

Totalsynthese optisch aktiver Steroide, II¹⁾

Totalsynthese von natürlichem Östradiolmethyläther

von Clemens Rufer, Eberhard Schröder und Heinz Gibian

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin-West

Eingegangen am 19. Juli 1966

Die Strukturen zweier mikrobiologischer Reduktionsprodukte **7** und **8** von 3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-14.17-dion (**1**) wurden bestimmt. 3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-17 β -ol-14-on (**7**) wurde mit guter Ausbeute in natürlichen Östradiol-3-methyläther (**6**) übergeführt. Chemische Umsetzungen mit 3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-14 α -ol-17-on (**8**) führen zu einer 9 ξ .14 α -Oxido-Verbindung **11** und zu dem 13 α -Steroid **13**.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche industriell verwertbare Steroidtotalsynthesen durchgeführt²⁾. Einige der rationellsten Synthesewege führen über die wichtige Schlüsselverbindung 3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-14.17-dion (**1**)^{3–8)}. Diese Verbindung kann in wenigen Stufen in racemischen Östradiol-3-methyläther (**6**) überführt werden.

Die Gesamtausbeute an racem. **6** — bez. auf die Secoverbindung **1** — beträgt dabei sowohl auf dem Weg **2** $\rightarrow$ **3** $\rightarrow$ **5** $\rightarrow$ **6**⁷⁾ als auch auf dem Weg **2** $\rightarrow$ **4** $\rightarrow$ **5** $\rightarrow$ **6**⁶⁾ ca. 45%. Die Ausbeute an natürlichem Östradiol-3-methyläther kann also auf diesen Wegen höchstens 23% aus-

¹⁾ I. Mitteilung: H. Kosmol, K. Kieslich, R. Vössing, H.-J. Koch, K. Petzoldt und H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. **701**, 199 (1967), voranstehend. — Vorläufige Mitteilung: H. Gibian, K. Kieslich, H.-J. Koch, H. Kosmol, C. Rufer, E. Schröder und R. Vössing, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 2321; auszugsweise vorgetragen beim 2. Internat. Congress on Hormonal Steroids, Mailand, 23.–28. Mai 1966, Excerpta Medica Nr. 111, Abstract Nr. 415, S. 234.

²⁾ L. Velluz, J. Valls und G. Nomine, Angew. Chem. **77**, 185 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 181 (1965).

³⁾ S. N. Ananchenko und I. V. Torgov, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 1553. — D. J. Crispin und J. S. Whitehurst, Proc. chem. Soc. [London] **1963**, 22.

⁴⁾ K. K. Koshoev, S. N. Ananchenko, A. V. Platonova und I. V. Torgov, [Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss.] **11**, 2058 (1963).

⁵⁾ T. Miki, K. Hiraga und T. Asako, Proc. chem. Soc. [London] **1963**, 139.

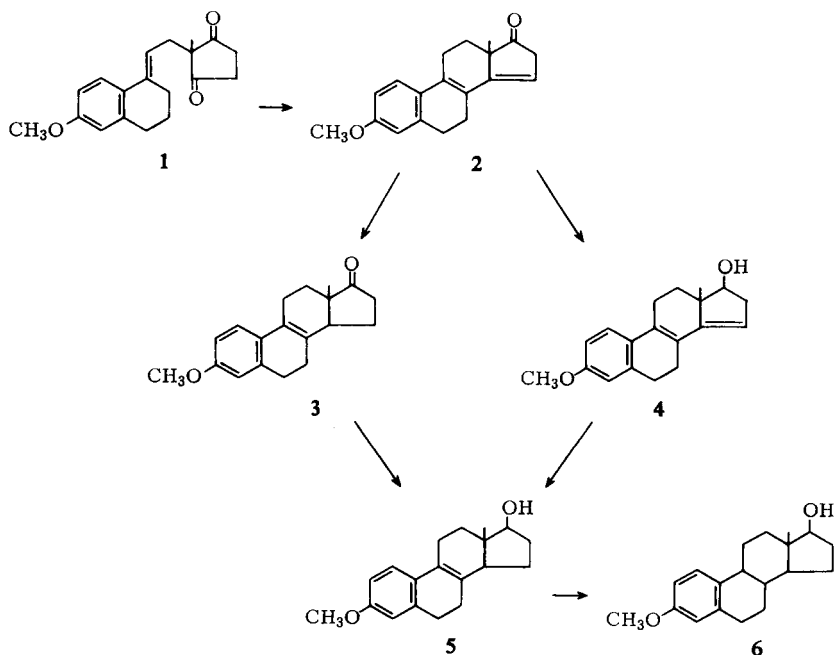
⁶⁾ T. Miki, K. Hiraga und T. Asako, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **13**, 1285 (1965).

⁷⁾ G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall und H. Smith, J. chem. Soc. [London] **1963**, 5072.

⁸⁾ T. B. Windholz, J. H. Fried und A. A. Patchatt, J. org. Chemistry **28**, 1092 (1963).

machen. Racematspaltungen gelangen bisher auf der Stufe des Pentaenols **4** durch Veresterung mit 1-Menthoxy-essigsäure^{5,6)} (Ausbeute: 16% des Einsatzes) sowie auf den Stufen **4** und **6** durch Hemisuccinatherstellung und Salzbildung mit optisch aktiven Basen; in Einzelfällen wurden 45% des Einsatzes erhalten, die Verfahren waren aber im allgemeinen schwer reproduzierbar^{9, 10)}. *Anner* und *Miescher*¹¹⁾ beschrieben eine Spaltung des racemischen, in 3-Stellung nicht verätherten Östrons als 1-Menthoxy-acetat ohne Angabe der Ausbeute.

Die Ausbeute an natürlichem Östradiol-3-methyläther — bez. auf die Secoverbindung **1** — auf den bisherigen Wegen der Synthese von Racematen und deren Spaltung liegt demnach unter 20%.

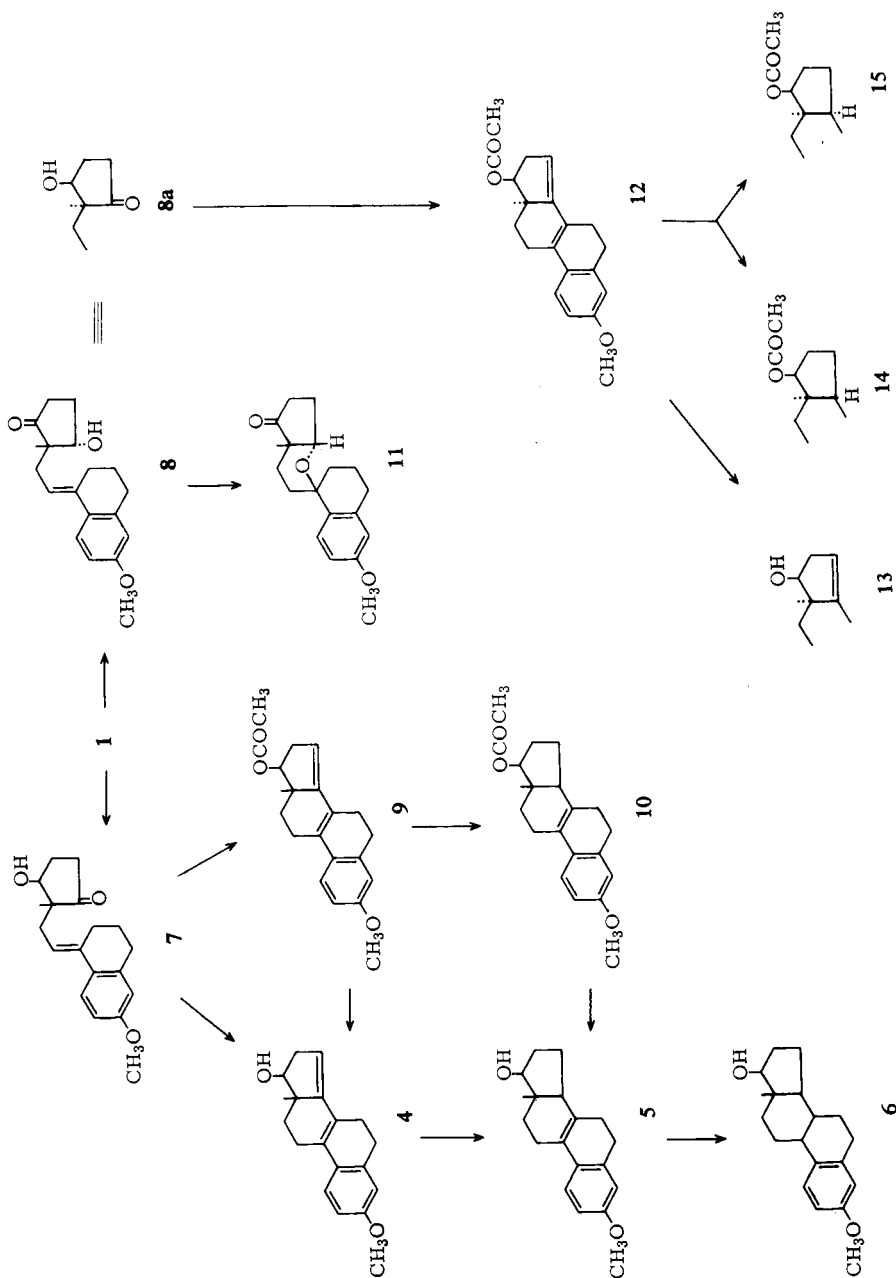


Mit dem neuen Verfahren¹⁾ der mikrobiologischen Reduktion der Verbindung **1** wird eine Racematbildung von vornherein vermieden. Man erhält optisch aktives 3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-17 β -ol-14-on (**7**) mit 75-proz. Ausbeute. Durch geeignete Schutzgruppen und Reaktionsbedingungen gelang es, **7** mit 55-proz. Ausbeute in natürlichen Östradiol-3-methyläther (**6**) zu überführen.

⁹⁾ G. C. Buzby jr., D. Hartley, G. A. Hughes und H. Smith, in Vorbereitung.

¹⁰⁾ E. Klieger, C. Rufer, R. Schmiechen und E. Schröder, unveröffentlicht.

¹¹⁾ G. Anner und K. Miescher, *Helv. chim. Acta* **31**, 2173 (1948).



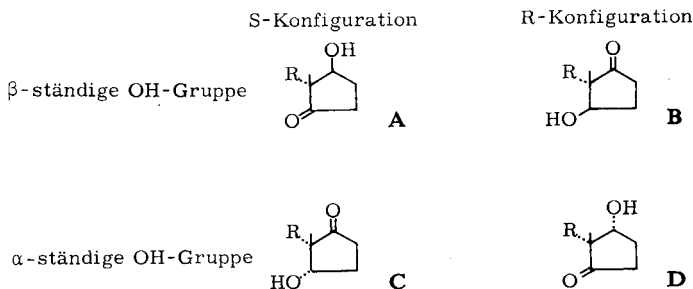
Die Gesamtausbeute an natürlichem Östradiol-3-methyläther ist daher — bez. auf die Secoverbindung **1** — auf dem neuen Wege mit 41% mindestens doppelt so hoch wie bei früheren Verfahren.

Die Struktur eines weiteren mikrobiologischen Reduktionsproduktes von **1**, des 3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-14 α -ol-17-ons (**8**), konnte ebenfalls bewiesen werden. Chemische Umsetzungen führen in die 13 α - (bzw. enantiomere) Reihe der Steroide.

Struktur der mikrobiologischen Reduktionsprodukte von **1**

Die Secoverbindung **1** läßt sich mikrobiologisch so reduzieren, daß eine der beiden Oxogruppen erhalten bleibt. Prinzipiell sind dann vier Reaktionsprodukte A—D denkbar.

Die Formeln wurden so gezeichnet, daß — wie in der Steroidchemie üblich — die anguläre Methylgruppe β -ständig ist. Daraus ergibt sich eine dem Steransystem angegliche Zählung der Kohlenstoffatome der Secoverbindung; β und α beziehen sich dann auf die relative Stellung zur 13 β -Methylgruppe. Selbstverständlich sind durch Drehung des Fünfringes um die R—C₁₃-Achse weitere Formelbilder möglich (vgl. Formel **8** und **8a**). Die Bezeichnungen S und R sind der Cahn-Ingold-Prelog'schen Nomenklatur¹²⁾ entnommen; sie beziehen sich im folgenden nur auf das asymmetrische Kohlenstoffatom, welches die Hydroxylgruppe trägt.



Welche der vier Verbindungen man erhält — und in welchem Maße — hängt von der Wahl der Stämme und Bedingungen ab. Wir haben vornehmlich die Produkte **7** und **8** untersucht.

Optisch aktive Alkohole lassen sich durch Veresterung mit *racem.* α -Phenylbuttersäure der R- bzw. S-Reihe zuordnen^{13,14)}. Diese Regeln gelten für alle Fälle, bei denen das OH-Gruppen tragende Kohlenstoffatom an Substituenten genügend unterschiedlicher Größe gebunden ist, z. B. also für 17-OH Steroide. Nach diesen Regeln werden

¹²⁾ R. S. Cahn, C. K. Ingold und V. Prelog, *Experientia* [Basel] **12**, 81 (1956).

¹³⁾ A. Horeau und H. B. Kagan, *Tetrahedron* [London] **20**, 2431 (1964).

¹⁴⁾ H. Falk und K. Schlögl, *Mh. Chem.* **96**, 276 (1965).

mit Säureanhydridüberschuß R-Alkohole bevorzugt durch R-Säure verestert, so daß im alkalischen Auszug die (rechtsdrehende) S-Säure im Überschuß vorliegt. Analog findet man bei S-Alkoholen den alkalischen Auszug linksdrehend (R-Säure). — Da die experimentellen Bedingungen für unsere Zwecke etwas abgewandelt wurden, wurde die Methode zunächst an einigen authentischen Beispielen überprüft (s. Tab. 1). Die Anwendung auf die Reduktionsprodukte **7** und **8** und auf je ein Folgeprodukt **4** und **13** ergab, daß diese Alkohole der S-Reihe angehören.

Tabelle 1. Konfiguration des Alkohols durch Bestimmung des Drehwerts des alk. Auszugs (in 5 ccm Benzol, $d = 1$)

Eingesetzte Substanz (0.25 mMol)	Gewicht	α	Konfiguration
Testosteron	71 mg	-0.192°	S
17 α -Testosteron	70	$+0.180^\circ$	R
ent. Östradiol-3-methyläther	57	$+0.254^\circ$	R
7	63	-0.222°	S
8	74	-0.205°	S
4	63	-0.217°	S
13	57	-0.067°	S

Welche der beiden übrigbleibenden Formeln A und C der Verbindung **7** und welche der Verbindung **8** zuzuordnen ist, ließ sich nur durch Überführung in bekannte Verbindungen klären. Aus den NMR-Spektren erhielten wir jedoch bereits Anhaltspunkte für die richtige Zuordnung. Die Spektren der Verbindungen **7** und **8** unterscheiden sich vor allem durch das Signal des Protons am hydroxylgruppentragenden Kohlenstoffatom (s. Tab. 2). Die Substanz **7** zeigt ein Triplett mit der Kopplungskonstanten $J = 6$ Hz bei 4.20 ppm. Es kommt durch die Kopplung eines quasi-axialen Protons mit den beiden Protonen am benachbarten Kohlenstoffatom zustande; die Kopplungskonstante ist hier nicht ganz so groß wie bei ankondensiertem Fünfring ($J = 8$ Hz)¹⁵⁾. Die Substanz **8** zeigt bei 4.22 ppm ein schlecht aufgelöstes Triplett mit der kleineren Kopplungskonstanten $J = 4$ Hz. Die Form des Signals weist auf ein quasi-äquatoriales Proton hin. Dieselben Verhältnisse finden wir — noch ausgeprägter — bei den entsprechenden Folgeprodukten **4** (bzw. **9**) und **12**. Das offenbar quasi-axiale Proton in **4** (bzw. **9**) hat ein Triplett mit der bei Steroiden üblichen Kopplungskonstanten $J = 8$ Hz, bei der Substanz **12** findet man für das Proton nur noch ein Dublett (quasi-äquatorial).

¹⁵⁾ N. S. Bhacca und D. H. Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 77 ff., Holden-Day, Inc., London 1964.

Tabelle 2. NMR-Signale der Protonen an hydroxylgruppentragenden C-Atomen

	18-CH ₃ δ [ppm]	17-CH δ [ppm]	J		18-CH ₃ δ [ppm]	17-CH δ [ppm]	J
7	1.05 s	4.20 t ^{a)}	6 Hz	12	1.02 s	5.15 d	4.5 Hz
8	1.05 s	4.22 t	4	11	0.98 s	4.20 ^{a)}	Hw 5
4	0.98 s	4.08 t	8	14	0.73 s		
9	1.00 s	5.05 t	8	15	1.00 s		

a) 14—CH.

Obwohl Dreiding-Modelle für die Verbindungen **7**, **8**, **4** (**9**) und **12** einen vollkommen ebenen Fünfring zeigen, kann nach den NMR-Befunden der Ring nicht ganz flach sein. *Brutcher*¹⁶⁾ konnte zeigen, daß der gesättigte Steroid-D-Ring mit 17 α - oder 17 β -Hydroxylgruppen Konstellationen bevorzugt, bei denen der 17 β -Substituent quasi-äquatorial und der 17 α -Substituent quasi-axial ist. Nimmt man an, daß diese Verhältnisse auch auf Fünfringe mit trigonalem Kohlenstoffatom übertragbar sind, so sollten die Verbindungen **7** und **4** (**9**) am zum C-13 benachbarten, OH-Gruppen tragenden Kohlenstoffatom ein α -H-Atom, also eine β -OH-Gruppe, die Verbindungen **8** und **12** ein β -H-Atom, also eine α -OH-Gruppe tragen. Damit konnten wir annehmen, daß der Verbindung **7** der Formeltyp **A** und der Verbindung **8** der Formeltyp **C** zukommt.

Durch die chemische Überführung der Substanz **7** in den natürlichen Östradiol-3-methyläther (**6**) mit bekannter Konfiguration an C-17 konnte bewiesen werden, daß das Hydroxylgruppen tragende Kohlenstoffatom im Fünfring der Secoverbindungen eine ähnliche Konstellation einnimmt wie bei ankondensiertem Fünfring.

Umsetzungen mit 3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-17 β -ol-14-on (**7**)

In gleicher Weise wie aus der Secoverbindung **1** das *racem.* 3-Methoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen-17-on (**2**) entsteht⁷⁾, liefert die Verbindung **7** mit methanolischer HCl in Methylenchlorid natürliches 3-Methoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen-17 β -ol (**4**) (Ausbeute 74%). **4** ist identisch mit dem linksdrehenden Antipoden, den man durch Racematspaltung aus *racem.* Pentaenol **4** erhält^{5,6,9,10)}. Die selektive und stereospezifische Hydrierung der Δ^{14} -Doppelbindung gelingt mit Pd/CaCO₃ als Katalysator wie bei der *racem.* Verbindung und führt mit 68-proz. Ausbeute zum 3-Methoxy-1.3.5(10).8-östratetraen-17 β -ol^{5,6)} (**5**). Das Rohprodukt der Hydrierung enthält nach Gaschromatographie 91% der gewünschten Substanz.

Die Birch-Reduktion unter den von *Smith*⁷⁾ für das Racemat angegebenen Bedingungen mit Lithium in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Anilin (Aufarbeitung mit Ammoniumchlorid) führt mit 72-proz. Ausbeute zu natürlichem 3-Methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -ol (Östradiol-3-methyläther) (**6**). Die Gesamtausbeute — bez. auf **7** — beträgt 37%.

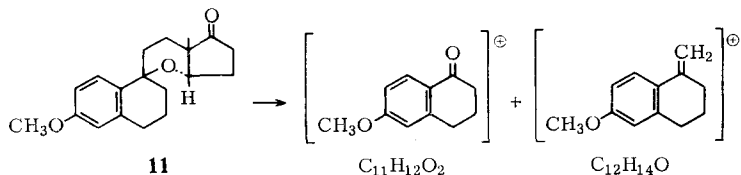
¹⁶⁾ F. V. Brutcher jr. und W. Bauer jr., J. Amer. chem. Soc. **84**, 2236 (1962).

Eine wesentlich bessere Gesamtausbeute erhält man, wenn man einen Teil der Reaktionen mit acetylierter 17 β -OH-Gruppe durchführt. Man kann dabei in einem Schritt die Verbindung **7** in Benzol cyclisieren, anschließend in Benzol mit *p*-Toluolsulfonsäure zum Pentaenolacetat **9** cyclisieren und danach in der gleichen benzolischen Lösung mit 1 Mol Wasserstoff und Pd/CaCO₃ zum Tetraenolacetat **10** hydrieren. Man erhält **10** dabei mit einer Ausbeute von 74%, bez. auf **7**. Das Rohprodukt einer Hydrierung von reinem Pentaenolacetat **9** zeigt im Gaschromatogramm einen Gehalt von 91% an **10**. Durch Verseifung von **9** zum Pentaenol **4** ist die Konstitution von **9** sichergestellt. Das Tetraenolacetat **10** läßt sich quantitativ zum Tetraenol **5** verseifen.

Unter Einschluß der Birch-Reduktion kann auf diesem Wege eine Gesamtausbeute von 55% an Östradiol-3-methyläther (**6**) — bez. auf **7** — erzielt werden.

Umsetzungen mit 3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-14 α -ol-17-on (**8** bzw. **8a**)

Der Versuch, das zweite mikrobiologische Reduktionsprodukt **8** sauer zum entsprechenden Pentaenol **13** zu cyclisieren, liefert überraschenderweise eine Substanz, deren UV-Spektrum einen aromatischen A-Ring ohne weitere konjugierte Doppelbindung zeigt. Im IR-Spektrum ist keine OH-Gruppe, aber ein Fünfringketon zu sehen, während das NMR-Spektrum ein einzelnes Proton neben einer C—O-Bindung zeigt (s. Tab. 2). Wir haben der Verbindung die Struktur **11** zugeordnet, welche durch das Massenspektrum endgültig bewiesen wird: Der Molekularpeak bei 300 zeigt, daß **11** dasselbe Molekulargewicht wie die Ausgangsverbindung (**8**) hat. Intensive Massenzahlen bei 176.08372 (C₁₁H₁₂O₂) und 174.10446 (C₁₂H₁₄O) beweisen, daß am C-9 Sauerstoff gebunden ist. Die beiden diesen Kationen zuzuordnenden Strukturen entstehen durch Brüche in dem neu gebildeten Tetrahydropyranring:



Der Spiroäther **11** entsteht formal aus **8** durch Anlagerung der OH-Gruppe an die Doppelbindung. An Dreiding-Modellen kann man zeigen, daß eine solche Anlagerung nur möglich ist, wenn die OH-Gruppe *trans* zur 13-Methylgruppe steht. Die Reaktion verläuft wesentlich schneller als die entsprechende Kondensationsreaktion der Verbindung **7** zu **4**.

Schützt man die OH-Gruppe in **8** durch einen Acetylrest, so läßt sich die Verbindung in 85-proz. Ausbeute zu 3-Methoxy-17 β -acetoxy-13 α -1.3.5(10).8.14-östrapentaen (**12**) cyclisieren. Diese Verbindung ist im IR-Spektrum und NMR-Spektrum sowie in Schmelzpunkt, Drehung und chromatographischem Verhalten von der entsprechenden Verbindung **9** verschieden. Das UV-Spektrum beweist die Pentaen-Struktur.

Die Verbindung entsteht aus der Form **8a** des mikrobiologischen Reduktionsproduktes. Sie kann auch als *ent*. 3-Methoxy-17 α -acetoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen bezeichnet werden.

Verseifung liefert das leicht zersetzliche Pentaenol **13**, wobei nicht auszuschließen ist, daß diese Instabilität durch Spuren von Alkali aus der Verseifung verursacht wird. Die Hydrierung des Pentaenolacetats **12** mit einem Mol Wasserstoff und Pd/CaCO₃ in Benzol liefert ein Gemisch zweier Hauptprodukte im Verhältnis 60% zu 29% (nach Gaschromatographie). Das UV-Spektrum zeigt in Übereinstimmung damit ca. 85% Tetraengehalt. Das NMR-Spektrum des Gemisches zeigt im gleichen Intensitätsverhältnis wie das Gaschromatogramm zwei anguläre Methylgruppen-Signale bei $\delta = 0.73$ und 1.00 ppm (s. Tab. 2).

Nach Zürcher¹⁷⁾ liegt das 18-Methylsignal von Steroiden mit *cis*-verknüpften C- und D-Ringen um 0.30 ppm höher als das von Steroiden mit *trans*-verknüpften C- und D-Ringen. Demnach ist die Struktur **14** dem Signal bei 0.73 ppm (60%), die Struktur **15** dem Signal bei 1.00 ppm (29%) zuzuordnen.

Die Hydrierung von **12** ist also nicht so stereospezifisch wie die des Pentaenols **4** bzw. seines Acetats **9**. In **4** bzw. **9** schirmen die 18-Methylgruppe und 17 β -OH- (bzw. OAc-)Gruppe beide in der gleichen Richtung ab, während in **12** die abschirmende Wirkung der 18-Methylgruppe durch die OAc-Gruppe teilweise wieder aufgehoben wird. Eine Mittelstellung nimmt die Hydrierung des (racem.) Pentaenons **2** ein, die von uns in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht wurde¹⁰⁾.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: unkorrigiert, Büchi-Schmelzpunktsapparat nach Dr. Tottoli. — *Drehungen*: Fehlergrenze $\pm 1^\circ$. Wenn nicht gesondert erwähnt: $c = 1$, CHCl₃. Lichtelektrisches Präzisionspolarimeter 0.005 Zeiss. — *Dünnschichtchromatogramme (DC)*: Kieselgel Merck H_F 254. Wenn nicht besonders erwähnt, wurden 20 γ aufgetragen, mit Cyclohexan/Essigester (1:1) entwickelt und mit einer Mischung aus 5 Tln. 2.5-proz. äthanol. Vanillin-Lösung und 20 Tln. konz. H₂SO₄ angefärbt. — *Gaschromatographie (GC)*: 1-m-Mischsäule, $1/3$ QF 1 $2/3$ NGSU 218° 1.3 atü, E-Block 220°, FID, 116°. — *UV-Spektren*: Beckman DK 1. Wenn nicht besonders erwähnt, in Methanol gemessen. — *NMR-Spektren*: Varian A 60: Wenn nicht besonders erwähnt, wurde 0.2 *m* in Deuteriochloroform mit TMS als innerem Standard gemessen. Die δ -Werte sind auf etwa 0.02 ppm genau, die I-Werte auf etwa 0.5 Hz. — Das *Massenspektrum* des Spiroäthers **11** wurde in einem hochauflösenden Massenspektrometer gemessen. Für diese Aufnahme danken wir Herrn Prof. Dr. F. Weygand (Techn. Hochschule München). — Die *Mikroanalysen* wurden in unserem analytischen Kontrollaboratorium unter Leitung von Dipl.-Ing. J. Huber durchgeführt. Herrn Dr. G. Schulz danken wir für die Aufnahme und Diskussion der Spektren und Gaschromatogramme. — Fräulein R. Horstmann hat uns bei den präparativen Arbeiten unterstützt.

¹⁷⁾ R. F. Zürcher, Helv. chim. Acta **46**, 2054 (1963).

Veresterung der optisch aktiven Alkohole mit racem. α -Phenylbuttersäureanhydrid: 0.25 mMol Stereoidalkohol, 1.5 ccm Pyridin und 0.145 ccm (0.5 mMol) racem. α -Phenylbuttersäureanhydrid wurden zusammengegeben, nach 15 Stdn. mit 5 ccm Wasser und 5 ccm Benzol geschüttelt und die organische Phase 5mal mit 5 ccm 0.2*n* Sodalösung extrahiert. Die vereinigten alkalischen Phasen wurden 3mal mit 2.5 ccm Äther gewaschen, mit 5 ccm 5*n* HCl angesäuert und 4mal mit 5 ccm Benzol extrahiert. Die benzol. Phasen wurden mit 2.5 ccm Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde im DC auf *Steroide* geprüft. War der Nachweis negativ, wurde in 5 ccm Benzol ($d = 1$) der Drehwert gemessen (s. Tab. 1).

3-Methoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen-17 β -ol (4). — a) 85.0 g (284 mMol) *3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-17 β -ol-14-on (7)* wurden in 120 ccm Methanol und 240 ccm Methylenchlorid mit 2.30 ccm konz. HCl 2½ Stdn. unter Stickstoff gekocht. Die Umsetzung war nach DC in 2½ Stdn. beendet. Dann wurde mit 240 ccm Wasser verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wäßr. Phase noch 2mal mit 85 ccm Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden je 1mal mit 50 ccm Wasser, gesätt. NaHCO₃-Lösung, Wasser und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und i. Vak. eingedampft. Umkristallisation aus 160 ccm Äthanol lieferte 58.9 g (74%). Schmp. 105–107°; $[\alpha]_D^{20} = -133^\circ$; aus Äthanol Schmp. 100–101°; $[\alpha]_D^{20} = -132^\circ$; $\epsilon_{310} = 30.600$.

C₁₉H₂₂O₂ (282.4) Ber. C 80.81 H 7.85 Gef. C 80.87 H 7.83

b) 150 mg (0.46 mMol) *3-Methoxy-17 β -acetoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen (9)* wurden in 3 ccm 1*n* methanol. KHO 3 Stdn. unter Stickstoff gerührt. Nach Ansäuern mit 0.6 ccm 5*n* HCl unter Eiskühlung und Zugabe von 2.4 ccm Wasser wurde filtriert. Umkristallisation aus 3 ccm 50-proz. Äthanol lieferte 80 mg (82%), Schmp. 101–102°; $[\alpha]_D^{20} = -135^\circ$.

3-Methoxy-1.3.5(10).8-östratetraen-17 β -ol (5). — a) 58.0 g (206 mMol) *3-Methoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen-17 β -ol (4)* wurden in 200 ccm Benzol und 200 ccm THF mit 8.2 g 5-proz. Pd/CaCO₃ hydriert. Nach Aufnahme von 1 Äquiv. Wasserstoff (in 52 Min.) kam die Hydrierung fast zum Stillstand. Es wurde filtriert und i. Vak. eingedampft. Nach GC 91-proz. Rohprodukt. Umkristallisation aus 90 ccm Äthanol lieferte 39.8 g (68%). Schmp. 123–126°; $[\alpha]_D^{20} = -7.1^\circ$; aus Äthanol Schmp. 124–126°; $[\alpha]_D^{20} = -9.3^\circ$; $\epsilon_{276} = 16.900$.

C₁₉H₂₄O₂ (284.4) Ber. C 80.25 H 8.51 Gef. C 79.68 H 8.43

b) 24.1 g (74 mMol) *3-Methoxy-17 β -acetoxy-1.3.5(10).8-östratetraen(10)* (mit 5% Pentaen-gehalt) wurden mit 455 ccm 1*n* methanol. KOH 16 Stdn. unter Stickstoff gerührt. Nach DC war die Umsetzung dann vollständig. 1 l Wasser wurde zugetropft. Nach Filtrieren und Trocknen erhielten wir 21.0 g (100%). Schmp. 124–126°; $[\alpha]_D^{20} = -14.2^\circ$. Die Substanz enthielt laut UV noch 5% Pentaen; die Drehung lag daher höher als die der analysenreinen Substanz.

3-Methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -ol (6). — Zu 240 ccm flüssigem Ammoniak und 19.8 ccm Anilin wurden 22.7 g *3-Methoxy-1.3.5(10).8-östratetraen-17 β -ol (5)* in 240 ccm THF und danach 680 mg Lithium portionsweise zugegeben. (Die Umsetzung verlief ebenso, wenn die Ausgangsverbindung 5% Pentaen enthielt.) Nach 10 Min. Rühren wurde mit 1.43 ccm Wasser + 24 ccm THF, anschließend portionsweise mit 790 mg Lithium versetzt; nach 20 Min. wurde mit 10 g Ammoniumchlorid entfärbt und der Ammoniak verdampft. 20 ccm

Wasser wurden hinzugegeben und i. Vak. fast zur Trockne eingedampft. Es wurde 3mal mit 35 ccm Methylenchlorid aufgenommen und die organischen Phasen 6mal mit 20 ccm 1*n* HCl anilinfrei gewaschen. Nach Waschen mit 2mal je 20 ccm Wasser wurde getrocknet, filtriert und i. Vak. eingedampft. Umkristallisation aus 80 ccm Äthanol lieferte 16.3 g (72%) vom Schmp. 114–116°; $[\alpha]_D^{20} = +72.0^\circ$. Die Substanz war identisch mit authent. Material.

3-Methoxy-17 β -acetoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen (9). — 60.0 g (200 mMol) *3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-17 β -ol-14-on (7)* wurden mit 60 ccm *Acetanhydrid* und 79 ccm *Pyridin* in 500 ccm Benzol in 48 Stdn. vollständig umgesetzt (DC). Es wurde mit 200 ccm Wasser, 2mal 200 ccm 2*n* HCl und je 50 ccm Wasser, gesätt. NaHCO₃-Lösung, Wasser und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und filtriert. Eine eingedampfte Probe des Acetats war ölig. Die benzol. Lösung wurde nun am Wasserabscheider mit 1.5 g *p*-Toluolsulfonsäure 15 Min. gekocht. (Nach DC vollständige Umsetzung zu 9.) Nach Ausschütteln mit 2mal je 50 ccm gesätt. NaHCO₃-Lösung und je 50 ccm Wasser und gesätt. NaCl-Lösung wurde getrocknet und filtriert. Diese benzol. Lösung konnte zur Hydrierung eingesetzt werden (s. u.). Analog wurden 5.0 g (16.5 mMol) *3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-17 β -ol-14-on (7)* umgesetzt. Die benzol. Lösung wurde nach der Cyclisierung eingedampft. Der Rückstand wurde aus 30 ccm Äthanol umkristallisiert und lieferte 3.6 g (66%). Schmp. 86–87°; $[\alpha]_D^{20} = -188^\circ$; aus Äthanol Schmp. 88–90°; $[\alpha]_D^{20} = -182^\circ$, $\epsilon_{310} = 32.100$.

C₂₁H₂₄O₃ (324.4) Ber. C 77.75 H 7.46 Gef. C 77.38 H 7.50

3-Methoxy-17 β -acetoxy-1.3.5(10).8-östratetraen (10). — Die benzol. Lösung vom 200 mMol-Ansatz zu 9 wurde mit 100 ccm THF versetzt und mit 10.0 g 5-proz. Pd/CaCO₃ hydriert. Nach Aufnahme von 0.95 Äquiv. Wasserstoff (in 280 Min.) wurde die Hydrierung sehr langsam. Es wurde filtriert und eingedampft. Umkristallisation aus 40 ccm Äthanol lieferte 48.1 g (74%). Schmp. 110–113°; $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$. Die Substanz enthielt gemäß UV noch 5% Pentaen (9); die Drehung war daher negativer als die der analysenreinen Substanz (s. u.). 1.80 g (5.50 mMol) umkristallisiertes 9 wurden in 6.2 ccm Benzol und 6.2 ccm THF mit 250 mg 5-proz. Pd/CaCO₃ hydriert. Nach Aufnahme von 1 Äquiv. Wasserstoff (150 Min.) wurde filtriert und i. Vak. eingedampft. Nach GC 91-proz. Rohprodukt; aus Äthanol Schmp. 113–114°, $[\alpha]_D^{20} = -51^\circ$, $\epsilon_{276} = 17.300$.

C₂₁H₂₆O₃ (326.4) Ber. C 77.27 H 8.03 Gef. C 77.44 H 8.09

3-Methoxy-8.14-seco-9 ξ ,14a-oxido-1.3.5(10)-östratrien-17-on (11). — 400 mg *3-Methoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9-östratetraen-14a-ol-17-on (8)* wurden in 20 ccm Methanol und 40 ccm Methylenchlorid mit 0.4 ccm konz. HCl gekocht. Nach DC war alles Ausgangsprodukt nach 30 Min. umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte analog 4 aus 7. Durch Eindampfen wurden 400 mg (100%) im DC einheitliches Produkt erhalten; aus Äthanol Schmp. 89–90°, $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$.

C₁₉H₂₄O₃ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 Gef. C 76.13 H 7.98

3-Methoxy-17 β -acetoxy-13a-1.3.5(10).8.14-östrapentaen (12). — 2.0 g 8, 20 ccm Pyridin und 12 ccm *Acetanhydrid* wurden nach 16 Stdn. in 100 ccm Wasser gegossen und 5mal mit 60 ccm Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden mit je 100 ccm 2*n* HCl, 1*n* HCl (2mal), Wasser, gesätt. NaHCO₃-Lösung, Wasser und gesätt. NaCl-Lösung

gewaschen. Nach Trocknen und Filtrieren wurde eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 50 ccm Benzol aufgenommen und am Wasserabscheider mit 120 mg *p*-Toluolsulfonsäure 10 Min. gekocht. Nach Abkühlen wurde mit 50 ccm Äther verdünnt und mit 30 ccm gesätt. NaHCO₃-Lösung, Wasser und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen i. Vak. wurde aus 17 ccm Äthanol umkristallisiert und 1.83 g (85 %) vom Schmp. 127–129° erhalten; $[\alpha]_D^{20} = +183^\circ$; aus Äthanol Schmp. 128–129°, $[\alpha]_D^{20} = +183^\circ$. $\epsilon_{310} = 32.300$.

C₂₁H₂₄O₃ (324.4) Ber. C 77.75 H 7.46 Gef. C 77.71 H 7.77

3-Methoxy-13 α -1.3.5(10).8.14-östrapentaen-17 β -ol (**13**). — 800 mg **12** wurden in 16 ccm *n* methanol. KOH gelöst und 3 Stdn. unter Stickstoff gerührt. 16 ccm Wasser wurden hinzuge tropft und der Niederschlag abgesaugt: 681 mg (99 %) vom Schmp. 35° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +199^\circ$, $\epsilon_{310} = 27.700$. DC einheitlich. Umkristallisation des Produktes führte zur Zersetzung.

3-Methoxy-17 β -acetoxy-13 α -14 β -1.3.5(10).8-östratetraen (**14**) und -13 α -1.3.5(10).8-östratetraen (**15**). — 648 mg (2.0 mMol) **12** wurden in 3.5 ccm Benzol und 3.5 ccm THF mit 155 mg 5-proz. Pd/CaCO₃ hydriert. Nach Aufnahme von 0.97 Äquiv. Wasserstoff (105 Min.) wurde die Wasserstoffaufnahme langsamer. Nach Filtrieren und Eindampfen i. Vak. wurden nach UV ($\epsilon_{276} = 14.400$) ca. 85 % Tetraen erhalten. GC und NMR ergaben, daß das Gemisch aus 60 % **14** und 29 % **15** bestand.

[120/66]