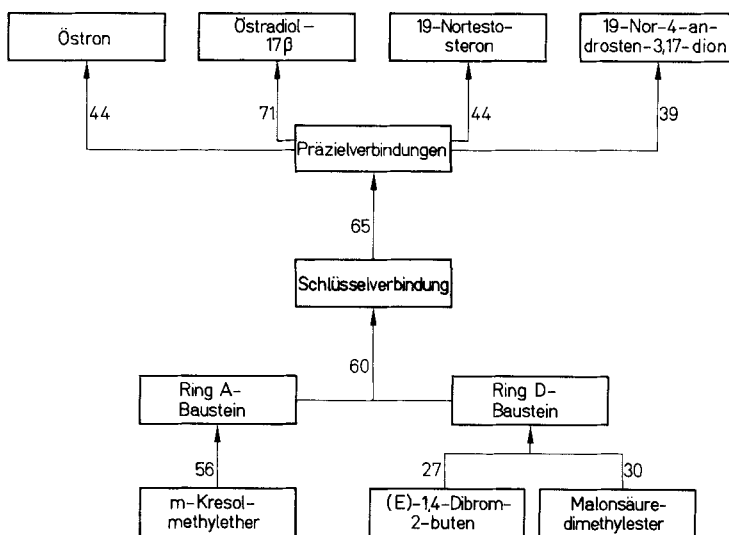
Mit der Gewinnung des Gemisches der konstitutionsisomeren Racemate der östratetraenoiden Präzielverbindungen, *rac*-5 und *rac*-6, ist der riskante Teil der Synthese abgeschlossen. Was jetzt noch aussteht, ist bloße Fleißarbeit. Wie das Gemisch der olefinischen Racemate nach bekannten Methoden in die jeweiligen Racemate der 19-nor-steroidalen Zielverbindungen umgewandelt worden ist, geht im einzelnen aus Tab. 3 hervor.

Tab. 3. Zur Überführung von Racematen der östratetraenoiden Präzielverbindungen in Racemate der 19-nor-steroidalen Zielverbindungen



a) $\text{Al}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3/\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}/\text{Toluol} - 4 \text{ h Rückfl.} -$ b) $\text{K}/\text{NH}_3/\text{THF} - 1 \text{ h bei } -30^\circ\text{C.} -$
 c) $\text{AlH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3/\text{Toluol} - 5 \text{ h Rückfl.} -$ d) $\text{LiAlH}_4/\text{Ether} - 4 \text{ h Rückfl.} -$ e) $\text{K}/\text{NH}_3 - 1 \text{ h bei } -40^\circ\text{C; Li} - 20 \text{ min bei } -40^\circ\text{C.} -$ f) $\text{CrO}_3/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} - 2 \text{ h Raumtemp.}$

Tab. 4. Zur Synthese der aufgeführten 19-Nor-Steroide aus den angegebenen Industriechemikalien: Die Zahlen geben jeweils die Ausbeuten an



Tab. 4 läßt auf einen Blick erkennen, mit welchen Ausbeuten, ungeachtet der Stufenzahl, die wohlfeilen Industriechemikalien **19a**, **13b** und **14a** in die Zielverbindungen *rac*-**1a**, *rac*-**2a**, *rac*-**3a** und *rac*-**4a** übergeführt werden konnten.

4. Ausblick

Die hier ausführlich mitgeteilte Totalsynthese racemischer 19-Nor-Steroide begann 1974⁶⁾. Inzwischen sind die Zielverbindungen **1a** bis **4a** sogar enantiomerenrein synthetisiert worden⁹⁰⁾. Während unsere Untersuchungen im Gange waren, wurden auch in anderen Laboratorien^{18c, 18d, 62, 65, 66, 91–94)} Wege zu 19-Nor-Steroiden über *o*-chinodimethanoide Transienten erschlossen. Es wäre reizvoll, die verschiedenen Problemlösungen gegeneinander abzuwägen. Dazu ist es notwendig, in jedem Fall die Komplettierung der Synthese der natürlich vorkommenden Enantiomeren sowie die detaillierte Publikation der jeweils optimierten Fassung abzuwarten. Anderenfalls würde man vor-eilige^{93b)} Schlüsse ziehen.

Die Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Projekte Qu 15/16–18), dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Höchst AG* gefördert. Herr Professor R. Wiechert von der Schering AG überließ uns wertvolle Steroide. Herr Professor Leibfritz und Dr. E. Haupt halfen uns bei der Aufnahme und Interpretation der NMR-Spektren. Frau Marlies Dürr und Frau Gabriele Stracke waren wesentlich an der Optimierung der einzelnen chemischen Reaktionen beteiligt. Herr Professor D. Rehm, Dr. F.-P. Montforts und Dipl.-Chem. G. Wess unternahmen computerunterstützte Literatur-Recherchen im Rahmen eines Projekts des *Bundesministeriums für Forschung und Technologie* zur Einrichtung einer Informationsvermittlungsstelle.

Wir bedanken uns bei den genannten Institutionen für ihre großzügige Unterstützung und bei den erwähnten Damen und Herren für ihre wirkungsvolle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Schmpp. (unkorrigiert): Heitzischmikroskop nach Kofler. – UV: Cary 15/Zeiss PMQ II. – IR: Beckman 4230; die Intensität der Banden wurde mit s = sehr intensiv, m = mittelmäßig intensiv und w = wenig intensiv angegeben; die Position der Banden justierte man mit einem Eichfilm aus Polystyrol. – NMR: Varian T 60 (¹H-NMR)/Bruker WH 270 mit BNC 28-Computer (¹H- und ¹³C-NMR); TMS als innerer Standard (δ = 0.00 ppm); die Lage der ¹³C-NMR-Signale entnahm man den breitband-entkoppelten Spektren, die Feinstruktur den off-resonance-Spektren. – Dünnschichtchromatographie (DC) bzw. präparative Schichtchromatographie (präp. SC): Kieselgel P/UV 254 + 366, Riedel-de Haën; Schichtdicken 0.25 bzw. 1 mm, 4 h bei 140°C aktiviert; die Chromatogramme wurden im Fluotestgerät (Quarzlampenges.) oder durch Einwirkung von Iod sichtbar gemacht. – Flüssigkeitschromatographie unter Druck; analytisch (HPLC) durch Waters 204, mit Zweikanal-Potentiometerschreiber BBC Metrawatt Servogor 220; präparativ (präp. HPLC) durch Waters Prep LC System 500; die Angaben in Klammern bedeuten der Reihe nach mobile Phase, stationäre Phase, Pumpleistung, evtl. Detektorwellenlänge oder Einspritzmenge. – Gaschromatographie (GC): Hewlett-Packard 5730 mit Integrator 3370A; Stickstoff als Trägergas. – Die Elementaranalysen wurden von den Analytischen Laboratorien, Engelskirchen, ausgeführt. – Der verwendete Petrolether siedete zwischen 40 und 80°C.

5.1. Darstellung der Ring-A-Bausteine vom Typ 17

5.1.1. *1-Brom-4-methoxy-2-methylbenzol* (**19b**)^{40, 47)}: Zu einem Gemisch aus 72.2 g (0.59 mol) *m*-Kresolmethylether (**19a**) und 0.5 g Eisenfeilspänen tropfte man unter magnetischem Rühren in einer Stickstoffatmosphäre während 6 h bei – 8°C eine Lösung von 96 g (0.6 mol) Brom in 800 ml

Tetrachlorkohlenstoff (Merck, p. a.). Nach Eingießen des Reaktionsgutes in 200 ml Wasser trennte man die Phasen und wusch die organische Lösung nacheinander mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung. Nach Trocknen mit Calciumchlorid und Einengen i. Vak. erhielt man durch fraktionierende Destillation (Sdp. 110°C/12 Torr) 111.5 g (93%) **19b**. – IR (Film): 1595 und 1575 cm^{-1} (m, Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.36 (s, 3 H, CH_3 an C), 3.77 (s, 3 H, CH_3 an O), 6.62 (dd, J_{ortho} = 8.9 Hz, J_{meta} = 2.9 Hz, 1 H, 5-H), 6.79 (d, J_{meta} = 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.40 (d, J_{ortho} = 8.7 Hz, 1 H, 6-H); Inkrementrechnung für 3-H, 5-H und 6-H: 6.52, 6.50 und 7.25.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}$ (201.1) Ber. C 47.79 H 4.51 Br 39.74 Gef. C 47.75 H 4.53 Br 39.90

5.1.2. *4-Methoxy-2-methylbenzaldehyd* (**19c**): Zu 3.9 g (160 mmol) Magnesium und 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfte man langsam bei Raumtemp. unter Stickstoff eine Lösung von 30.15 g (150 mmol) **19b** (s. Abschnitt 5.1.1) in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und erwärmte anschließend 1 h auf 50°C. Sodann kühlte man das Gemisch auf –40°C ab und tropfte während 1.5 h eine Lösung von 11.0 g (150 mmol) Dimethylformamid in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Nachdem die Temp. auf –20°C angestiegen war (nach ca. 2 h), trug man das Reaktionsgut in 500 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung ein. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Lösungen (ca. 800 ml) wusch man dreimal mit je 100 ml 10proz. Schwefelsäure und danach mit 100 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Destillation über eine Vigreux-Kolonne (Sdp. 90°C/0.3 Torr) erhielt man 17.0 g (76%) **19c**. – UV (Cyclohexan): λ_{max} (ϵ) = 268 (11200), 297 nm (1200). – IR (Film): 1680 (s, aromatischer Aldehyd), 810 cm^{-1} (m, 2 vicinale unsubstituierte Positionen an einem Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.65 (s, 3 H, CH_3 an C), 3.87 (s, 3 H, CH_3 an O), 6.74 (d, J_{meta} = 2.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.85 (dd, J_{meta} = 2.6 Hz, J_{ortho} = 8.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.75 (d, J_{ortho} = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 10.12 (s, 1 H, Formyl-H); Inkrementrechnung für 3-H, 5-H und 6-H: 6.80, 6.82 und 7.63. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 19.76 (q, CH_3 an C), 55.37 (q, CH_3 an O), 111.52 (d, C-5), 117.11 (d, C-3), 128.03 (s, C-1); 134.79 (d, C-6), 143.11 (s, C-2), 163.77 (s, C-4), 190.94 (d, Formyl-C).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ (150.2) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 71.86 H 6.71

Die konstitutionsisomeren Benzaldehyd-Derivate **19c** und **21**³⁸⁾ wurden durch $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie identifiziert (s. Tab. 5). Man erhielt sie durch Veretherung der entsprechenden Phenolate mit Dimethylsulfat. Die Phenole ihrerseits waren durch Reimer/Tiemann-Reaktion aus *m*-Kresol erhalten und durch Wasserdampfdestillation voneinander getrennt worden^{6a)}.

Tab. 5. $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten zur Identifizierung der konstitutionsisomeren Aldehyde **19c** und **21**

Aldehyd	C-Atom	Basiswert für $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	Inkmente für		Chemische Vershbg.		M ^{a)}
			[4- OCH_3]	[2- CH_3]	ber.	gef.	
19c	1	137.5	-8.1	0.6	130.0	128.0	s
	2	129.7	0.9	9.3	139.9	143.1	s
	3	129.7	-14.7	0.6	115.6	117.1	d
	4	134.5	30.2	0.0	164.7	163.8	s
	5	129.7	-14.7	-3.1	111.9	111.5	d
	6	129.7	0.9	0.0	130.6	134.8	d
21	1	137.5	-3.1	-14.7	119.7	122.7	s
	2	129.7	0.0	30.2	159.9	162.0	s
	3	129.7	0.6	-14.7	115.6	112.3	d
	4	134.5	9.3	0.9	144.7	147.4	s
	5	129.7	0.6	-8.1	122.2	121.5	d
	6	129.7	0.0	0.9	130.6	128.0	d

^{a)} Den breitband-entkoppelten Spektren entnommene Feinstruktur.

5.1.3. *1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)prop-2-en-1-ol (18a)*: In einem 250-ml-Dreihalskolben, versehen mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Innenthermometer, bereitete man unter Stickstoffatmosphäre aus 3.15 g (129 mmol) Magnesium und 15.0 g (140 mmol) Vinylbromid in insgesamt 110 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran das entsprechende Grignard-Reagenz. In die magnetisch gerührte Lösung wurden unter äußerer Eiskühlung 13.6 g (90 mmol) **19c** (s. Abschnitt 5.1.2), in 30 ml wasserfreiem Ether gelöst, eingetropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemp. goß man die Reaktionsmischung in 200 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung, extrahierte dreimal mit Ether und wusch die vereinigten organischen Phasen (400 ml) mit wäßriger gesättigter Natriumchloridlösung. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Einengen i. Vak. blieb **18a** als kristalliner Rückstand zurück (13.3 g = 82%). – Schmp. 27 – 28°C (Ether/Petrolether = 1:1). – UV (Cyclohexan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 232 (10600), 275 (1510), 282 \text{ nm} (1480)$. – IR (Film): 3150 – 3650 (s, OH), 3085 (m, C=C–H), 1610, 1580 und 1500 cm^{-1} (s, m, s; Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.17$ (d, 1 H, OH; H/D austauschbar), 2.30 (s, 3 H, CH_3 an C), 3.73 (s, 3 H, CH_3 an O), 5.00 – 5.43 (m, 4 H, Vinyl- und Allyl-H), 6.60 – 6.85 (m, 2 H, Phenyl-H), 7.20 – 7.40 (m, 1 H, Phenyl-H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178.2) Ber. C 74.13 H 7.92 Gef. C 73.89 H 7.96

Molmasse ber. 178.0990, gef. 178.0994 (massenspekt.)

5.1.4. *2-Trimethylsilyl-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)prop-2-en-1-ol (18b)*: Unter Stickstoffatmosphäre tropfte man 50.0 g (0.331 mol) (1-Bromvinyl)trimethylsilan⁴⁹⁾ in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter magnetischem Rühren zu 6.7 g (0.275 mol) Magnesium und 200 ml Tetrahydrofuran so zu, daß die Innentemperatur stets 50°C betrug. Nach 30 min wurden unter Eiskühlung (Innentemp. 5 – 10°C) 25 g (0.166 mol) **19c** (s. Abschnitt 5.1.2) in 100 ml Ether zugegeben, anschließend wurde noch 12 h bei Raumtemp. gerührt. Sodann goß man das Reaktionsgemisch in 500 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung, schüttelte nach Trennung der Phasen den wäßrigen Anteil dreimal mit Ether aus und trocknete die vereinigten organischen Lösungen mit Magnesiumsulfat. Durch Einengen i. Vak. bis zur Gewichtskonstanz erhielt man 41.0 g (98.6%) **18b**, das ohne weitere Reinigung der Oxidation (s. Abschnitt 5.1.6) unterworfen wurde. Da das ölige Produkt sich nicht unzersetzt i. Vak. einer Ölpumpe destillieren ließ, reinigte man eine Probe zur analytischen Untersuchung ihrer physikalischen Daten durch präp. SC (Benzol/Essigester = 4 + 1). – UV (Cyclohexan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 233 (8600), 278 (1340), 284 \text{ nm} (1290)$. – IR (Film): 3600 bis 3200 (s, OH), 1615 (s, C=C), 1585 und 1505 (m bzw. s, Benzolring), 840 (s, Si– CH_3), 810 cm^{-1} (m, Vinylidengruppierung). – $^1\text{H-NMR}$ (Lösungsmittel CDCl_3 ; Standard Cyclohexan): $\delta = -0.04$ (s, 9 H, CH_3 an Si), 1.7 (m, 1 H, OH), 2.24 (s, 3 H, CH_3 an C), 3.80 (s, 3 H, CH_3 an O), 5.50 (m, 1 H, allylisches H), 5.59 (m, 1 H, olefinisches H, *cis* zu Si-Ligand⁹⁵⁾), 5.84 (m, 1 H, olefinisches H, *trans* zu Si-Ligand⁹⁵⁾), 6.73 (m, 2 H, 3-H und 5-H), 7.25 (m, 1 H, 6-H); Inkrementrechnung für 3-H, 5-H und 6-H: 6.53, 6.51 und 7.00.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$ (250.4) Ber. C 67.15 H 8.86 Si 11.21 Gef. C 67.01 H 8.79 Si 11.01

Molmasse ber. 250.1389, gef. 250.1385 (massenspekt.)

5.1.5. *1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)prop-2-en-1-on (17a)*: Eine intensiv durchmischte Lösung von 2.5 g **18a** (s. Abschnitt 5.1.3) in 200 ml Petrolether (40 – 80°C) versetzte man mit 26 g neutral gewaschenem, 15 h bei 110°C aktiviertem Mangan(IV)-oxid⁹⁶⁾. Nach 2 h wurde der Rückstand abfiltriert und mit Petrolether gewaschen. Die vereinigten Lösungen dampfte man i. Vak. ein und destillierte den Rückstand im Kugelrohr (110°C/0.3 Torr). Es fielen 1.85 g (75%) **17a** an. – UV (Cyclohexan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 224 (13200), 283 \text{ nm} (10700)$. – IR (Film): 1680 (s, konj.-unges. Keton), 1600, 1570 und 1500 cm^{-1} (jeweils s, Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.47$ (s, 3 H, CH_3 an C), 3.80 (s, 3 H, CH_3 an O), 5.73 – 6.33 (m, 2 H, Vinylmethylen-H), 6.62 – 7.14 (m, 3 H, 2-Phenyl- und 1-Vinylmethin-H), 7.43 – 7.65 (m, 1 H, Phenyl-H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (176.2) Ber. C 74.98 H 6.86 Gef. C 74.88 H 6.79

Molmasse ber. 176.0836, gef. 176.0832 (massenspekt.)

5.1.6. *2-Trimethylsilyl-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)prop-2-en-1-on (17b)*: 62 ml Jones-Reagenz⁷⁴⁾ wurden unter Stickstoffatmosphäre so langsam in ein kräftig gerührtes und durch ein Eisbad gekühltes Gemisch aus 41.0 g (164 mmol) **18b** (s. Abschnitt 5.1.4) in 600 ml Ether und 240 ml Wasser getropft, daß die Innentemp. bei 8°C blieb. Nach 15 h Rühren bei Raumtemp. trennte man die organische Phase ab und wusch die wäßrige Lösung dreimal mit Ether. Die vereinigten Etherphasen filtrierte man über Kieselgur (Celite, Roth) und wusch das Filtrat mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat, Entfernen des Ethers i. Vak. und Destillation (Sdp. 105°C/0.2 Torr) fielen 32.7 g (80.4%) **17b** an. – UV (*n*-Hexan): λ_{max} (ϵ) = 220 (13650), 272 (9810), 340 nm (140). – IR (Film): 1648 (s, konjugiert-ungesättigtes Keton), 1610 und 1520 (s bzw. m, Benzolring), 840 (s, Si–CH₃), 800 cm⁻¹ (m, Vinylidengruppierung). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.21 (s, 9H, CH₃ an Si), 2.45 (s, 3H, CH₃ an C), 3.83 (s, 3H, CH₃ an O), 6.06 (AB-System, 2 olefinische H), 6.71 (dd, J_{meta} = 2.6 Hz, J_{ortho} = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 6.76 (d, J_{meta} = 2.6 Hz, 1H, 3-H), 7.39 (d, J_{ortho} = 8.5 Hz, 1H, 6-H); Inkrementrechnung für 3-H, 5-H und 6-H: 6.73, 6.71 und 7.70.

C₁₄H₂₀O₂Si (248.4) Ber. C 67.70 H 8.12 Si 11.31 Gef. C 67.58 H 8.13 Si 11.54
Molmasse ber. 248.1232, gef. 248.1231 (massenspekt.)

5.2. Darstellung des RingD-Bausteins (2E,3SR)-2-Methyl-3-vinylcyclopentan-1-on (*rac*-**15**)

5.2.1. durch Ringerweiterung eines elektrophilen Cyclopropan-Derivats

5.2.1.1. (*RS*)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäure-dimethylester (*rac*-**12b**)⁶⁷⁾: 105.7 g (0.80 mol) **14a** tropfte man unter Rühren zu einer aus 39.0 g (1.70 mol) Natrium und 1.7 l wasserfreiem Methanol bereiteten Methanolatlösung und gab das Gemisch bei 55°C während 3 h in eine gerührte Lösung von 110 g (0.88 mol) (*E*)-1,4-Dichlor-2-buten (**13a**)⁶⁹⁾ in 100 ml wasserfreiem Methanol. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer weitgehend entfernt und der Rückstand mit 1 l Ether und derjenigen Menge Wasser (ca. 110 ml) versetzt, die nötig war, um den vorhandenen Niederschlag aufzulösen. Die Etherphase wusch man zweimal mit gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung und engte die mit Magnesiumsulfat getrocknete Lösung im Rotationsverdampfer ein. Nach Destillation des Rückstands mit einer Vigreuxkolonne (Sdp. 55°C/0.05 Torr) fielen 85.3 g (58%) *rac*-**12b** an. – IR (Film): 1725 (s, Ester), 1640 (w, C=C), 989 und 919 cm⁻¹ (m, Vinylgruppe). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.59 (dd, J_{gem} = 4.9 Hz, J_{trans} = 9.0 Hz, 1H, 3-H), 1.73 (dd, J_{gem} = 4.9 Hz, J_{cis} = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 2.59 (ddd als 6-Liniensignal sichtbar; J_{cis} = 7.6 Hz, J_{trans} = 9.0 Hz, J = 8.5 Hz; nach Sättigen des Signals bei 1.73 ppm dd, J = 8.5 Hz, J = 9.0 Hz; 1H, 2-H), 3.73 (s, 6H, CH₃ an O), 5.15 (ddd, J_{gem} = 2.8 Hz, J_{cis} = 10.1 Hz, J_{allyl} = 0.5 Hz; nach Sättigen des Signals bei 2.59 ppm dd, J = 2.8 Hz, J = 10.1 Hz; 1H, Methylen-H der Vinylgruppe), 5.31 (dd, J_{trans} = 17.3 Hz, J_{gem} = 2.8 Hz, 1H, Methylen-H der Vinylgruppe), 5.43 (dddd als 7-Liniensignal sichtbar; J_{trans} = 17.3 Hz, J_{cis} = 10.1 Hz, $J_{1,3}$ = 8.5 Hz, $J_{1,4}$ = 0.2 Hz; Sättigen des Signals bei 5.15 ppm ddd, J = 17.3 Hz, J = 8.5 Hz, J = 0.2 Hz; 1H, Methin-H der Vinylgruppe). Die durch selektive Entkopplung gewonnenen Werte der Kopplungskonstanten und der chemischen Verschiebungen sowie die Zuordnung der Signale konnte durch Spektrumsimulation bestätigt werden.

5.2.1.2. (1E,5SR)-1-Methyl-2-oxo-5-vinylcyclopentan-1,3-dicarbonsäure-dimethylester (*rac*-**11**): Unter Stickstoffatmosphäre tropfte man zu einer noch warmen Natriummethylatlösung, bereitet aus 125 ml wasserfreiem Methanol durch portionsweise Zugabe von 5.0 g (217 mmol) Natrium, 30.0 g (205 mmol) **14b**, in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst, und rührte noch 10 min bei 50°C. Bei dieser Temp. wurde eine Lösung von 36.8 g (200 mmol) *rac*-**12b** (s. Abschnitt 5.2.1.1) in 25 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 20 ml wasserfreiem Methanol zugegeben. Man destillierte während 1.5 h, zuletzt unter Durchleiten eines kräftigen Stickstoffstroms, das Methanol ab und hielt den Rückstand anschließend 3 h auf 110°C. Das erkaltete Reaktionsgemisch verteilte man

zwischen Ether (250 ml) und 10proz. Schwefelsäure (250 ml) und rührte so lange, bis der Reaktionskuchen vollständig gelöst war. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wurde die wäßrige Lösung zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen (700 ml) wurden dreimal mit jeweils 100 ml gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung ausgezogen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Destillation des Rückstands an einer Vigreux-Kolonne (93 bis 95°C/0.01 Torr) erbrachte 32.4 g (67%) *rac*-**11**. – IR (Film): 3090 (w, C=C–H), 1765 (s, Ester-carbonyl), 1743 (s, Fünfringketon), 1670 (w, C=C der Enolgruppierung), 998 und 927 cm⁻¹ (jeweils m, Vinylgruppe). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.15, 1.21, 1.29, 1.34, 1.41 (jeweils s, zusammen 3H, CH₃ an C), 2.28–2.86 (m, 3H, Methylen- und Methinprotonen), 3.65, 3.67, 3.71, 3.74, 3.75, 3.77 (jeweils s, zusammen 6H, CH₃ an O), 5.05–5.91 (m, 3H, Vinylgruppe).

C₁₂H₁₆O₅ (240.3) Ber. C 59.99 H 6.71 Gef. C 59.94 H 6.83

Molmasse ber. 240.0998, gef. 240.1002 (massenspekt.)

5.2.1.3. (2*E*,3*SR*)-2-Methyl-3-vinylcyclopentan-1-on (*rac*-**15**): Zu 4.5 g (113 mmol) Natriumhydrid in 110 ml Wasser gab man eine Lösung von 7.50 g (31.2 mmol) *rac*-**11** (s. Abschnitt 5.2.1.2) in 12 ml Methanol, rührte 12 h bei Raumtemp. und erhitze anschließend 12 h unter Rückfluß. Die erkaltete Reaktionslösung neutralisierte man (gegen Bromthymolblau) vorsichtig durch Zutropfen von konz. Salzsäure. Anschließend wurde durch ein Steigrohr so lange Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat (35 g während 2 h) zum eisgekühlten Reaktionsgemisch gegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Unter Aufwärmen auf Raumtemp. rührte man noch 4 h, extrahierte dreimal mit je 100 ml Pentan und wusch die vereinigten organischen Lösungen zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel bei Normaldruck entfernt, und nach Kugelrohrdestillation (65°C/12 Torr) erhielt man 3.0 g (77%) *rac*-**15** [laut GC (Trennsäule: 2.20 m lange Metallsäule; 2.5 mm lichte Weite; Silicon-Gum-Rubber UCCW 982, 10%, auf Chromosorb W-AW-DMCS 80–100; Temp.: 250°C für Einspritzblock und Flammenionisator, 100°C für Ofen) ein Gemisch zweier Komponenten]. – IR (Film): 3070 (w, C=C–H), 1740 (s, Fünfringketon), 1640 (m, C=C), 990 und 915 cm⁻¹ (m, Vinyl-H). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 und 1.06 [qs bzw. d, (*J* = 7.5 Hz), im Verhältnis 10:1], 1.72–2.48 (m, 5H, Methylen- und Methin-H), 5.01–5.23 (m, 2H, gem. Vinyl-H), 5.62–6.00 (m, 1H, Vinyl-H).

C₈H₁₂O (124.2) Ber. C 77.38 H 9.74 Gef. C 77.31 H 9.61

Zur Feststellung der charakteristischen Eigenschaften der beiden Diastereomeren wurde eine Probe, welche die beiden Komponenten im Verhältnis 1:1.4 enthielt⁹⁷⁾, mit erheblichen Verlusten durch präp. GC [Trennsäule: 6 m lange Metallsäule, lichte Weite 19 mm; Diethylenglycolsuccinat (20%) auf Chromosorb W-AW-DMCS 45–60; Temp: 250°C für Einspritzblock, 125°C für Ofen] aufgetrennt.

(2*RS*,3*SR*)-2-Methyl-2-vinylcyclopentan-1-on (*cis*-*rac*-**15**): IR (Film): 3080 (m, C=C–H), 1740 (s, Fünfringketon), 1645 (m, C=C), 990 und 915 cm⁻¹ (jeweils m, Vinylgruppe). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.85–2.00, 2.00–2.15, 2.23–2.31 (jeweils m, insgesamt 4H, Cyclopentyl-H), 2.36 (o zum q vereinfacht, 1H, 2-H); bei zusätzlichem Einstrahlen in das Signal von 0.98 ppm wird m zu einem d, *J* = 7.8 Hz), 2.96 (m, 1H, aliph. H), 5.04–5.17 und 5.61–5.78 (jeweils m, 2 bzw. 1H, Vinyl-H).

C₈H₁₂O (124.2) Ber. C 77.38 H 9.74 Gef. C 77.14 H 9.48

(2*SR*,3*SR*)-2-Methyl-3-vinylcyclopentan-1-on (*trans*-*rac*-**15**): IR (Film): 3080 (m, C=C–H), 1740 (s, Fünfringketon), 1645 (m, C=C), 990 und 915 cm⁻¹ (jeweils m, Vinylgruppe). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.58–1.74 (m, 1H, aliph. H), 1.87 (o als 6-Liniensignal erkennbar, 1H, 2-H; bei zusätzlichem Einstrahlen in das Signal bei 1.05 ppm wur-

de m zu einem d, $J = 11.7$ Hz), 2.04–2.44 (m, 4H, aliphat. H), 5.04–5.20 und 5.73–5.89 (jeweils m, 2 bzw. 1H, Vinyl-H).

$C_8H_{12}O$ (124.2) Ber. C 77.38 H 9.74 Gef. C 77.29 H 9.52

5.2.2. durch Ringöffnung eines Bicyclo[2.2.1]heptan-Derivats

5.2.2.1. (1*RS*)-2*c*-Hydroxy-5*c*-methoxycarbonylmethyl-1-methylcyclopentan-1*r*-carbonsäure-methylester (*rac*-**24**): 13.6 g (80.9 mmol) (1*SR*)-7-Methyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-7-*syn*-carbonsäure (*rac*-**23a**)⁷¹⁾ und 50 ml 40proz. wäßrige Natriumhydroxidlösung verrührte man bei 18°C und tropfte (wegen der starken Wärmeentwicklung langsam) 100 ml mindestens 80proz. wäßrige Wasserstoffperoxidlösung zu. An den drei folgenden Tagen wurden jeweils noch weitere 80 ml der Peroxidlösung zugefügt. Nach vier weiteren Tagen trug man eine Spatelspitze mit Palladium belegter Aktivkohle (10proz.) in die intensiv gerührte Lösung ein und filtrierte, sobald die Gasentwicklung aufgehört hatte. Das Filtrat wurde zweimal mit Ether ausgezogen (der Extrakt verworfen), mit halbkonzentrierter Salzsäure bei 0°C vorsichtig versetzt ($pH \approx 4$) und siebenmal intensiv mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge trocknete (Magnesiumsulfat) und engte man i. Vak. ein. Das erhaltene Öl wurde in 20 ml wasserfreiem Ether aufgenommen und mit überschüssiger etherischer Diazomethanolösung versetzt. Aus der i. Vak. eingeeengten Lösung fielen 12.45 g eines hellgelben Öls an, das laut DC (Benzol/Essigester = 4 + 1) *rac*-**24** und nicht weiter umgesetztes, allerdings verestertes Edukt *rac*-**23b** als Hauptkomponenten enthielt. Es wurde durch präp. HPLC (Benzol/Essigester = 10 + 2, Silica-Kartuschen Waters, 0.15 l/min, 5 Trennungen á 2.49 g) aufgetrennt. Nach Kugelrohrdestillation (120°C/0.09 Torr) fielen 6.25 g (34%) *rac*-**24** als farbloses Öl an. – IR (Film): 3650–3200 (s, OH), 1725 cm^{-1} (s, Estercarbonyl). – ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.28$ (s, 3H, CH_3 an C), 1.53–1.67 (m, 1H, ein 4-H), 1.76–2.34 [m, 5H, (1-Methylen-H der Seitenkette, beide 3-H, ein 4-H, 5-H)], 2.44–2.56 (m, 1H, 1 Methylen-H der Seitenkette), 3.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, OH; mit D_2O austauschbar), 3.67 und 3.72 (jeweils s, zusammen 6H, CH_3 an O), 3.95 (ψq , 1H, 2-H). Nach zusätzlichem Einstrahlen in das Signal bei 3.95 (3.01) ppm wurde d bei 3.01 zum s (ψq bei 3.95 zum dd, $J = 6.6$ und 8 Hz).

$C_{11}H_{18}O_5$ (230.3) Ber. C 57.38 H 7.88 Gef. C 57.19 H 7.80

5.2.2.2. (1*RS*)-2*c*-Methoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-oxocyclopentan-1*r*-carbonsäure-methylester (*rac*-**25**): 7.39 g (32.1 mmol) *rac*-**24** (s. Abschnitt 5.2.2.1) löste man in 45 ml Ether und tropfte unter Rühren bei 0°C 12.8 ml (1.5 Äquivalente) Jones-Reagenz⁷⁴⁾ zu. Anschließend wurde jeweils 2 h bei 0°C und dann bei Raumtemp. weitergerührt und die Umsetzung durch DC (Benzol/Essigester = 4:1) verfolgt. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wäßrige Lösung noch viermal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Lösungen wusch man mit konzentrierter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete mit Magnesiumsulfat und engte i. Vak. ein. Bei der Kugelrohrdestillation (120°C/0.06 Torr) des Rückstands fielen 6.91 g (94%) *rac*-**25** als farbloses Öl an. – IR ($CHCl_3$): 1755 (s, Fünfringketon), 1730 cm^{-1} (s, Estercarbonyl). – ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.31$ (s, 3H, CH_3 an C), 1.75–1.93 (m, 1H, Cyclopentylmethin-H), 2.16–2.49 (m, 4H, Cyclopentylmethylen-H), 2.55–2.67 (m, 2H, Seitenkettenmethylen-H), 3.70 und 3.71 (jeweils s, insgesamt 6H, CH_3 an O).

$C_{11}H_{16}O_5$ (228.2) Ber. C 57.89 H 7.07 Gef. C 58.02 H 7.00

5.2.2.3. [(1*SR*,2*E*)-2-Methyl-3-oxocyclopentyl]essigsäure-methylester (*rac*-**26**)⁹⁸⁾: 6.91 g (30.3 mmol) *rac*-**25** (s. Abschnitt 5.2.2.2) wurden unter Rühren mit 60 ml 20proz. Salzsäure 15 h unter Rückfluß gekocht (130°C). Die erkaltete Lösung extrahierte man fünfmal mit Essigester und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das zurückgebliebene Öl in 10 ml Ether aufgenommen und die Lösung so lange mit etherischer Diazomethanolösung versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Nach 5stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. entfernte man das Lösungsmittel und unter-

warf den öligen Rückstand der Kugelrohrdestillation (90°C/0.07 Torr). Es fielen 4.02 g (78%) *rac*-**26** als farbloses Öl an. Laut GC (s. Abschnitt 5.2.2.4) lagen die beiden nicht voneinander getrennten Diastereomeren [(1*SR*,2*RS*)-2-Methyl-3-oxocyclopentyl]essigsäure-methylester (*cis-rac*-**26**) und [(1*SR*,2*SR*)-2-Methyl-3-oxocyclopentyl]essigsäure-methylester (*trans-rac*-**26**) im Verhältnis 11:89 vor. – IR (Film): 1735 cm⁻¹ (s, Estercarbonyl und Fünfringketon). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 und 1.08 [jeweils d, *J* = 7.4 Hz (*cis*-Isomeres), *J* = 7.0 Hz (*trans*-Isomeres), zusammen 3H, CH₃ an C], 1.46–1.58 (m, 1H, ein 5-H), 1.77–1.86 (m, 1H, 2-H), 2.00–2.47 (m, 5H, Methylen-H der Seitenkette, 1-H, beide 4-H, ein 5-H), 2.65 (dd, *J* = 15.1 Hz; *J* = 4.8 Hz, 1H, Methylen-H der Seitenkette), 3.70 und 3.71 [jeweils s, insgesamt 3H, CH₃ an O (*cis*- und *trans*-Isomeres)].

C₉H₁₄O₃ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29 Gef. C 63.57 H 8.33

5.2.2.4. [(6*E*,7*SR*)-6-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl]essigsäure-methylester (*rac*-**27**): 3.13 g (18.4 mmol) *rac*-**26** (s. Abschnitt 5.2.2.3) wurden unter Rühren in 70 ml wasserfreiem Toluol mit 10 ml Ethylenglycol und 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider erhitzt. Den Reaktionsfortschritt verfolgte man durch GC (1.80 m lange Metallsäule mit 5 mm lichter Weite; Silicon-Gum-Rubber UCC W-982, 10%, auf Chromosorb W-AW-DMCS, 80–100; Einspritzblock: 235°C; Flammenionisationsdetektor: 250°C): Nach 4 h war kein Edukt mehr zu erkennen. Man schüttelte die Reaktionslösung einmal mit 10proz. wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit Wasser aus und trocknete mit Kaliumcarbonat. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Kugelrohrdestillation (90°C/0.05 Torr) des hinterbliebenen Rückstands fiel ein farbloses Öl (3.50 g = 88%) an, das lt. GC die nicht voneinander getrennten (6*RS*,7*SR*)- und (6*SR*,7*SR*)-[6-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl]essigsäure-methylester (*cis-rac*-**27**) und (*trans-rac*-**27**) im Verhältnis 15:85 enthielt. – IR (Film): 1740 cm⁻¹ (s, Estercarbonyl). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83 und 0.92 [jeweils d, *J* = 7.3 Hz, *J* = 7.0 Hz; zusammen 3H, CH₃ an C (beim *cis*- bzw. *trans*-Isomeren)], 1.24–1.45 und 1.60–2.10 (jeweils m, 1H und 5H, die sechs H des carbocyclischen Fünfrings), 2.16–2.54 (m, 2H, Methylen-H der Seitenkette), 3.67 (s, 3H, CH₃ an O), 3.82–3.97 (m, 4H, die vier H des heterocyclischen Fünfrings).

C₁₁H₁₈O₄ (214.3) Ber. C 61.66 H 8.47 Gef. C 61.63 H 8.34

5.2.2.5. 2-[(6*E*,4*SR*)-6-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl]ethanol (*rac*-**28**): In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler suspendierte man unter trockener Stickstoffatmosphäre 7.71 g (203 mmol) Lithiumalanat in 200 ml wasserfreiem Ether und tropfte unter Rühren eine Lösung von 29.02 g (135 mmol) *rac*-**27** (s. Abschnitt 5.2.2.4) in 100 ml Ether ein. Anschließend wurde 4 h unter Rückfluß gekocht. Zum abgekühlten Reaktionsgemisch gab man nacheinander unter kräftigem Rühren und tropfenweise 7.7 ml Wasser, 7.7 ml 15proz. wäßrige Natriumhydroxidlösung und 15.4 ml Wasser⁹⁹⁾. Man dekantierte vom ausgefallenen Niederschlag und wiederholte diese Operation mehrfach mit frischem Ether. Die vereinigten Etherlösungen wurden mit Kaliumcarbonat getrocknet und i. Vak. eingengt. Es hinterblieben 23.92 g (95%) eines Gemisches, das laut GC (s. unter Abschnitt 5.2.2.4) die beiden nicht voneinander getrennten Diastereomeren (6*SR*,7*SR*)- und (6*RS*,7*SR*)-2-[6-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-7-yl]ethanol (*trans-rac*-**28**) und (*cis-rac*-**28**) (letzteres als Schulter erkennbar) enthielt. – IR (Film): 3100 bis 3600 (s, OH), 1040 cm⁻¹ (–O–). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83 und 0.92 [jeweils d, *J* = 7.3 Hz bzw. *J* = 6.7 Hz, zusammen 3H, CH₃ an C (beim *cis*- bzw. *trans*-Isomeren)], 1.18 bis 1.98 (m, 8H, die sechs H des carbocyclischen Fünfrings und die beiden ringnahen Methylen-H der Seitenketten), 2.30 (s, 1H, OH; H/D-austauschbar), 3.57–3.73 (m, 2H, die beiden ringfernen Methylen-H der Seitenkette), 3.82–3.98 (m, 4H, die Methylen-H des heterocyclischen Fünfrings).

C₁₀H₁₈O₃ (186.3) Ber. C 64.49 H 9.74 Gef. C 64.33 H 9.72

5.2.2.6. (6*E*,7*SR*)-6-Methyl-7-vinyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan (*rac*-**29**): 1.44 g (7.72 mmol) *rac*-**28** (s. Abschnitt 5.2.2.5) und 2.015 g (8.87 mmol) *o*-Nitrophenylselenocyanat löste man in 24 ml was-

serfreiem Tetrahydrofuran und tropfte unter trockener Stickstoffatmosphäre zügig 2.21 ml (8.87 mmol) frisch destilliertes Tri-*n*-butylphosphan zu. Dabei trat, zunächst nur vorübergehend, an der Eintropfstelle eine rotbraune Färbung auf. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. entfernte man das Lösungsmittel i. Vak. weitgehend und chromatographierte den Rückstand an 120 g Kieselgel. Petrolether/Ether (6 + 4) eluierte 2.495 g (87%) noch leicht verunreinigtes Selenid als gelborange-farbenes Öl, das in 25 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0°C unter intensivem Rühren mit 3.44 ml (33.7 mmol) 30proz. wäßriger Wasserstoffperoxidlösung versetzt wurde. Den Reaktionsfortschritt verfolgte man durch GC (s. Abschnitt 5.2.2.4; Ofentemp. 190°C) und brach die Umsetzung durch Zugabe von Wasser sofort ab, als keine Produktzunahme mehr festgestellt werden konnte. Nach 80 min trennte man die Phasen, extrahierte die wäßrige Lösung dreimal mit Methylenchlorid und wusch die vereinigten organischen Lösungen zweimal mit Wasser. Anschließend wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingeeengt. Aus dem Rückstand isolierte man nach Kugelrohrdestillation i. Wasserstrahlvak. bis max. 110°C das Rohprodukt (gelbe Flüssigkeit), das mit Methylenchlorid über 10 g basisches Aluminiumoxid (Woelm; Akt.-St. Super I) filtriert wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Kugelrohrdestillation (90°C/14 Torr) des Rückstands fielen 785 mg (61%) *rac*-**29** als farbloses Öl an. – IR (Film): 3080 (w, =C–H), 1644 (m, C=C), 995 und 910 cm⁻¹ (m bzw. s, Vinylgruppe). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.78 und 0.89 [ψs bzw. d, *J* = 6.6 Hz, zusammen 3H, CH₃ an C (beim *cis*- bzw. *trans*-Isomeren)], 1.26–2.35 (m, 6H, die sechs H des carbocyclischen Fünfrings), 3.90 (m, 4H, die vier H des heterocyclischen Fünfrings), 4.89–5.11 (m, 2H, Vinyl-H), 5.51–5.94 (m, 1H, Vinyl-H).

C₁₀H₁₆O₂ (168.2) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.25 H 9.51

5.2.2.7. (2*E*,3*SR*)-2-Methyl-3-vinylcyclopentan-1-on (*rac*-**15**): Eine Lösung von 538 mg *rac*-**29** (s. Abschnitt 5.2.2.6) in 20 ml Ether wurde intensiv mit 5 ml 15proz. Salzsäure durchgemischt. Die Reaktionskontrolle durch GC (s. Abschnitt 5.2.2.4; Ofentemp. 190°C) zeigte, daß die Umsetzung nach 90 min beendet war. Nach Abtrennen der Etherphase extrahierte man die mit Natriumchlorid gesättigte wäßrige Lösung fünfmal mit Ether. Die vereinigten organischen Lösungen wurden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Normaldruck und Kugelrohrdestillation (70°C/12 Torr) des Rückstands erhielt man 335 mg (84%) *rac*-**15** als farbloses Öl. Laut GC (s. Abschnitt 5.2.1.3) ein Gemisch zweier Komponenten mit den dort angegebenen Eigenschaften.

5.3. Darstellung der Michael-Addukte vom Typ *rac*-3-Methoxy-6,7:8,9-diseco-1,3,5(10),7-östratetraen-9,17-dion (*rac*-**9**), *rac*-3-Methoxy-6,7:8,9-diseco-14*α*-1,3,5(10),7-östratetraen-9,17-dion (*rac*-**16**) und 1-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-3-[(1*E*,3*E*,4*SR*)-3-methyl-2-oxo-4-vinylcyclopentyl]propan-1-on (*rac*-**20**)

5.3.1. unter Verwendung von **17b**, *rac*-**15** und Natrium-*tert*-butylat in *tert*-Butylalkohol: In eine Lösung von 5.0 g (20 mmol) *rac*-**15**¹⁰⁰⁾ (s. Abschnitt 5.2.1.3) und 3.75 g (30.2 mmol) **17b** (s. Abschnitt 5.1.6) in 200 ml wasserfreiem Ether tropfte man bei Raumtemp. unter Rühren innerhalb von 1 h 9 ml (0.9 mmol) einer Natrium-*tert*-butylatlösung (230 mg Natrium in 100 ml wasserfreiem *tert*-Butylalkohol gelöst). Nach 12 h wurde die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 200 ml 10proz. Schwefelsäure und 50 ml Methanol eingetragen. Anschließend rührte man so lange, bis die Kontrolle durch GC (2.20 m lange Glassäule, 2.5 mm lichte Weite; Silicon-Gum-Rubber XE 60 (3%); Temp. des Einspritzblocks: 270°C, des Ofens: 260°C, des Flammenionisationsdetektors: 300°C) vollständige Desilylierung und Bildung von *rac*-**9a** anzeigte (48 h). Den wäßrigen Anteil extrahierte man nach Phasentrennung zweimal mit Ether. Die vereinigten organischen Lösungen (insgesamt 600 ml) wurden zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Einengen im Rotationsverdampfer (Badtemp. 20°C) hinterblieb ein Rückstand, der einer Kugelrohrdestillation unterworfen wurde. Die erste Fraktion, die bis 130°C/0.1 Torr übergang, destillierte man nochmals im Kugelrohr und erhielt

dann 710 mg (5.72 mmol = 19%) zurückgewonnenen RingD-Baustein *rac*-**15**. Die zweite Fraktion, die bis 200°C/0.1 Torr übergang, lieferte nach präp. HPLC (zweimaliges Recycling mit Petrolether/Essigester = 10 + 2, 2-Silica-Kartuschen Waters, 0.15 l/min) und Kugelrohrdestillation (190°C/0.2 Torr) 3.87 g (12.9 mmol) *rac*-**9a**, 65% in bezug auf eingesetztes **17b** und 62% bezogen auf umgesetztes *rac*-**15**. – UV (*n*-Hexan): $\lambda_{\max}$ (ϵ) = 264 (17200); Schultern bei 224 (12800), 290 (1600), 310 nm (230), – IR (Film): 3075 (w, C=C–H), 1738 (s, Fünfringketon), 1677 (s, Arylketon), 1644 (w, C=C), 1605, 1580 und 1503 (s, s bzw. w, Benzolring), 998 und 920 (jeweils m, Vinyl–C–H), 867 und 817 cm^{-1} (jeweils w, 1,2,4-trisubst. Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.91 (s, 3H, CH_3 an C-13), 1.71–3.1 (m, 9H, aliph. H), 2.53 (s, 3H, CH_3 an C-5), 3.84 (s, 3H, CH_3 an O), 5.12–5.19 (m, 2H, 2 olefin. H), 5.76–5.89 (m, 1H, 1 olefin. H), 6.76 (m, 2H, arom. H), 7.73 (m, 1H, 1 arom. H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 17.41 (q, C-18), 22.36 (q, C-6), 24.31 (t, C-12), 30.54 (t, C-15), 35.48 (t, C-11/C-16), 36.78 (t, C-16/C-11), 48.48 (d, C-14), 50.82 (s, C-13), 55.11 (q, CH_3 an O), 110.48 (d, C-2), 116.59 (t, C-7), 117.50 (d, C-4), 129.85 (s, C-10), 131.67 (d, C-1), 137.13 (d, C-8), 141.67 (s, C-5), 161.69 (s, C-3), 200.95 (s, C-9), 221.36 (s, C-17).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 O 15.98 Gef. C 75.79 H 7.90 O 16.07
Molmasse ber. 300.1725, gef. 300.1728 (massenspekt.)

Gab man die etherische Lösung des Michael-Addukts in 10proz. Schwefelsäure, fügte kein Methanol hinzu und separierte die beiden Phasen sofort, erhielt man, nach Neutralisieren der organischen Lösung durch Waschen mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Trocknen mit Magnesiumsulfat, *rac*-3-Methoxy-11 ξ -trimethylsilyl-6,7:8,9-diseco-1,3,5(10),7-östratetraen-9,17-dion (*rac*-**9b**). – Schmp. 103–106°C (Ether/Pentan = 1:1). – UV (Cyclohexan): $\lambda_{\max}$ (ϵ) = 262 nm (17000). – IR (KBr): 1735 (s, Fünfringketon), 1655 (s, α -Silylketon), 1640 (w, C=C), 1600, 1570 und 1500 cm^{-1} (s, m, m; Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; Standard: Cyclohexan): δ = –0.06 (s, 9H, CH_3 an Si), 0.87 (s, 3H, CH_3 an C-13), 1.6–2.6 (m, 7H, aliph. H), 2.49 (s, 3H, CH_3 an C-5), 3.17 (d, J = 10.4 Hz, 1H, aliph. H), 3.85 (s, 3H, CH_3 an O), 5.10 (m, 2H, Vinylmethyl-H), 5.85 (m, 1H, Vinylmethin-H), 6.73 (m, 2H, 2-H und 4-H), 7.60 (m, 1H, 1-H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ (372.6) Ber. C 70.92 H 8.66 Si 7.54 Gef. C 71.15 H 8.69 Si 7.64
Molmasse ber. 372.2664, gef. 372.2684 (massenspektroskop.)

5.3.2. unter Verwendung von **17b** und 2-Methyl-1-trimethylsilyloxy-3-vinyl-1-cyclopenten (*rac*-**15'b**): Zu 1.0 g (5.1 mmol) frisch destilliertem *rac*-**15'b** (s. Lit.⁶²⁾) tropfte man unter Rühren und unter Ausschluß von Luftsauerstoff und -feuchtigkeit 14.5 ml einer 0.4 molaren etherischen Methyllithiumlösung (5.8 mmol) und ließ 24 h bei Raumtemp. stehen. Danach wurde auf –78°C abgekühlt und mit einer Lösung von 1.35 g (5.4 mmol) **17b** (s. Abschnitt 5.1.6) in 15 ml Ether versetzt. Nachdem 2 h auf –20°C gehalten worden war, arbeitete man auf (s. Abschnitt 5.3.1). Das Rohprodukt reinigte man durch präp. SC (Benzol/Essigester = 97.5 + 2.5) und nachfolgende Kugelrohrdestillation. Es wurden 631 mg *rac*-**9a** (41% bzw. 37% in bezug auf *rac*-**15'b** bzw. **17b**) erhalten; die Eigenschaften stimmen mit denen des Michael-Addukts von Abschnitt 5.3.1 überein.

5.3.3. unter Verwendung von **17b** und 2-Methyl-2-cyclopenten-1-on (**22**): In einem 1-l-Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler, gab man 34.2 g (0.18 mol) Kupferiodid, in 100 ml wasserfreiem Ether gelöst, und tropfte unter trockener Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 30.0 g (0.181 mol) Triethylphosphit in 100 ml Ether zu. Die Reaktionsmischung wurde 30 min unter Rückfluß erhitzt. Dann ersetzte man den Rückflußkühler durch ein Innenthermometer und tropfte bei –75°C 380 ml einer 0.95 molaren Vinylithiumlösung⁵³⁾ (0.36 mol) zu. Nachdem die Temp. 15 min lang bei –60°C gehalten worden war, wurde sie wieder auf –75°C abgesenkt. Sodann tropfte man eine Lösung von 19.3 g (0.20 mol) **22**⁵⁶⁾ in 100 ml Ether

ein, erwärmte das Reaktionsgemisch für 2 h auf -25 bis 30°C und fügte anschließend bei -75°C eine Lösung von 37.6 g (0.15 mol) **17b** (s. Abschnitt 5.1.6) in 50 ml Ether zu. Nach 2 h bei -25°C wurde der Kolbeninhalt in 500 ml eiskalte 10proz. Schwefelsäure gegossen und das Gemisch 12 h lang bei Raumtemp. gerührt. Man filtrierte über Kieselgur (Celite, Fa. Roth), trennte die organische Phase ab und schüttelte die wäßrige Lösung zweimal mit je 100 ml Ether aus. Die vereinigten organischen Lösungen wurden dreimal mit 10proz. wäßriger Natriumhydroxidlösung und anschließend mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die getrocknete Lösung (Magnesiumsulfat) wurde eingeeengt und der Rückstand von leichtflüchtigen Verunreinigungen i. Vak. befreit (bis 160°C Badtemp./ 0.1 Torr). Das erhaltene Rohprodukt (41 g) reinigte man durch Kugelrohrdestillation und präp. HPLC (s. Abschnitt 5.3.1). Es fielen 34.3 g *rac*-**9a** an (57% bzw. 75% in bezug auf **22** bzw. **17b**). Die spektroskopischen Daten stimmten mit denjenigen von *rac*-**9a** (s. Abschnitt 5.3.1) überein. Ein Ansatz wurde auf das diastereomere Michael-Addukt *rac*-**16** (s. Abschnitt 5.3.4) untersucht. Dazu chromatographierte man das Rohprodukt, das nach Entfernen leichtflüchtiger Verunreinigungen i. Vak. erhalten worden war, mit Benzol/Essigester = $97.5 + 2.5$ an der hundertfachen Menge Kieselgel. Die erste Fraktion, in welcher *rac*-**9a** auftrat, enthielt neben Verunreinigungen zu etwa gleichem Anteil auch *rac*-**16**. Durch präp. SC (dreimaliges Entwickeln mit Cyclohexan/Essigester = $95:5$) wurden die beiden konfigurationsisomeren Michael-Addukte getrennt; *rac*-**9a** und *rac*-**16** waren im Verhältnis etwa $140:1$ entstanden.

5.3.4. unter Verwendung von 17a und 2-Methyl-2-cyclopenten-1-on (22): Wie in Abschnitt 5.3.3 beschrieben gab man in einem 100-ml-Dreihalskolben zu einer Lösung von 1.9 g (10 mmol) Kupferiodid und 1.6 g (10 mmol) Triethylphosphit in 15 ml wasserfreiem Ether 15 ml einer 1.09 molaren Vinylolithiumlösung⁵³⁾ (16.4 mmol) sowie 0.9 g (9.4 mmol) **22**⁵⁶⁾ in 10 ml Ether gelöst. Nach Abkühlen auf -75°C wurde eine Lösung von 1.5 g (8.5 mmol) **17a** in 10 ml Ether eingetropft. Nach der zuvor erwähnten Aufarbeitung unterwarf man das Rohprodukt (2.7 g) der präp. SC (dreimaliges Entwickeln mit Cyclohexan/Essigester = $9:1$) und erhielt zwei Substanzzonen. Aus der unteren fielen nach Kugelrohrdestillation 934 mg (33 bzw. 37% in bezug auf **22** bzw. **17a**) *rac*-**9a** an. Aus der oberen Zone gewann man eine kristalline Substanz, die nach Umkristallisieren (aus Ether/Pentan = $1:1$) zu 308 mg *rac*-**16** führte (11% bzw. 12% in bezug auf **22** bzw. **17a**). – Schmp. $73-74^{\circ}\text{C}$. – UV (Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 264\text{ nm}$ (16000). – IR (KBr): 1730 (s, Fünfringketon), 1665 (s, konjugiert-ungesättigtes Keton), 1640 (w, $\text{C}=\text{C}$), 1600 und 1575 cm^{-1} (s, Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, 3H, CH_3 an C-13), $1.38-3.03$ (m, 9H, aliph. Methylen- und Methin-H), 2.50 (s, 3H, CH_3 an C-5), 3.82 (s, 3H, CH_3 an O), $4.93-5.33$ (m, 2H, Vinylmethylen-H), $5.62-6.33$ (m, 1H, Vinylmethin-H), $6.60-6.90$ (m, 2H, Phenyl-H), 7.61 bis 7.83 (m, 1H, Phenyl-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19.65$ (q, C-18), 22.31 (q, C-6), 23.89 (t, C-12/15), 25.38 (t, C-15/12), 34.74 (t, C-11/16), 36.2 (t, C-16/11), 50.8 (s, C-13), 52.84 (d, C-14), 55.29 (q, CH_3 an O), 110.61 (d, C-2), 117.0 (t, C-7), 117.52 (d, C-4), 130.14 (s, C-10), 131.53 (d, C-1), 136.70 (d, C-8), 141.85 (s, C-5), 161.84 (s, C-3), 201.42 (s, C-9), 221.69 (s, C-17).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 Gef. C 75.94 H 8.03

Molmasse ber. 300.1725, gef. 300.1725 (massenspekt.)

5.3.5. unter Verwendung von 17b, rac-15 und Lithium-diisopropylamid in Tetrahydrofuran: In eine auf -78°C abgekühlte Lösung von 1.013 g (10 mmol) Diisopropylamin in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfte man unter Rühren 6.7 ml (10 mmol) einer 1.5 N Lösung von $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ in *n*-Hexan und ließ die Temp. auf 0°C steigen. Bei -78°C wurde eine Lösung von 1.24 g (10 mmol) *rac*-**15** (s. Abschnitt 5.2.1.3; *cis/trans*-Isomerengemisch im Verhältnis $6:94$) in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben. Anschließend rührte man 2 h und ließ die Temp. bis auf -20°C ansteigen. In die wiederum auf -78°C abgekühlte Lösung wurden 2.48 g (10 mmol) **17b** (s. Abschnitt 5.1.6), in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, eingetropft und 4 h bei -30°C gerührt. Sodann gab man die Reaktionsmischung in 50 ml 10proz. Schwefelsäure, rührte 60 h bei Raum-

temp. und fügte das gleiche Volumen Ether hinzu. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Lösung dreimal mit Ether ausgezogen. Die vereinigten organischen Phasen wusch man mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknete mit Magnesiumsulfat. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. fielen 3.3 g eines öligen Rohprodukts an, das durch präp. HPLC (Petrolether/Ether = 10 + 3; 2 Silica-Kartuschen Waters; 0.1 l/min) getrennt wurde. Man erhielt in der aufgeführten Reihenfolge:

Die 1. Fraktion (0.88 g, fest) enthielt im wesentlichen ein racemisches Gemisch unbekannter relativer Konfiguration mit der Konstitution von *rac*-**20**. 0.69 g hiervon reinigte man durch präp. HPLC (Benzol/Essigester = 10 + 0.2; 1 Silica-Kartuschen Waters; 0.1 l/min) und nachfolgende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 230 °C/0.45 Torr) und erhielt 0.4 g eines kristallinen Produkts vom Schmp. 18–21 °C. – UV (*n*-Hexan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218$ (16410), 264 nm (17540); Schulter bei 224 nm (13010). – IR (Film): 1735 (s, Fünfringketon), 1675 (s, konjugiert-ungesättigtes Keton), 1645 (m, C=C), 1605 cm^{-1} (s, Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3 am Fünfring), 1.37 (q, $J = 11.4$ Hz, 1H, Methylen-H im Fünfring), 1.71–1.95 und 2.0 bis 2.42 (jeweils m, 2H bzw. 4H, aliph. und cycloaliph. Methylen- und Methin-H), 2.53 (s, 3H, CH_3 am Sechsring), 3.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2 benachbart zur Ketogruppe), 3.84 (s, 3H, CH_3 an O), 5.07 [ψ d, $J(\text{cis}) = 9.9$ Hz, 1H, zum Methin-H *cis*-orientiertes Methylen-H der Vinylgruppe], 5.13 [ψ d, $J(\text{trans}) = 17.2$ Hz, 1H, zum Methin-H *trans*-orientiertes Methylen-H der Vinylgruppe], 5.77 [ddd, $J(\text{cis}) = 9.9$ Hz, $J(\text{trans}) = 17.2$ Hz, $J(\text{vic}) = 7.3$ Hz, Methin-H der Vinylgruppe], 6.72–6.79 (m, 2H, *p*-ständig am Benzolring), 7.72–7.79 (m, 1H, restl. H am Benzolring).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 75.95 H 8.06 Gef. C 75.91 H 8.06

Die 2. Fraktion (0.32 g, ölig) enthielt im wesentlichen ein racemisches Gemisch unbekannter relativer Konfiguration mit der Konstitution von *rac*-**20** und wurde durch präp. HPLC (zunächst: Petrolether/Essigester = 10 + 2; dann: Benzol/Essigester = 10 + 0.2; jeweils 2 Silica-Kartuschen Waters; 0.1 l/min) und anschließende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 210 °C/0.02 Torr) weiter gereinigt. Man erhielt 0.12 g eines Öls. – UV (*n*-Hexan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218$ (15960), 264 nm (16900); Schulter bei 224 nm (12550). – IR (Film): 3080 (w, C=C–H), 1735 (s, Fünfringketon), 1675 (s, konjugiert-ungesättigtes Keton), 1645 (m, C=C), 1605 cm^{-1} (s, Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3 am Fünfring), 1.70–2.05 (m, 5H, aliph. und cycloaliph. Methin- und Methylen-H), 2.30–2.49 (m, 2H, Methin-H nachbarständig zur Fünfring-Carbonylgruppe), 2.53 (s, 3H, CH_3 am Sechsring), 3.02 (ψ t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Methylen-H nachbarständig zur Carbonylgruppe in der Kette), 3.84 (s, 3H, CH_3 am O), 5.07 [ψ d, $J(\text{cis}) = 9.9$ Hz, 1H, zum Methin-H der Vinylgruppe *cis*-orientiertes Methylen-H], 5.13 [ψ d, $J(\text{trans}) = 17.2$ Hz, 1H, zum Methin-H der Vinylgruppe *trans*-orientiertes Methylen-H], 5.78 [ddd, $J(\text{cis}) = 9.9$ Hz, $J(\text{trans}) = 17.2$ Hz, $J(\text{vic}) = 7.3$ Hz, 1H, Methin-H der Vinylgruppe], 6.72–6.79 (m, 2H, *p*-ständige H am Benzolring), 7.72–7.79 (m, 1H, restl. H am Benzolring).

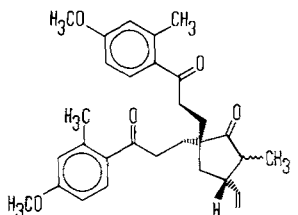
$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 75.95 H 8.06 Gef. C 75.90 H 8.03

Die 3. Fraktion (0.19 g, ölig) enthielt im wesentlichen *rac*-**9a** und wurde durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 + 2; 2 Silica-Kartuschen Waters; 0.1 l/min; einmaliges Recycling) und Kugelrohrdestillation (Badtemp. 210 °C/0.05 Torr) weiter gereinigt. Man erhielt 70 mg einer Substanz, deren UV- (*n*-Hexan), IR- (Film) und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3) mit denjenigen des Michael-Addukts *rac*-**9a** (s. Abschnitt 5.3.1) übereinstimmten.

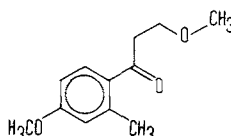
Die 4. Fraktion (0.37 g, hochviskoses Öl) enthielt im wesentlichen Addukt *rac*-**30**, das durch zweimalige Anlagerung von *rac*-**15''a** an **17b** zustandegekommen war, und wurde durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 + 2; 2 Silica-Kartuschen Waters; 0.1 l/min; einmaliges Recycling) und anschließende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 255 °C/0.02 Torr) weiter gereinigt. Man erhielt 150 mg hochviskoses Öl. – UV (*n*-Hexan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218$ (31510), 264 nm (33579);

Schulter bei 224 nm (24790). – IR (Film): 3075 (w, C=C–H), 1732 (s, Fünfringketon), 1675 (s, konjugiert-ungesättigtes Keton), 1645 (m, C=C), 1605 cm^{-1} (s, Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3 am Fünfring), 1.58–2.07 (m, 7 H, aliph. und cycloaliph. Methin- und Methylen-H), 2.35–2.50 (m, 1 H, Methylen-H zur Carbonylgruppe am Fünfring benachbart), 2.52 (s, 6 H, CH_3 am Sechsring), 2.70–3.08 (m, 4 H, Methylen-H, zur Carbonylgruppe in der Kette benachbart), 3.84 (d, J = 1.7 Hz, 6 H, CH_3 an O), 5.09 [d, $J(\text{cis})$ = 9.9 Hz, 1 H, zum Methin-H der Vinylgruppe *cis*-orientiertes Methylen-H], 5.14 (d, $J(\text{trans})$ = 17.2 Hz, 1 H, Methylen-H der Vinylgruppe *trans* zum Methin-H), 5.77 [ddd, $J(\text{cis})$ = 9.9 Hz, $J(\text{trans})$ = 17.2 Hz, $J(\text{vic})$ = 7.3 Hz, 1 H, Methin-H der Vinylgruppe], 6.70–6.80 (m, 4 H, 2 Paare *p*-ständiger H am Benzolring), 7.65–7.78 (m, 2 H, restl. H der beiden Benzolringe).

$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (476.6) Ber. C 75.60 H 7.61 Gef. C 75.56 H 7.57



30



31

5.3.6. unter Verwendung von **17b** und Kalium-*tert*-butylat in Methanol: Zu einer Lösung von 0.8 g (3.2 mmol) **17b** in 13.5 ml wasserfreiem Methanol gab man 20 mg (0.18 mmol) Kalium-*tert*-butylat und rührte 24 h bei Raumtemp. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt, der Rückstand (0.8 g) durch präp. SC (mit Cyclohexan/Essigester = 10:3 an 5 Platten) vorgetrennt und die Hauptfraktion (0.63 g) durch präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10 + 2, 2 Silica-Kartuschen Waters, 0.1 l/min) gereinigt. Die hierbei erhaltene Hauptfraktion (0.23 g) destillierte man zur Entfernung von Lösungsmittelresten im Kugelrohr (Badtemp. 160 °C/0.05 Torr). Das Destillat (0.21 g = 56%) bestand ausschließlich aus 3-Methoxy-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1-propanon (**31**) und schmolz bei 25–27 °C. – IR (KBr): 1680 und 1610 (jeweils s, Phenylketon), 1250 (s, Arylether), 1120 cm^{-1} (s, Alkylether). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.55 (s, 3 H, CH_3 an C), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, CH_2 benachbart zu C=O), 3.37 (s, 3 H, CH_3 von Methylalkylether), 3.78 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, CH_2 benachbart zu O), 3.84 (s, 3 H, CH_3 von Methylarylether), 6.74–6.77 (m, 2 H, 1-H und 4-H), 7.73–7.76 (m, 1 H, 2-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (208.3) Ber. C 69.21 H 7.74 Gef. C 69.09 H 7.66

5.4. *rac*-9 β -Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-on (*rac*-**8b**) und/oder *rac*-9 α -Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-on (*rac*-**7b**)

5.4.1. Darstellung von *rac*-**7b** und *rac*-**8b**: Eine Lösung von 1.006 g (3.35 mmol) *rac*-**9a** und 2.01 g sublimiertes Mesitol in 850 ml wasserfreiem Benzol bestrahlte man bei 78 °C 30 h, im übrigen unter den in Abschnitt 5.5 angegebenen Bedingungen. Die Reaktionslösung wurde i. Vak. (Badtemp. 30 °C) im Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mit Petrolether/Ethanol = 999:1 an Aluminiumoxid (Akt.-St. III) chromatographiert. Die Rückstände der schonend eingeeengten Fraktion à 500 ml, die laut DC (Cyclohexan/Ethanol = 9:1; Kieselgel) zusammengehörten, vereinigte man. Die bei –20 °C ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Ether gewaschen und aus Ether/Methylenchlorid (2:1) umkristallisiert. Die Mutterlauge unterwarf man

der präp. SC (dreimaliges Entwickeln mit Cyclohexan/Ethanol = 95:5). Insgesamt wurden 115 mg *rac-7b* und 40 mg *rac-8b* (aus Ether/Pentan = 2:1 umkristallisiert) gewonnen.

rac-7b: Schmp. 172–174°C (ab 140°C langsam beginnende Zersetzung). – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ (ϵ) = 220 (9100), 274 (1690) und 282 nm (1635). – IR (KBr): 3500 (s, OH), 1725 (s, Fünfringketon), 1610, 1580 und 1500 cm^{-1} (s, m bzw. s; Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.90 (s, 3H, CH_3 an C), 1.47 (s, 1H, OH), 1.60, 1.80, 1.96, 2.13 und 2.48 (jeweils m, insgesamt 12H, Methylen- und Methinprotonen am Steroidgerüst), 2.90 (m, 2H, 6-H), 3.79 (s, 3H, CH_3 an O), 6.66 (d, J_{meta} = 2.5 Hz, 1H, 4-H), 6.76 (dd, J_{ortho} = 8.7 Hz, J_{meta} = 2.7 Hz, 1H, 2-H), 7.45 (d, J_{ortho} = 8.9 Hz, 1H, 1-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 12.93 (q, C-18), 20.21 (t, C-7), 21.47 (t, C-15), 27.75 (t, C-12), 29.70 (t, C-6), 32.30 (t, C-11), 35.94 (t, C-16), 41.46 (d, C-8), 43.15 (d, C-14), 47.70 (s, C-13), 55.24 (q, CH_3 an O), 69.99 (s, C-9), 112.37 (d, C-2), 114.06 (d, C-4), 126.47 (d, C-1), 134.27 (s, C-10), 138.23 (s, C-5), 158.97 (s, C-3), 220.51 (s, C-17).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 Gef. C 75.89 H 8.10

Molmasse ber. 300.1725, gef. 300.1731 (massenspekt.)

rac-8b: Schmp. 124–128°C. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ (ϵ) = 220 (8900), 275 (1530), 283 nm (1530). – IR (KBr): 3520 (s, OH), 1730 (s, Fünfringketon), 1610, 1570 und 1500 cm^{-1} (jeweils m; Benzolring). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.04 (s, 3H, CH_3 an C), 1.08–1.15, 1.46–1.81 (jeweils m, 5H, Methylen- bzw. Methinprotonen am Steroidgerüst), 1.88 (s, 1H, OH), 1.90–2.17, 2.26–2.63 und 2.76–2.81 (jeweils m, 9H, Methylen- und Methinprotonen am Steroidgerüst), 3.78 (s, 3H, CH_3 an O), 6.64 (d, J_{meta} = 2.7 Hz, 1H, 4-H), 6.77 (dd, J_{ortho} = 8.7 Hz und J_{meta} = 2.7 Hz, 1H, 2-H), 7.46 (d, J_{ortho} = 8.7 Hz, 1H, 1-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 13.52 (q, C-18), 19.00 (t, C-7), 21.94 (t, C-15), 25.46 (t, C-12), 28.83 (t, C-6), 33.03 (t, C-11), 35.92 (t, C-16), 40.71 (d, C-8), 43.90 (d, C-14), 47.60 (s, C-13), 55.15 (q, OCH_3), 72.90 (s, C-9), 112.96 (d, C-2), 114.35 (d, C-4), 127.13 (d, C-1), 130.32 (s, C-10), 138.52 (s, C-5), 159.00 (s, C-3), 219.27 (s, C-17).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 Gef. C 75.86 H 7.90

Molmasse ber. 300.1725, gef. 300.1717 (massenspekt.)

5.4.2. *Bestrahlung von rac-7b*: 22.88 mg (19.08 mg) *rac-7b* und 200 mg zweimal sublimiertes Mesitol (sowie ohne Mesitolzusatz) wurden in 85 ml wasserfreiem Benzol gelöst und in einem Rayonet-Reactor (3500-Å-Lampensatz) bestrahlt (wegen des Bestrahlungsgefäßes s. Abschnitt 5.5). Die jeweils noch vorliegende Menge an *rac-7b* (s. Tab. 6) wurde durch GC [2.20 m lange Glassäule, 2.5 mm lichte Weite; Silicon Gum Rubber XE 60 (5%) auf Chromosorb W-AW-DMCS 80–100. – Temp.: 320°C (Einspritzblock und Flammenionisationsdetektor), 220°C (Ofenkammer)] ermittelt. Hierzu verwendete man abwechselnd jeweils 3 μl der Reaktionslösung und 3 μl einer Standardlösung von *rac-5* in Benzol. Die Konzentration der Standardlösung war so

Tab. 6. Zum Einfluß von Mesitol auf die Verzögerung des lichtinduzierten Abbaus von *rac-7b*

ohne Zusatz von Mesitol ^{a)}	Bestrahlungs- dauer in h	mit Zusatz von Mesitol ^{a)}
0	0	0
2	1	13
3	3	6
12	7	6
26	18	12
38	32	27
80	46	25
80	52	

a) Prozentualer Abbau von *rac-7b*: festgestellt als jeweiliges Defizit zu derjenigen Menge an *rac-5*, die vor der Bestrahlung durch gaschromatographische Analyse der eingesetzten Eduktmenge entsprach.

gewählt, daß die für *rac*-5 in Betracht kommenden Peaks etwa gleich groß waren. Zuvor war sichergestellt worden, daß im fraglichen Bereich zwischen Peakfläche und während der GC entstandenen Dehydratisierungsprodukt eine lineare Beziehung existierte (s. Tab. 6).

5.4.3. Dehydratisierung von *rac*-7b oder *rac*-8b: 5 mg *rac*-7b oder *rac*-8b (s. Abschnitt 5.4.1) wurden jeweils in 1 ml Benzol gelöst, mit ca. 1 mg Oxalsäure versetzt und 10 min unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete und filtrierte Lösung analysierte man durch HPLC (2µ-Porasil-Säulen; Isooctan/Ether = 10 + 2; 1 ml/min; 254 und 280 nm). Das vom jeweiligen Edukt freie Reaktionsprodukt enthielt 96.5% *rac*-5 und 2.5% *rac*-6, sofern von *rac*-7b, sowie 93% *rac*-5 und 7% *rac*-6, sofern von *rac*-8b ausgegangen worden war.

5.5. Darstellung von *rac*-3-Methoxy-1,3,5(10),9(11)-östratetraen-17-on (*rac*-5) und *rac*-3-Methoxy-1,3,5(10),8-östratetraen-17-on (*rac*-6): Eine Lösung von 1.84 g (6.12 mmol) *rac*-9a, 7.1 g (52 mmol) sublimiertem Mesitol und 44.6 ml (560 mmol) mit Molekularsieb getrocknetem Pyridin in 1.3 l Methylcyclohexan bestrahlte man in einem Rayonet-Reactor (3500-Å-Lampensatz). Das Bestrahlungsgefäß, ein geschlossenes zylindrisches Duranglasrohr mit zwei oben angesetzten Glasschliffen, wurde durch einen äußeren Heizmantel mit Wasser als Temperierflüssigkeit auf 98°C gehalten. Es wurde von einem Filtermantel mit 1 cm Schichtdicke umgeben, der mit einer 0.01proz. wäßrigen Lösung von 2,7-Dimethyl-3,6-diaza-1,6-cycloheptadien gefüllt war (lichtdurchlässig >340 nm). Während der Bestrahlung sorgte man durch Einleiten eines schwachen Stickstoffstromes mit Hilfe einer tief eintauchenden Kapillare für ständige Durchmischung der Lösung. Der Reaktionsfortschritt wurde durch GC (s. Abschnitt 5.3.1) festgestellt. Man beendete die Bestrahlung bei einem Edukt/Produkt-Verhältnis = 1:10 (24 h). Das Lösungsmittel destillierte man bei Raumtemp. i. Vak. einer Ölpumpe in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage. Der weitgehend vom Lösungsmittel befreite Rückstand (Raumtemp./0.01 Torr) wurde in 400 ml wasserfreiem Benzol aufgenommen und die Lösung nach Zugabe von 3.0 g (33 mmol) Oxalsäure, so lange unter Rückfluß erhitzt (30 min), bis die Kontrolle durch HPLC (Methanol/Wasser = 7 + 3, µ-Bondapak-Phenyl, 2 ml/min, 280 nm) vollständige Dehydratisierung anzeigte. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. filtrierte man die Oxalsäure ab und engte das Filtrat i. Vak. der Wasserstrahlpumpe ein. Präparative HPLC (Benzol/Essigester 10 + 0.15, 2 Silica-Kartuschen Waters, 0.1 l/min) ergab 1.097 g (63.5%) eines Gemisches (laut HPLC: *n*-Hexan/Ether = 10 + 2, µ-Porasil, 2 ml/min, 254 und 280 nm) aus *rac*-5 und *rac*-6 im Verhältnis 95:5. Zur Feststellung der charakteristischen Daten wurde ein Probe des obigen Gemisches an Konstitutionsisomeren ein zweites Mal der präp. HPLC (Petrolether/Ether = 10 + 2, 2 Silica-Kartuschen Waters, 0.1 l/min, zweimaliges Recycling) unterworfen.

rac-5^[102]: Schmp. 150–152°C (Methanol); [Lit.²⁷⁾: 146–147°C (Ethanol/Essigester)]. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ (ϵ) = 263 nm (20460); Schulter bei 297 nm (3455); [Lit.²⁷⁾: 264 nm (18800)]. – IR (KBr): 3020 (w, C=C–H), 1740 (s, Fünfringketon), 1620 (w, C=C), 1610, 1575 und 1500 cm⁻¹ (jeweils m, Benzolring). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 (s, 3H, CH₃ an C-13), 1.48–1.54 (m, 1H, 15-H; Vereinfachung durch Sättigen des Signals bei 2.90 ppm), 1.62–1.72 (m, 2H, aliph. H), 2.09–2.38 (m, 6H, aliph. H), 2.46–2.61 (m, 1H, aliph. H), 2.80–3.03 (m, 2H, 16-H), 3.79 (s, 3H, CH₃ an O), 6.13 (m, 1H, 11-H), 6.61 (d, J_{meta} = 2.6 Hz, 1H, 4-H), 6.72 (dd, J_{ortho} = 8.8 Hz, J_{meta} = 2.6 Hz, 1H, 2-H), 7.52 (d, J_{ortho} = 8.8 Hz, 1H, 1-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.43 (q, C-18), 22.49 (t, C-15), 27.75 (t, C-7), 29.90 (t, C-6), 33.92 (t, C-12), 36.13 (t, C-16), 38.21 (d, C-8), 46.14 (s, C-13), 47.77 (d, C-14), 55.11 (q, CH₃ an O), 112.69 (d, C-2), 113.27 (d, C-4), 116.53 (d, C-11), 125.22 (d, C-1), 127.00 (s, C-9), 135.28 (s, C-10), 137.32 (s, C-5), 158.51 (s, C-3), 221.23 (s, C-17).

C₁₉H₂₂O₂ (282.4) Ber. C 80.82 H 7.85 Gef. C 80.61 H 7.74

Molmasse ber. 282.1620, gef. 282.1616 (massenspekt.)

rac-**6**¹⁰⁴): Schmp. 120–123 °C (Methanol/Ether/Petrolether). – UV (Methanol): λ_{max} (ϵ) = 278 nm (16750). – IR (CCl₄): 1745 (s, Fünfringketon), 1608 (m, C=C), 1570, 1523 und 1500 cm⁻¹ (w, m und m; Benzolring). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (s, 3 H, CH₃ an C), 1.58–1.83 (m, 2 H, jeweils ein 12-H und 15-H), 1.98 bis 2.09 (m, 1 H, 12-H), 2.10–2.18 (m, 1 H, 15-H), 2.21–2.31 (m, 3 H, zwei 7-H und ein 14-H), 2.51–2.81 (m, 6 H, aliph. H), 3.78 (s, 3 H, CH₃ an O), 6.69–6.73 (m, 2 H, 2-H und 4-H), 7.11–7.14 (m, 1 H, 1-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.31 (q, C-18), 21.23 (t, C-15), 23.90 (t, C-11), 24.42 (t, C-7), 28.60 (t, C-6), 28.98 (t, C-12), 36.54 (t, C-16), 47.39 (d, C-14), 47.68 (s, C-13), 55.31 (q, CH₃ an O), 111.00 (d, C-27), 113.80 (d, C-4), 123.20 (d, C-1), 126.68 (s, C-9)*, 128.76 (s, C-8)*, 130.68 (s, C-10)*, 137.23 (s, C-5), 158.26 (s, C-3), 219.51 (s, C-17). (Die besten Zahlen wurden durch Inkrementrechnung zugeordnet.)

C₁₉H₂₂O₂ (282.4) Ber. C 80.82 H 7.85 Gef. C 80.95 H 7.83

5.6. Umwandlung des Gemisches aus *rac*-**5** und *rac*-**6**

5.6.1. *durch chemische Reduktion, nachfolgende Etherspaltung und anschließende Oppenauer-Oxidation in *rac*-Östron (*rac*-**1a**)*: In eine Lösung von 70 ml Anilin [frisch destilliert und über Aluminiumoxid (Woelm, neutral, Super I) filtriert] in 500 ml flüssigem Ammoniak gab man portionsweise 1.6 g (41 mmol) Kalium und tropfte anschließend eine Lösung von 1.00 g (3.5 mmol) *rac*-**5** + *rac*-**6** = 95 + 5 (s. Abschnitt 5.5) in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran ein und fügte 10 min später weitere 1.4 g (36 mmol) Kalium zu. Nachdem das Reaktionsgemisch 1 h bei –30 °C gerührt worden war, trug man portionsweise 2 g Ammoniumchlorid ein und beschleunigte die Verdampfung des Ammoniaks mit Hilfe eines Wasserbades. Der Rückstand wurde unter Eiskühlung mit 200 ml 10proz. Salzsäure versetzt und zweimal mit insgesamt 400 ml Ether/Toluol = 1 : 1 extrahiert. Man wusch die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 5proz. Salzsäure, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach Entfernen des Lösungsmittels aus der mit Magnesiumsulfat getrockneten Lösung wurde ein Rückstand erhalten, der laut HPLC (Isooctan/Essigester = 10 + 3, μ -Porsil, 2 ml/min, 254 und 280 nm) kein Edukt, wohl aber *rac*-**3b** (zu 71 % isolierbar) enthielt. Zur weiteren Umsetzung wurde das Rohprodukt in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst, unter Stickstoffatmosphäre mit 13 ml 25proz. Diisobutylaluminiumhydridlösung (3.25 mmol) in Toluol versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionskontrolle geschah durch HPLC (Bedingungen s. oben; jeweils 0.2 ml der Reaktionslösung wurden mit 2 ml Wasser zusammengegeben und das Gemisch mit 1 ml Chloroform extrahiert). Anschließend fügte man unter Eiskühlung nacheinander 3 ml Ethanol und 3 ml Ethanol/Wasser = 1 : 1 hinzu, rührte 10 min lang bei 0 °C und engte i. Vak. ein. Der Rückstand wurde mit 10 ml Methanol aufgeschlämmt und mit 50 ml Wasser versetzt. Die festen Anteile sammelte man auf einer Fritte, wusch mit Wasser und trocknete bei 40 °C i. Vak. der Wasserstrahlpumpe. Durch je dreimaliges Auskochen mit insgesamt 300 ml Methylenchlorid und 450 ml Essigester sowie Einengen der vereinigten Extrakte i. Vak. fielen 1.2 g eines Öls an, das in 25 ml wasserfreiem Toluol und 10 ml frisch destilliertem Cyclohexan gelöst, mit 1.65 g Aluminiumisopropylat in 30 ml Toluol versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt wurde. Nachdem unter Eiskühlung 5 ml gesättigte wäßrige Kaliumnatriumtartratlösung zugegeben worden waren, engte man das Reaktionsgemisch i. Vak. ein und entfernte Cyclohexanonreste durch Wasserdampfdestillation. Der Rückstand wurde mit Benzol/Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wusch man mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete mit Magnesiumsulfat und engte i. Vak. ein. Das resultierende Öl (1.3 g) wurde durch präp. HPLC gereinigt (Petrolether/Essigester = 7 + 3, 2 Silica-Kartuschen Waters, 0.15 l/min) und lieferte 393 mg (41 %) *rac*-**1a**. – Schmp. 254–254.5 °C (Ethanol); [Lit.¹⁶): 251–254 °C (Aceton)]; Lit.^{106a}): 252.8–254.7 °C (Aceton)]; Misch.-Schmp. von *rac*-**1a** mit **1a** [Schmp. 259.5–261 °C (Ethanol); s. Lit.^{106b}): 243–243.5 °C. – UV (Methanol): λ_{max} (ϵ) = 280 (2110); Schulter bei 287 nm (1929). – IR (KBr): 3320 (s, OH), 1720 (s, Keton), 1620, 1585, 1500 cm⁻¹ (jeweils m, Benzolring). – Die ¹H-NMR-Spektren (in CDCl₃ + wenig Hexa-

deuteriodimethylsulfoxid) von *rac*-**1a** und **1a** waren deckungsgleich: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + wenig $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 0.9 (s, 3 H, CH_3 an C-13), 1.25 – 2.25 (m, 13 H, aliphat. Methin- und Methylen-H), 2.83 – 2.90 (m, 2 H, 16-H), 6.6 [d, $J(\text{meta})$ = 2.7 Hz, 1 H, 4-H], 6.66 [dd, $J(\text{meta})$ = 2.7 Hz, $J(\text{ortho})$ = 8.5 Hz, 1 H, 2-H], 7.11 [d, $J(\text{ortho})$ = 8.5 Hz, 1 H, 1-H], 8.23 (s, 1 H, OH; H/D austauschbar).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (270.4) Ber. C 79.96 H 8.20 Gef. C 79.82 H 8.20

5.6.2. *durch komplexe chemische Reduktion, nachfolgende Enoletherspaltung und abschließende Chromsäure-Oxidation via rac-19-Nortestosteron (rac-4a) in rac-19-Norandrost-4-en-3,17-dion (rac-2a)*: Eine Lösung von 535 mg (1.9 mmol) *rac*-**5** und *rac*-**6** = 95 + 5 (s. Abschnitt 5.5) in 160 ml wasserfreiem Ether tropfte man unter Rühren in eine Mischung aus 200 mg (5.3 mmol) Lithiumalanat und 10 ml Ether. Nach 4 h Rückflußkochen wurde das Gemisch mit Eis gekühlt und überschüssiges Reduktionsmittel durch vorsichtige Zugabe von 5 ml Wasser beseitigt. Nach Abtrennen der organischen Phase, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Einengen i. Vak. erhielt man 516 mg Reduktionsprodukt, das, von 50 ml wasserfreiem Toluol aufgenommen, in eine Lösung aus 0.7 g (17.9 mmol) Kalium in 160 ml flüssigem Ammoniak gegeben wurde. 5 min später fügte man weitere 0.7 g (17.9 mmol) Kalium hinzu und hielt das Gemisch 1 h bei -40°C . Anschließend trug man 1.25 g (180 mmol) Lithium und nach einer Pause von 20 min während 1 h 12.5 ml wasserfreies Ethanol ein. Aus der farblos gewordenen Lösung vertrieb man durch Erwärmen auf dem Wasserbad Ammoniak und verteilte den Rückstand zwischen 200 ml Wasser und 150 ml Ether. Die wäßrige Phase wurde mehrfach mit insgesamt 300 ml Ether ausgezogen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Den Rückstand nahm man in 25 ml Methanol auf, gab 10 ml verd. Salzsäure (8 ml Wasser + 2 ml konz. Salzsäure) zu und erwärmte die Lösung 4 h auf 60 – 70°C . Zur Aufarbeitung versetzte man mit 150 ml Wasser, extrahierte dreimal mit je 200 ml Ether, wusch die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigten wäßrigen Lösungen von Natriumhydrogencarbonat und Natriumchlorid, trocknete mit Magnesiumsulfat und engte i. Vak. ein. Das Rohprodukt (730 mg) wurde durch präp. HPLC (Petrol-ether/Essigester = 1 + 1, 2 Silica-Kartuschen Waters, 0.1 l/min) gereinigt. Aus der laut HPLC (Iso-octan/Essigester = 1 : 1, μ -Porasil, 2 ml/min, 254 u. 280 nm) einheitlichen Fraktion fielen 222 mg (43%) (*rac*-**4a** **1** : **1**) an. – Schmp. 131 – 132°C (Ether/Petrolether). [Lit.^{21a)}: 116 – 118°C (Isopropylalkohol/Ether)]. – UV (Methanol): λ_{max} (ϵ) = 241 nm (17100); [Lit.^{21a)}: 241 nm (16670 in 95proz. Ethanol)]. – IR (KBr): 3390 und 3320 (s, OH), 1675, 1645 und 1610 cm^{-1} (s, s bzw. m, konjugiert-ungesättigtes Keton). Die IR-Spektren von *rac*-**4a** und **4a** (s. Lit.¹⁰⁷⁾) stimmten nicht überein, falls die Vergleichsproben in KBr gemessen worden waren. Sie waren jedoch für die gelösten Präparate (in CHCl_3) deckungsgleich. – Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (in CDCl_3) von *rac*-**4a** und **4a** (s. Lit.⁹¹⁾) waren ebenfalls deckungsgleich. $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.81 (s, 3 H, 18-H), 0.84–1.75 (m, 11 H, aliphatische Methin- und Methylen-H sowie OH), 1.80–2.51 (m, 10 H, aliphatische Methin- und Methylen-H), 3.67 (ψ , J = 8.5 Hz, 1 H, 17-H; bei -70°C erscheint das OH-Signal bei 2.64 ppm als breites m, durch Einstrahlen in das OH-Signal ändert sich die Feinstruktur zum ψ), 5.83 (s, 1 H, 4-H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (274.4) Ber. C 78.79 H 9.55 Gef. C 78.70 H 9.47

In eine Lösung von 200 mg (0.73 mmol) *rac*-**4a** in 10 ml Eisessig tropfte man innerhalb von 30 min eine Lösung von 56 mg (0.56 mmol) Chrom(VI)-oxid in 5 ml Eisessig und hielt die Reaktionslösung 2 h bei Raumtemp. Nach Zugabe von 1 ml Methanol wurde die Lösung i. Vak. eingengt und der Rückstand zwischen 5proz. wäßriger Salzsäure und Ether verteilt. Die wäßrige Phase wurde mehrfach ausgeethert, die vereinigten Etherlösungen wurden nacheinander mit gesättigten wäßrigen Lösungen von Natriumhydrogencarbonat und Natriumchlorid gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung blieben 212 mg eines Produkts zu-

rück, das aus Cyclohexan umkristallisiert wurde. Man erhielt 182 mg (91% bezogen auf *rac*-4a) laut HPLC (Isooctan/Essigester = 1:1, μ -Porasil, 2 ml/min, 254 nm und Refraktometer) einheitliches *rac*-2a¹⁰⁸). – Schmp. 156–158°C; (Lit.¹⁰⁹): 156–157°C). – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ (ϵ) = 239 nm (17000). – IR (KBr): 1737 (Fünfringketon), 1668 cm^{-1} (konjugiert-ungesättigtes Sechsringketon). Die IR-Spektren von *rac*-2a und 2a (s. Lit.¹⁰⁷) stimmten nicht überein, falls die Vergleichsproben in KBr gemessen worden waren. Sie waren jedoch für die gelösten Präparate (in CHCl_3) deckungsgleich. – Die ^1H -NMR-Spektren (in CDCl_3) von *rac*-2a und 2a (s. Lit.⁹) waren ebenfalls deckungsgleich. ^1H -NMR: δ = 0.85–1.75 (m, 11 H, 8 aliphatische Methin- und Methylen-H sowie 3 18-H bei 0.94 ppm), 1.75–2.6 (m, 12 H, aliphatische Methin- und Methylen-H), 5.86 (breites s, 1 H, 4-H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (272.4) Ber. C 79.37 H 8.88 Gef. C 79.22 H 8.73

5.6.3. *durch chemische Reduktion und nachfolgende Etherspaltung in rac*-Östradiol-17 β (*rac*-3a): 577 mg (2.05 mmol) *rac*-5 + *rac*-6 = 95:5 (s. Abschnitt 5.5) wurden – wie in Abschnitt 5.6.1 beschrieben – mit Kalium (0.9 g d. i. 23 mmol) und Anilin (35 ml d. i. 35.8 mmol) in 160 ml flüssigem Ammoniak zu *rac*-3b reduziert und mit Diisobutylaluminiumhydrid (9 ml einer 25proz. Toluollösung d. i. 29 mmol) entmethyliert. Den angefallenen Rückstand extrahierte man 3 h mit 1 l Essigester in einer Soxhlet-Apparatur und erhielt nach Einengen des Extraktes 643 mg Rohprodukt, das der präp. HPLC (s. Abschnitt 5.6.1) unterworfen wurde. Nach Trocknen bei 40–50°C/10 $^{-3}$ Torr fielen 339 mg (61%) *rac*-3a an. – Schmp. 198–199°C (Chloroform); [Lit.^{20a}): 194–195°C (Methanol)]; Misch.-Schmp. mit 3a [Schmp. 176–177°C (wasserhaltiger Alkohol); s. Lit.^{20a}): 173–173.5°C]. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ (ϵ) = 280 (2010); Schulter bei 286 nm (1820). – IR (KBr): 3440 und 3230 (s, OH), 1620, 1585 und 1495 cm^{-1} (m, Benzolring). – Die ^1H -NMR-Spektren (in CDCl_3 + wenig Hexadeuteriodimethylsulfoxid) von *rac*-Östradiol-17 β und Östradiol-17 β waren deckungsgleich: ^1H -NMR: δ = 0.76 (s, 3 H, 18-H), 1.11–2.32 (m, 13 H, aliphat. Methin- und Methylen-H), 2.73–2.82 (m, 2 H, 16-H), 3.34 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, 17-OH), 3.64–3.72 (m, 1 H, J (16,17) = 8.5 Hz, J (17-H/17-OH) = 5.5 Hz, 17-H), 6.6 (d, 1 H, J_{meta} = 2.6 Hz, 4-H), 6.62 (dd, 1 H, J_{ortho} = 8.5 Hz, J_{meta} = 2.6 Hz, 2-H), 7.1 (d, 1 H, J_{ortho} = 8.5 Hz, 1-H), 8.44 (s, 1 H, 3-OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (281.4) Ber. C 76.84 H 8.96 O 14.22 Gef. C 76.86 H 8.91 O 14.04 (Das Wasser ist im ^1H -NMR-Spektrum nachweisbar.)

5.7. Darstellung mehrfach deuterierter Östron-Derivate

5.7.1. Mehrfach deuterierte 3-Methoxy-6,7:8,9-diseco-1,3,5(10),7-östratetraen-9,17-dione vom Typ *rac*-32

5.7.1.1. *rac*-6,6,6-Trideuterio-3-methoxy-6,7:8,9-diseco-1,3,5(10),7-östratetraen-9,17-dion (*rac*-32a): Eine Lösung von 100 mg *rac*-9a (s. Abschnitt 5.3.1) in einem Gemisch aus 0.2 ml C_6D_6 und 0.2 ml CD_3OD bestrahlte man bei Raumtemp. in einem NMR-Röhrchen aus Duranglas im Rayonet-Reactor (3500-Å-Lampensatz) so lange, bis die Protonen der Methylgruppe an C-5 im ^1H -NMR-Spektrum nicht mehr zu sehen waren. Präp. SC (Benzol/Essigester = 95 + 5) lieferte 19 mg *rac*-32a. – Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) stimmte bis auf das fehlende Signal bei 2.53 ppm mit demjenigen von *rac*-9a (s. Abschnitt 5.3.1) überein.

Molmasse ber. 303.1914, gef. 303.1936 (massenspekt.)

5.7.1.2. *rac*-11,11,16,16-Tetradeterio-3-methoxy-6,7:8,9-diseco-1,3,5(10),7-östratetraen-9,17-dion (*rac*-32b): Eine Lösung von 2.7 g *rac*-9a (s. Abschnitt 5.3.1) in wenig wasserfreiem Benzol filtrierte man zweimal über Aluminiumoxid (Merck; neutral, das mit Deuteriumoxid belegt und bei 200°C aktiviert worden war; s. Lit.¹¹⁰) und destillierte den Rückstand des Eluats im Kugelrohr (190°C/0.2 Torr). Es fielen 2.19 g (81%) *rac*-32b an. Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) zeig-

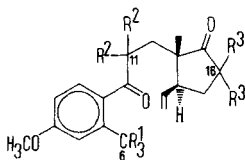
te bis auf die fehlenden Signale für 4 aliphatische Protonen keinen Unterschied zum entsprechenden Spektrum von *rac-9a*.

Molmasse ber. 304.1972, gef. 304.1971 (massenspekt.)

5.7.1.3. *rac-6,6,6,1,1,16,16-Heptadeuterio-3-methoxy-6,7:8,9-diseco-1,3,5(10),7-östratetraen-9,17-dion (rac-32c)*: Eine Lösung von 3.2 g *rac-9a* (s. Abschnitt 5.3.1) in 20 ml CH₃OD und 50 ml wasserfreiem Benzol gab man in ein Duranglasrohr, entgaste, schmolz ab und bestrahlte 97 h ohne zu kühlen mit einer Quecksilbermitteldrucklampe (Q 700, Quarzlampenges.), die 25 cm entfernt aufgestellt worden war. Das Röhrchen wurde aufgebrochen, die Lösung i. Vak. eingengt, der Rückstand mit 50 ml wasserfreiem Dioxan, 20 ml Deuteriumoxid und 0.1 g Natriummethylat versetzt und 60 h bei 90°C gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel, fügte 100 ml wasserfreien Ether zum Rückstand, filtrierte vom Ungelösten und chromatographierte den Rückstand des Filtrats mit Cyclohexan/Essigester (9:1) an 400 g Kieselgel. Da die gewonnene Substanz (876 mg) laut ¹H-NMR-Spektrum noch leicht verunreinigt war, nahm man eine präp. SC (fünfmaliges Entwickeln mit Cyclohexan/Essigester = 9:1) vor und filtrierte den Eluatrückstand mit wasserfreiem Benzol über 20 g Aluminiumoxid, das mit Deuteriumoxid behandelt worden war (s. Abschnitt 5.7.1.2). Die anschließende Kugelrohrdestillation (190°C/0.2 Torr) lieferte 478 mg (15%) *rac-32c*.

Im ¹H-NMR-Spektrum fehlte das Signal bei 2.53 ppm, und die Integration der aliphatischen Methylen- und Methin-H ergab, daß 4 Protonen weniger vorhanden waren als bei *rac-9a* (s. Abschnitt 5.3.1).

Molmasse ber. 307.2158, gef. 307.2157 (massenspekt.)

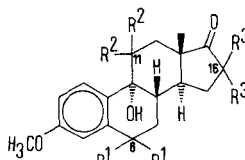


32

a: R¹=D; R²=R³=H

b: R¹=H; R²=R³=D

c: R¹=R²=R³=D



33

a: R¹=H; R²=R³=D

b: R¹=R²=R³=D

5.7.2. Mehrfach deuterierte 9α-Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-one vom Typ *rac-33*

5.7.2.1. *rac-11,11,16,16-Tetradeterio-9α-hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-on (rac-33a)*: Eine Lösung von 560 mg *rac-32b* (s. Abschnitt 5.7.1.2) und 1.3 g *O*-Deuteriomesitol (Darstellung s. Lit.^{6b)}) in 170 ml wasserfreiem Benzol bestrahlte man 12 h bei 78°C, im übrigen unter den in Abschnitt 5.4.1 angegebenen Bedingungen. Das Bestrahlungsprodukt chromatographierte man nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. mit Cyclohexan/Benzol = 1:1 an 125 g mit Deuteriumoxid vorbehandeltem Aluminiumoxid (s. Abschnitt 5.7.1.2). Die schonend eingengten Fraktionen wurden mit Ether aufgenommen. Aus einer Lösung kristallisierten 64 mg *rac-33a*. Aus einem Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums der gewonnenen Substanz mit demjenigen von *rac-7b* (s. Abschnitt 5.4.1) oder von *7b* (s. Abschnitt 5.8.2) ging hervor, daß – bis auf einen geringen Rest – die Signale von 4 Protonen fehlten. Nach dem ¹³C-NMR-Spektrum (s. Lit.⁸⁹⁾) ist die gewonnene Substanz an C-11 ausschließlich, an C-16 nahezu vollständig deuteriert („Aufspaltung“ des Signals von 15-C durch ¹³C-²H-Kopplung¹¹¹⁾).

Molmasse ber. 304.1972, gef. 304.1997 (massenspekt.)

5.7.2.2. *rac*-6,6,11,11,16,16-Hexadeuterio-9 α -hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-on (*rac*-33b): Eine Lösung von 417 mg *rac*-32c (s. Abschnitt 5.7.1.3) und 820 mg *O*-Deuteriomesitol (Darstellung s. Lit.^{6b)}) in 340 ml wasserfreiem Benzol bestrahlte man 68 h, im übrigen unter den in Abschnitt 5.4.1 angegebenen Bedingungen. Die Aufarbeitung nach Abschnitt 5.7.2.1 lieferte 31 mg *rac*-33b. Aus einem Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums der gewonnenen Substanz mit demjenigen von *rac*-7b (s. Abschnitt 5.4.1) oder von 7b (s. Abschnitt 5.8.2) ging hervor, daß – bis auf einen geringen Rest – die Signale von 6 Protonen fehlten.

Molmasse ber. 306.2096, gef. 306.2099 (massenspekt.)

5.8. Darstellung von Vergleichspräparaten aus 1b

5.8.1. *Darstellung von 3-Methoxy-1,3,5(10),9(11)-östratetraen-17-on (5) und 3-Methoxy-1,3,5(10),8-östratetraen-17-on (6)*¹¹²⁾: Unter Stickstoffatmosphäre tropfte man bei –20 °C 46 ml (0.8 mol) Fluorsulfonsäure rasch in eine Lösung von 3.87 g (13.6 mmol) 1b in 100 ml *n*-Hexan und gab anschließend während 15 min portionsweise 7.75 g (51 mmol) Adamantanol zu. Nach weiteren 10 min Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben und dreimal mit insgesamt 500 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Waschen der vereinigten organischen Extrakte, erst mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, dann mit Wasser, und Trocknen mit Magnesiumsulfat engte man die Lösung ein und wusch den erstarrten Rückstand mit warmen *n*-Pentan. Der Rest (2.23 g) wurde durch präp. HPLC (Benzol/Essigester = 10 + 0.15, 2 Silica-Kartuschen Waters; 0.1 l/min; dreimaliges Recycling) gereinigt. Es fielen 1.93 mg (50%) farblose Kristalle an, die laut HPLC (Isooctan/Ether = 10 + 1; 2 μ -Porasil-Säulen; 2 ml/min; 254 u. 280 nm) zu 97% aus 5 und zu 3% aus 6 bestanden.

C₁₉H₂₂O₂ (282.4) Ber. C 80.82 H 7.79 Gef. C 81.09 H 7.65

1.24 g dieses Gemisches löste man in einem Gemisch aus 100 ml Methanol und 20 ml konz. Salzsäure und erhitze 70 min unter Rückfluß. [Es war zuvor festgestellt worden (s. Abb. 2), daß unter diesen Bedingungen Äquilibrierung zu einem Gemisch aus 65% 5 und 35% 6 erfolgt].

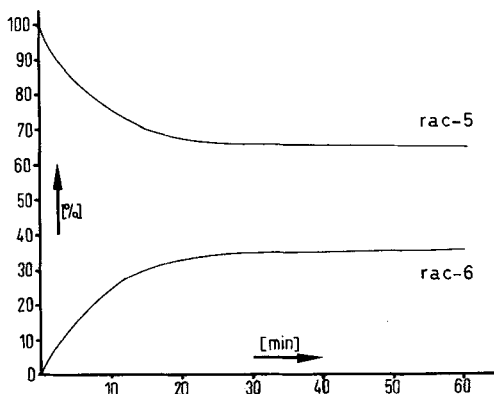


Abb. 2. Bestimmung der Prozentgehalte für die konstitutionsisomeren Präzielverbindungen im Gleichgewicht

Die abgekühlte Lösung extrahierte man mit 500 ml Ether/Toluol (1 : 1) und wusch die organische Phase nacheinander mit Wasser, wäßriger Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung. Nach Eindampfen der mit Magnesiumsulfat getrockneten Lösung blieben 1.21 g Rohprodukt zurück, das durch präp. HPLC (Petrolether/Ether = 10 + 2; 2 Silica-Kartuschen Waters; 0.1 l/min; dreimaliges Recycling) in die Konstitutionsisomeren 5 und 6 getrennt wurde: Die

1. Fraktion (0.24 g d. i. 19%) bestand aus reinem **5**. – Schmp. 142–144 °C (Essigester/Methanol); [Lit.^{114a–d}): 142–145 °C, 142–144 °C, 142–144 °C und 142.5–144 °C]. – $[\alpha]_D^{20} = +288.2^\circ$ ($c = 0.5$ in Dioxan); [Lit.^{114b,d}): +289° bzw. 290.92° (in CHCl_3)]. Die in Lösung gemessenen UV- (Methanol), ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3) von **5** stimmten mit den entsprechenden Spektren von *rac*-**5** (s. Abschnitt 5.5) überein.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (282.4) Ber. C 80.82 H 7.85 Gef. C 81.01 H 7.99

Die 2. Fraktion (0.59 g d. i. 47%) enthielt die beiden Isomeren **5** und **6**, die 3. Fraktion (0.15 g d. i. 12%) neben einer geringen Menge (<2%) an **5** hauptsächlich **6**. Die 4. Fraktion (0.09 g d. i. 7%) enthielt reines **6**. – Schmp. 123–125 °C (Essigester/Methanol); [Lit.^{30b,115}): 116–119 °C (Ether/Petrolether)]. – $[\alpha]_D^{20} = +33.4^\circ$ ($c = 0.513$ in Dioxan); [Lit.^{30b}): +30.4° (CHCl_3)]. – Die in Lösung gemessenen UV- (Methanol), ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3) und **6** stimmten mit den entsprechenden Spektren von *rac*-**6** (s. Abschnitt 5.5) überein.

5.8.2. *Darstellung von 9 α -Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-on (7b)*⁸³: Zu 700 mg (2.5 mmol) **5** (s. Abschnitt 5.8.1) in 37 ml Dioxan und 2 ml Wasser in einem 250-ml-Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter und Innenthermometer, gab man unter magnetischem Rühren und äußerer Eiskühlung 445 mg (2.5 mmol) *N*-Bromsuccinimid und tropfte nacheinander 3.7 ml 0.2 *N* wäßrige HClO_4 und 2 ml Wasser hinzu. 2 h später wurden 80 ml 10proz. wäßrige Natriumhydrogensulfidlösung so zugegeben, daß die Innentemp. –10 °C nicht überstieg. Nach weiteren 15 h bei dieser Temp. wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit eiskaltem Wasser gewaschen und bei 0 °C i. Vak. einer Ölpumpe getrocknet. Zur Lösung des rohen Bromhydrins (1.38 g) in einem Gemisch aus 50 ml wasserfreiem Ether und 40 ml wasserfreiem Dioxan gab man 40 g etherfeuchtes Raney-Nickel, das zuvor mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen worden war, und rührte die Mischung 15 h bei 0 °C. Der Rückstand wurde abfiltriert und mit Ether/Dioxan gewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen lieferten nach Einengen 420 mg Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Methanol 320 mg (43%) **7b** ergab. – Schmp. 170–173 °C (Methylenchlorid/Ether; ab 140 °C langsame Zers.). – $[\alpha]_D^{20} = +163^\circ$ ($c = 0.21$ in Dioxan). – Die UV- (Methanol), IR-⁸²) (CHCl_3), ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3) von **7b** stimmten mit den entsprechenden Spektren von *rac*-**7b** (s. Abschnitt 5.4.1) überein.

¹⁾ XV. Mitteilung über Lichtinduzierte Reaktionen; XIV. Mitteil. s. Lit.²⁾. – II. Mitteilung über Naturstoffsynthesen mit Licht; I. Mitteil. s. Lit.³⁾.

²⁾ G. Quinkert, G. Dürner, E. Kleiner, F. Adam, E. Haupt und D. Leibfritz, Chem. Ber. **113**, 2227 (1980).

³⁾ G. Quinkert, K. R. Schmieder, G. Dürner, K. Hache, A. Stegk und D. H. R. Barton, Chem. Ber. **110**, 3582 (1977).

⁴⁾ Die Essenz dieser Mitteil. ist in einer Zuschrift (s. Lit.^{5a)}) sowie in Vortragsreferaten (s. Lit.^{5b,c)}) enthalten.

^{5a)} G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz und G. Dürner, Angew. Chem. **92**, 1060 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 1027 (1980). – ^{5b)} G. Quinkert, Afinidad **34**, 42 (1977); Chimia **31**, 225 (1977). – ^{5c)} G. Quinkert, Organic Synthesis by Light, Abstract of Lectures, Technion, Haifa 1976.

⁶⁾ Univ. Frankfurt am Main: ^{6a)} Diplomarbeit (1975); ^{6b)} Dissertation (1978); ^{6c)} Arbeitsbericht (1979).

- ⁷⁾ Dissertation, Univ. Frankfurt am Main 1980.
- ⁸⁾ Univ. Frankfurt am Main: ^{8a)} Diplomarbeit (1978); ^{8b)} Dissertation (1981).
- ⁹⁾ Diplomarbeit, Univ. Frankfurt am Main 1980.
- ¹⁰⁾ F. Murad und A. Gilman in L. S. Goodman und A. Gilman (Ed.), The Pharmacological Basis of Therapeutics, V. Ed., S. 1423, McMillan, New York 1975.
- ¹¹⁾ Für die Partialsynthese von 19-Nor-Steroiden werden oder wurden Diosgenin, Sitosterin und Cholesterin als Steroid-Edukt verwendet. Die Seitenkette an C-17 kann chemisch oder mikrobiologisch abgebaut, die angulare Methylgruppe an C-10 nach H. H. Inhoffen oder durch reduktive Aromatisierung des Ringes A ausgestoßen werden, s. Lit. ¹²⁾.
- ¹²⁾ R. Wiechert, Angew. Chem. **82**, 331 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 321 (1970); und Angew. Chem. **89**, 513 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 506 (1977).
- ¹³⁾ ^{13a)} U. Eder, G. Sauer und R. Wiechert, Angew. Chem. **83**, 492 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **7**, 496 (1971). – ^{13b} bis ^{13c)} Z. G. Hajos und D. R. Parrish, J. Org. Chem. **38**, 3239, 3244 (1973); **39**, 1612, 1615 (1974).
- ¹⁴⁾ W. Müller-Haeseler, Rohstoff für die Pille aus der Retorte, Frankfurter Allgemeine Zeitung vom 13. 3. 1976, S. 15.
- ¹⁵⁾ Die erste Totalsynthese von *rac*-Östron (*rac*-**1a**) wurde Ende der vierziger Jahre publiziert ¹⁶⁾. Über die weiteren Totalsynthesen berichten zwei Monographien: Die eine ^{17a)} umfaßt die Zeit bis 1965 vollständig und bis 1968 teilweise; die andere ^{17b)} garantiert durch computerunterstützte Literatur-Recherche, daß die einschlägigen Angaben von Chemical Abstracts während der Zeit vom 1. Jan. 1968 bis zum 31. Dez. 1973 mit berücksichtigt worden sind. – Eigene Fernrecherche in maschinenlesbaren CAS-Diensten (SDC-Search Service, Orbit IV) hat für die Zeit vom 1. Jan. 1974 bis zum 31. Dez. 1980 die zusätzlichen Totalsynthesen von *rac*-**1a** (s. Lit. ¹⁸⁾) registriert.
- ¹⁶⁾ G. Anner und K. Miescher, Helv. Chim. Acta **31**, 2173 (1948).
- ¹⁷⁾ ^{17a)} A. A. Akhrem und Y. A. Titov, Total Steroid Synthesis, Plenum Press, New York 1970. – ^{17b)} R. T. Blickenstaff, A. C. Ghosh und G. C. Wolf, Total Synthesis of Steroids, Academic Press, New York 1974.
- ¹⁸⁾ ^{18a)} S. Danishefsky und P. Cain, J. Am. Chem. Soc. **97**, 5282 (1975); J. Steroid Biochem. **6**, 177 (1975). – ^{18b)} J. Das, R. Kubela, G. A. MacAlpine, Z. Stojanac und Z. Valenta, Can. J. Chem. **57**, 3308 (1979). – ^{18c)} R. L. Funk und K. P. C. Vollhardt, J. Am. Chem. Soc. **101**, 215 (1979). – ^{18d)} P. A. Grieco, T. Takigawa und W. J. Schillinger, J. Org. Chem. **45**, 2247 (1980).
- ¹⁹⁾ ^{19a)} J. W. Scott und G. Saucy, J. Org. Chem. **37**, 1652 (1972). – ^{19b)} M. Rosenberger, A. Dugan und G. Saucy, Helv. Chim. Acta **55**, 1333 (1972). – ^{19c)} N. Cohen, B. Banner, R. Borer, R. Mueller, R. Yang, M. Rosenberger und G. Saucy, J. Org. Chem. **37**, 3385 (1972).
- ²⁰⁾ ^{20a)} Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie E V, Bd. 6, S. 6611. – ^{20b)} G. M. Segal, A. N. Cherkasov und I. V. Torgov, Khim. Prir. Soedin. **3**, 304 (1967) [Chem. Abstr. **68**, 9856v (1978)]; V. V. Egorova, S. N. Ananchenko, A. V. Zakharychev und I. V. Torgov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **4**, 943 (1969) [Chem. Abstr. **71**, 50309u (1969)]; V. V. Egorova, A. V. Zakharychev, S. N. Ananchenko und I. V. Torgov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **5**, 987 (1971) [Chem. Abstr. **75**, 64079n (1971)]; T. A. Serebryakova, A. V. Zakharychev, M. A. Mal'Gina, S. N. Ananchenko und I. V. Torgov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **8**, 1916 (1973) [Chem. Abstr. **79**, 146728w (1973)]; G. A. Chernayaev, T. I. Barkova, V. V. Egorova, I. B. Sorokina, S. N. Ananchenko, G. D. Mataradze, N. A. Sokolova und V. B. Rozen, J. Steroid Biochem. **6**, 1483 (1975).
- ²¹⁾ ^{21a)} Y. Y. Lin, M. Shibabara und L. L. Smith, J. Org. Chem. **34**, 3530 (1969). – ^{21b)} A. Schubert, F. W. Kunstmann und D. Onken, Abh. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Med. **2**, 141 (1969). – ^{21c)} A. Schubert, F. W. Kunstmann, D. Onken und R. Zepter, Acta Biol. Med. Ger. **22**, 699 (1969). – ^{21d)} M. B. Reznikova, M. A. Navikova, N. V. Leonov, A. V. Platonova und S. N. Ananchenko, Biokhimiya **34**, 951 (1969) [Chem. Abstr. **72**, 9446u (1970)]. – ^{21e)} Y. Y. Lin und L. L. Smith, Biochem. Biophys. Acta **218**, 526 (1970). – ^{21f)} V. P. Radchenkov und L. D. Muraya, Byull. Vses. Nauch.-Issled. Inst. Fiziol., Biokhim. Pitan. Sel'skokhoz. Zhivotn. **7**, 68 (1973) [Chem. Abstr. **80**, 91467y (1974)].
- ²²⁾ *rac*-Östron z.B. beschreiben wir durch *rac*-**1a**. Dies ist gegenüber **1a** + Spiegelbild (Verfahrensweise bei Lit. ^{23a)}) von Vorteil. Ungleichgewichtige Enantiomerenmische von **1a** und *ent*-**1a** (Bezeichnungsweise bei Lit. ^{23b)}) kennzeichnen wir durch (**1a**/*ent*-**1a** = 1:1) pauschal, durch (**1a**/*ent*-**1a** > 1) trendmäßig oder durch z.B. (**1a**/*ent*-**1a** = 9:1) detailliert.
- ²³⁾ ^{23a)} Stereochemische Bezeichnungsweise in Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl., 4. Ergänzungswerk; Springer-Verlag, Berlin. – ^{23b)} Definite Rules for Nomenclature of Steroids, Pure Appl. Chem. **31**, 285 (1972).

- 24) G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, F. Adam, H. Baier, G. Frank und G. Dürner, in Vorbereitung; die Essenz dieser Mitteil. ist in einer Zuschrift (s. Lit.²⁵⁾) enthalten.
- 25) G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, H. Baier, F. Adam und G. Dürner, *Angew. Chem.* **92**, 1062 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 1029 (1980).
- 26) Dem Aufbauschema $A + D \rightarrow AD \rightarrow ABCD$ (s. Lit.^{27,28)}) stehen die Schemata $AB + D \rightarrow ABCD$ (s. Lit.^{18b,29,30)}) und $A + CD \rightarrow ABCD$ (s. Lit.^{13c,18a,27,31)}) nahe.
- 27) G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall und H. Smith, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5072.
- 28) P. A. Bartlett und W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7501 (1973).
- 29) J. E. Cole, W. S. Johnson, P. A. Robins und J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1962**, 244.
- 30) ^{30a)} S. N. Ananchenko, V. N. Leonov, A. V. Platonova und I. V. Torgov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **135**, 73 (1960) [*Chem. Abstr.* **55**, 11462f (1961)]. — ^{30b)} C. H. Kuo, D. Taub und N. L. Wendler, *J. Org. Chem.* **33**, 3126 (1968).
- 31) ^{31a)} D. J. Crispin und J. S. Whitehurst, *Proc. Chem. Soc., London* **1962**, 356. — ^{31b)} R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Cott und P. A. Wehrli, *J. Org. Chem.* **40**, 675 (1975). — ^{31c)} 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). — ^{31d)} M. Rosenberger, R. Borer und G. Saucy, *J. Org. Chem.* **43**, 1550 (1978). — ^{31e)} U. Eder, G. Sauer, G. Haffer, J. Ruppert, R. Wiechert, A. Fürst und W. Meier, *Helv. Chim. Acta* **59**, 999 (1976). — ^{31f)} G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef und R. Wiechert, *Angew. Chem.* **87**, 413 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 417 (1975). — ^{31g)} U. Eder, H. Gibian, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer und R. Wiechert, *Chem. Ber.* **109**, 2948 (1976).
- 32) Zur Photo-Enolisierung von o-Alkylaryl-Ketonen s. Lit.³³⁾.
- 33) ^{33a)} N. C. Yang und C. Rivas, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2213 (1961). — ^{33b)} P. G. Sammes, *Tetrahedron* **32**, 405 (1976). — ^{33c)} R. Haag, J. Wirz und P. G. Wagner, *Helv. Chim. Acta* **60**, 2595 (1977). — ^{33d)} P. J. Wagner, *Pure Appl. Chem.* **49**, 259 (1977). — ^{33e)} K. Uji-Ie, K. Kikuchim und H. Kokubun, *J. Photochem.* **10**, 145 (1979). — ^{33f)} P. K. Das, M. V. Encines, R. D. Small jr. und J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 6965 (1979). — ^{33g)} J. C. Scaiano, *Chem. Phys. Lett.* **73**, 319 (1980).
- 34) D. Lednicher, *Advances in Organic Chemistry*, Ed. E. C. Taylor, Vol. 8, S. 179; Wiley-Interscience, New York 1972.
- 35) Zur Umsetzung von **14a** mit **13b** bzw. mit **12b** s. Lit.^{36,37,67)}.
- 36) ^{36a)} R. K. Kierstead, R. P. Linstead und B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3610. — ^{36b)} R. K. Kierstead, R. P. Linstead und B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3616.
- 37) S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **12**, 66 (1979).
- 38) Im Gegensatz zu Lit.^{39a)} und in Übereinstimmung mit Lit.^{39b)} tritt neben **19c** das Konstitutionsisomere **21** auf (s. Abschnitt 5.1.2).
- 39) ^{39a)} N. P. Buu-Hoi, N. D. Yang, M. Sy, G. Lejeune und N. B. Terin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, 1594. — ^{39b)} K. E. Harding, E. J. Leopold, A. M. Hudrlik und W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2540 (1974).
- 40) Nach Lit.⁴¹⁾ entsteht das homologe Brom-2-ethyl-4-methoxybenzol mit 90proz. Ausbeute aus 3-Ethylanisol.
- 41) D. J. Nelson und E. A. Uschak, *J. Org. Chem.* **42**, 3308 (1977).
- 42) G. Quinkert, *Pure Appl. Chem.* **9**, 607 (1964); *Dechema-Monographien* **49**, 239 (1964).
- 43) ^{43a)} G. Stork, R. L. Danheiser und B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3414 (1973). — ^{43b)} R. K. Boeckman jr., *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6867 (1973).
- 44) ^{44a)} F. Nerdel und W. Brodowski, *Chem. Ber.* **101**, 1398 (1968). — ^{44b)} E. Block und R. Stevenson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 308.
- 45) Zur Reduktion von Steroiden durch Metalle in Ammoniaklösung s. Lit.⁴⁶⁾.
- 46) H. L. Dryden jr., *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Ed. J. Fried und J. A. Edwards, Vol. 1, Van Nostrand Reinhold Co., New York 1972.
- 47) R. A. B. Bannard und L. C. Leitch, *Can. J. Chem.* **34**, 1464 (1956).
- 48) ^{48a)} G. Stork und J. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6181 (1974). — ^{48b)} R. K. Boeckman jr., *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6179 (1974).
- 49) A. Ottolenghi, M. Fridkin und A. Zilkha, *Can. J. Chem.* **41**, 2977 (1963).
- 50) A. E. Vanstone und J. S. Whitehurst, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 1972; W. S. Johnson, C. D. Gutsche und D. K. Banerjee, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5464 (1951).
- 51) Zur 1,4-Addition von Lithiumdiorganokupfer-Verbindungen an α,β -ungesättigte Ketone s. Lit.⁵²⁾.
- 52) G. H. Posner, *Org. React.* **19**, 1 (1972).
- 53) Nach Lit.⁵⁴⁾ durch Umsetzen von Phenyllithium mit Tetravinylzinn (Lit.⁵⁵⁾) erhalten.

- ⁵⁴) D. Seyferth und M. A. Weiner, J. Am. Chem. Soc. **83**, 3583 (1961).
- ⁵⁵) S. D. Rosenberg, A. J. Gibbons jr. und H. E. Ramsden, J. Am. Chem. Soc. **79**, 2137 (1957).
- ⁵⁶) **22** wurde nach Lit.⁵⁷⁾ gewonnen; weitere Darstellungen von **22** s. Lit.^{6b, 58)}.
- ⁵⁷) I. J. Rinkes, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. **57**, 176 (1938).
- ⁵⁸) R. L. Funk und K. P. C. Vollhardt, Synthesis **1980**, 118.
- ⁵⁹) S. Abschnitte 5.2.4.4 und 5.2.4.5 von Lit.⁶⁰⁾.
- ⁶⁰) D. H. R. Barton und W. D. Ollis, Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 1, Ed. J. F. Stoddart, Pergamon Press, Oxford 1979.
- ⁶¹) G. Stork und P. F. Hudrlík, J. Am. Chem. Soc. **90**, 4462 (1968).
- ⁶²) ^{62a}) R. L. Funk und K. P. C. Vollhardt, J. Am. Chem. Soc. **99**, 5483 (1977). – ^{62b}) W. Oppolzer, M. Petrzilka und K. Bättig, Helv. Chim. Acta **60**, 2964 (1977). – ^{62c}) S. Djuric, T. Sarkav und P. Magnus, J. Am. Chem. Soc. **102**, 6885 (1980).
- ⁶³) Struktur des Ketons, Stärke und Sperrigkeit der Base sowie die Natur des Lösungsmittels beeinflussen, nach welcher von zwei möglichen α -Positionen die Enolisierung erfolgt; s. Lit.⁶⁴⁾.
- ⁶⁴) S. Abschnitt 5.2.4.2 von Lit.⁶⁰⁾.
- ⁶⁵) T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama, H. Matsumoto und K. Fukumoto, J. Am. Chem. Soc. **99**, 3461 (1977).
- ⁶⁶) R. L. Funk und K. P. C. Vollhardt, J. Am. Chem. Soc. **102**, 5253 (1980).
- ⁶⁷) *rac*-**12b** ist in Lit.⁶⁸⁾ durch Umsetzung von **14a** mit **13a**⁶⁹⁾ beschrieben worden. Zur Verwendung von Malonsäure-diethylester statt **14a** s. Lit.³⁶⁾.
- ⁶⁸) J. M. Stewart und G. K. Pagenkopf, J. Org. Chem. **34**, 7 (1969).
- ⁶⁹) Käufliches (*E*)-1,4-Dichlor-2-buten (**13a**) (Eastman) war zu ca. 10% durch das *Z*-Isomere verunreinigt. Da letzteres unter den angegebenen Bedingungen zu 3-Cyclopenten-1,1-dicarbon-säure-dimethylester reagiert⁷⁰⁾, wurde es durch Destillation an einer Drehbandkolonne entfernt. **13b** ist isomerenrein käuflich und liefert **12b** mit einer Ausbeute von 63 – 66%. Längerdauernder Umgang mit **13b** kann zur Ausbildung einer Allergie führen; einmal sensibilisierte Personen reagieren dann auch auf **13a**.
- ⁷⁰) K. C. Murdock und R. B. Angier, J. Org. Chem. **27**, 2395 (1962).
- ⁷¹) Zur Darstellung von *rac*-**23a** s. Lit.^{8a)}.
- ⁷²) N. M. Weinshenker und R. Stephenson, J. Org. Chem. **37**, 3741 (1972).
- ⁷³) ^{73a}) M. F. Murray, B. A. Johnson, R. L. Pederson und A. C. Ott, J. Am. Chem. Soc. **78**, 981 (1956). – ^{73b}) J. Meinwald und E. Frauenglas, J. Am. Chem. Soc. **82**, 5235 (1960). – ^{73c}) R. R. Sauer und G. P. Ahearn, J. Am. Chem. Soc. **83**, 2759 (1961). – ^{73d}) P. A. Grieco, C. S. Pogonowski, S. D. Burke, M. Nishizawa, M. Miyashita, Y. Masaki, C.-L. J. Wang und G. Majetich, J. Am. Chem. Soc. **99**, 4111 (1977).
- ⁷⁴) A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones und A. J. Lemin, J. Chem. Soc. **1953**, 2548.
- ⁷⁵) Diese Standardprozedur besteht aus der Reduktion der Essigsäure-methylester- zur Ethanol-Gruppierung, Umwandlung des primären Alkohols in das zugehörige Arylselenid, Oxidation des Selenids zum Selenoxid und Eliminierung des Selenoxids zum Olefin und wurde z.B. bei der Überführung von Santonin in Dehydrosaurea Lacton (s. Lit.⁷⁶⁾) sowie bei der Totalsynthese von ($\pm$)-Vernolepin und ($\pm$)-Vernomecin (s. Lit.⁷⁷⁾) verwendet.
- ⁷⁶) P. A. Grieco und M. Nishizawa, J. Org. Chem. **42**, 1717 (1977).
- ⁷⁷) P. A. Grieco, M. Nishizawa, T. Oguri, S. D. Burke und N. Marinovic, J. Am. Chem. Soc. **99**, 5773 (1977).
- ⁷⁸) H. O. House und B. M. Trost, J. Org. Chem. **30**, 2502 (1965).
- ⁷⁹) P. T. Lansbury, P. C. Briggs, T. R. Demnin und G. E. DuBois, J. Am. Chem. Soc. **93**, 1311 (1971).
- ⁸⁰) Zum lichtinduzierten H/D-Austausch bei *o*-Alkylaryl-Ketonen s. Lit.^{33a)}.
- ⁸¹) Wie in Lit.^{6a)} ausführlich beschrieben, wurde eine größere Zahl von Zusätzen (Phenol und viele mono- und höher-alkylierte Phenole, sonstige Phenolderivate, Ketone u.a.) ausprobiert. Als wirksam erwiesen sich solche Phenole, die in beiden *o*-Positionen, aber nicht am Sauerstoffatom substituiert waren. Für ein Verhältnis von Mesitol zu *rac*-**9a** = 4.4 erhielt man im Durchschnitt eine Ausbeute von 22%.
- ⁸²) Die Spektren der Vergleichspräparate stimmen in Lösung überein, unterscheiden sich selbstverständlich in KBr voneinander.
- ⁸³) Die Vergleichssubstanz **7b** ist zunächst flüchtig in der Patentliteratur⁸⁴⁾ erwähnt worden. Man hat sie in Anlehnung an eine detaillierte Vorschrift⁸⁵⁾ erhalten, nachdem statt der 3-Acetoxy- die 3-Methoxy-Verbindung als Edukt eingesetzt wurde (s. Abschnitt 5.8.2). **7b** ist später – neben **8b** – aus **1b** durch chemische⁸⁶⁾ oder elektrochemische⁸⁷⁾ Substitution dargestellt worden. Geht man statt von **1b** vom Acetat von **3b** aus, ist die Hydroxylgruppe auch photochemisch⁸⁸⁾ an C-9 eingeführt worden.

- 84) Sankyo Company, Ltd. (Erf. K. Tsuda, S. Nozoe und Y. Okada), US-Pat. 3129234 (14. April 1964) [Chem. Abstr. **61**, 7073 d (1964)].
- 85) K. Tsuda, S. Nozoe und Y. Okada, Chem. Pharm. Bull. **11**, 1022 (1963).
- 86) A. J. Birch und G. S. R. Subba Rao, Tetrahedron Lett. **1968**, 2917.
- 87) K. Ponsold und H. Kasch, Tetrahedron Lett. **1979**, 4463.
- 88) J. Libman und E. Berman, Tetrahedron Lett. **1977**, 2191.
- 89) E. Haupt, Dissertation, Univ. Frankfurt am Main 1979: Bei der vollständigen Zuordnung der ^{13}C -NMR-Spektren von **7b** (s. Abschnitt 5.8.2) und *rac*-**8b** (s. Abschnitt 5.4.1) waren die mehrfach deuterierten Verbindungen vom Typ *rac*-**33** (s. Abschnitt 5.7.2) nützlich.
- 90) In Lit.²⁵⁾ wurde über die Synthese von enantiomerenreinem **1a** berichtet. Der damals für **12b**, **15**, **9a** und **5** gegenüber *ent*-**12b**, *ent*-**15**, *ent*-**9a** und *ent*-**5** festgestellte Enantiomerenüberschuß betrug 80%. Inzwischen (G. Quinkert und F. Adam, unveröffentlicht) konnte ein reproduzierbarer Enantiomerenüberschuß (e. e.) von mindestens 98% erarbeitet werden.
- 91) ^{91a)} T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama und K. Fukumoto, J. Am. Chem. Soc. **98**, 3378 (1976). – ^{91b)} T. Kametani, H. Matsumoto, H. Nemoto und K. Fukumoto, Tetrahedron Lett. **1978**, 2425. – ^{91c)} T. Kametani, H. Matsumoto, H. Nemoto und K. Fukumoto, J. Am. Chem. Soc. **100**, 6218 (1978). – ^{91d)} T. Kametani, Pure Appl. Chem. **51**, 747 (1979). – ^{91e)} T. Kametani und H. Nemoto, Tetrahedron **37**, 3 (1981).
- 92) ^{92a)} W. Oppolzer, Angew. Chem. **89**, 10 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 10 (1977). – ^{92b)} W. Oppolzer, Synthesis **1978**, 793. – ^{92c)} W. Oppolzer, K. Bättig und M. Petrzilka, Helv. Chim. Acta **61**, 1945 (1978).
- 93) ^{93a)} K. P. C. Vollhardt, Ann. N.Y. Acad. Sci. **1980**, 241. – ^{93b)} R. L. Funk und K. P. C. Vollhardt, Chem. Soc. Rev. **9**, 41 (1980).
- 94) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette und P. Ma, J. Org. Chem. **45**, 1463 (1980).
- 95) B. T. Goebel und D. Seebach, Chem. Ber. **110**, 867 (1977).
- 96) J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Harms, A. B. A. Jansen und T. Walker, J. Chem. Soc. **1952**, 1094; G. Stork und M. Tomasz, J. Am. Chem. Soc. **86**, 470 (1964).
- 97) Diese Probe war nach Lit.⁶⁶⁾ gewonnen worden. Sie enthielt die Racemate *cis-rac*-**15** und *trans-rac*-**15** im Verhältnis von 1:1.4.
- 98) D. Uzi, R. Ikan und R. M. Sachs, J. Agric. Food Chem. **23**, 835 (1975); D. Pirillo und A. Co-da Coreiro, Farmaco Ed. Sci. **30**, 600 (1975).
- 99) Um eine körnige Fällung zu bekommen, wurde die Aufarbeitung von V. M. Micovic und M. L. J. Mihailovic, J. Org. Chem. **18**, 1190 (1953), leicht abgewandelt: Für *n* g Lithiumalanat gab man nacheinander *n* ml Wasser, *n* ml 15proz. wäßrige Natriumhydroxidlösung und 2*n* ml Wasser hinzu.
- 100) Im Gemisch der Racemate überwiegt dasjenige mit *trans*-Konfiguration etwa um den Faktor 10. Die genaue Zusammensetzung einer Charge ist normalerweise nicht bestimmt worden: für die gewünschte Michael-Addition wird sowieso *rac*-**15'a** benötigt.
- 101) Die erste Fraktion bei der Kugelrohrdestillation muß unter Eiskühlung aufgefangen werden, da *rac*-**15** im Ölpumpenvakuum sehr flüchtig ist.
- 102) Physikalische Daten von *rac*-**5** findet man außer bei Lit.²⁷⁾ bei Lit.¹⁰³⁾.
- 103) ^{103a)} A. J. Birch und G. S. R. Subba Rao, Aust. J. Chem. **23**, 547 (1970). – ^{103b)} G. S. Gri-nenko, E. V. Popova und V. I. Maksimov, Zh. Org. Khim. **7**, 935 (1971) [Chem. Abstr. **75**, 77122x (1971)]. – ^{103c, 103d)} D. Hainaut und R. Bucourt, Bull. Soc. Chim. Fr. **1978**, 119, 126.
- 104) Physikalische Daten von *rac*-**6** findet man außer bei Lit.^{27, 103c, d)} bei Lit.¹⁰⁵⁾.
- 105) D. N. Kirk, W. Klyne und A. Mudd, J. Chem. Soc. C **1968**, 2269; A. Schubert, F. W. Kunstmann, D. Onken und R. Zepter, Acta Biol. Med. Ger. **22**, 699 (1969); A. Schubert, F. W. Kunstmann und D. Onken, Abh. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Med. **5**, 141 (1969).
- 106) Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, EIII, Bd. 8; ^{106a)} S. 1179; ^{106b)} S. 1171.
- 107) A. L. Wilds und N. A. Nelson, J. Am. Chem. Soc. **75**, 5366 (1953).
- 108) Physikalische Daten von *rac*-**2a** findet man außer bei Lit.¹⁹⁾ bei Lit.¹⁰⁹⁾.
- 109) K. K. Koshoev, S. N. Ananchenko und I. V. Torgov, Khim. Pri. Soedin., Akad. Nauk Uz. SSR **1965**, 180 [Chem. Abstr. **63**, 13346f (1965)].
- 110) K. Mislow, M. A. W. Glass, H. B. Hopps, E. Simon und G. H. Wahl jr., J. Am. Chem. Soc. **86**, 1710 (1964).
- 111) J. B. Stothers, C. T. Tan, A. Nickon, F. Huang, R. Sridhar und R. Weglein, J. Am. Chem. Soc. **94**, 8581 (1972); N. S. Bhacca, D. D. Giannini, W. S. Jankowski und M. E. Wolff, ebenda **95**, 8421 (1973).
- 112) In Abwandlung einer Vorschrift^{113a)} und analog zu Lit.^{113b)}.

- ¹¹³⁾ ^{113a)} *W. H. W. Lunn und E. Farkas*, *Tetrahedron* **24**, 6773 (1968). – ^{113b)} *C. G. Pitt, D. H. Rector, C. E. Cook und M. C. Wani*, *J. Med. Chem.* **22**, 966 (1979).
- ¹¹⁴⁾ ^{114a)} *B. J. Magerlein und J. A. Hogg*, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 2220 (1958). – ^{114b)} *K. Tsuda, S. Nozoe und Y. Okada*, *Chem. Pharm. Bull.* **11**, 1271 (1963). – ^{114c)} *K. Tsuda, E. Okhi und S. Nozoe*, *J. Org. Chem.* **28**, 786 (1963). – ^{114d)} *N. Cohen, B. L. Banner, J. F. Blount, M. Tsai und G. Saucy*, *J. Org. Chem.* **38** 3229 (1973).
- ¹¹⁵⁾ Physikalische Daten von **6** findet man außer bei Lit. ^{30b)} bei Lit. ¹¹⁶⁾.
- ¹¹⁶⁾ ^{116a)} *T. A. Serebryakova, R. N. Chigir, A. V. Zakharychev, S. N. Ananchenko und I. V. Torgov*, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1973**, 1917 [*Chem. Abstr.* **79**, 146727v (1973)]. – ^{116b)} *K. Junghans*, *Chem. Ber.* **106**, 3465 (1973). – ^{116c)} *D. H. Smith, B. G. Buchanan, W. C. White, E. A. Feigenbaum, J. Lederberg und C. Djerassi*, *Tetrahedron* **29**, 3117 (1973). – ^{116d)} *H. Ila, V. Dabral und N. Anand*, *Indian J. Chem.* **12**, 543 (1974). – ^{116e, 116f)} *G. G. Vasiyarov und S. N. Ananchenko*, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1974**, 2654 [*Chem. Abstr.* **82**, 171279v (1975)]; **1975**, 196 [*Chem. Abstr.* **82**, 156559t (1975)]. – ^{116g)} *D. Halnaut und R. Bucourt*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 119. – ^{116h)} *G. Amiard und R. Bucourt*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 343.

[120/81]