

Totalsynthese optisch aktiver Steroide, XVIII¹⁾**Sterischer Verlauf der Entschwefelung von substituierten (Phenylsulfonyl)steroiden**

Gerhard Sauer*, Klaus Junghans, Ulrich Eder, Gregor Haffer, Günter Neef, Rudolf Wiechert, Gerhard Cleve und Georg-Alexander Hoyer

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

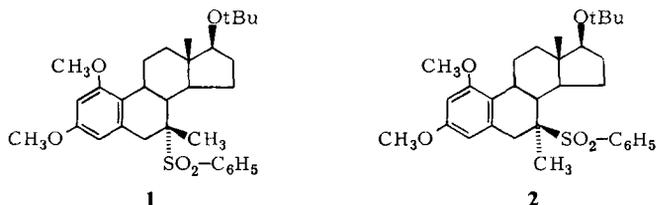
Eingegangen am 22. Juni 1981

Die Synthese der beiden isomeren 7-Methyl-7-(phenylsulfonyl)östratriene **1** und **2** und die der durch Sulfonylmethylierung erhaltenen Ausgangsmaterialien wird mitgeteilt. Die Entschwefelung erfolgt durch chemische und elektrochemische Reduktion. Die Produktzusammensetzung wird weitgehend von den Reaktionsbedingungen bestimmt.

Total Synthesis of Optically Active Steroids, XVIII¹⁾. – Steric Course of the Desulfurization of Substituted Phenylsulfonyl Steroids

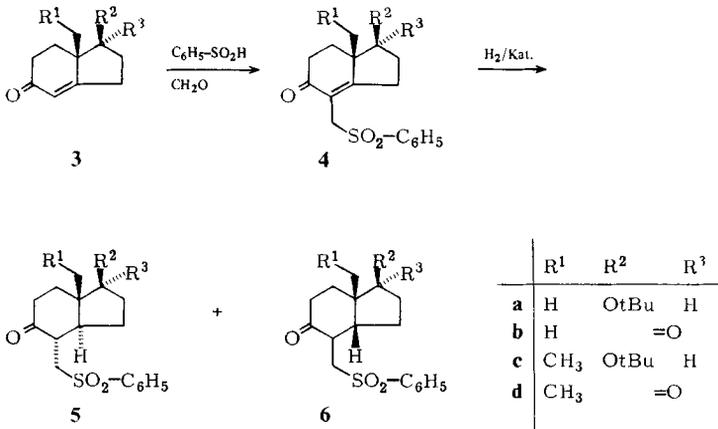
The synthesis of both isomeric 7-methyl-7-(phenylsulfonyl)estratrienes **1** and **2** and their starting materials obtained by sulfonylmethylation is reported. The desulfurization occurs by chemical and electrochemical reduction. The product mixture is mainly determined by the reaction conditions.

Das 1,3-Diacetoxy-17 α -ethinyl-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol ist ein stark wirksames Östrogen, das bisher partialsynthetisch dargestellt wurde²⁾. Eine Möglichkeit der totalsynthetischen Darstellung dieses Verbindungstyps könnte die reduktive Abspaltung der Phenylsulfonylgruppe aus einem geeigneten 7 β -Methyl-7 α -(phenylsulfonyl)- (**1**) oder 7 α -Methyl-7 β -(phenylsulfonyl)steroid (**2**) sein.



Die bekannte Entschwefelung optisch aktiver 2-Phenyl-2-(phenylthio)propionamide mit Raney-Nickel verläuft unter vollständiger Racemisierung^{3,4)}. Dagegen werden die entsprechenden Sulfone in Abhängigkeit von der Vorbehandlung des Raney-Nickels und dem für die Reaktion benutzten Solvens mehr unter Retention oder mehr unter Inversion der Konfiguration entschwefelt (Verhältnis 74:26 bis 27:73)⁵⁾. Am starren Steroid könnte die Sulfonabspaltung durchaus mit höherer Stereospezifität verlaufen.

Darstellung der 7-Methyl-7-(phenylsulfonyl)steroide



Ausgehend vom optisch aktiven Ketoether **3a**⁶⁾ wird durch Umsetzung mit Formaldehyd und Benzolsulfinsäure das kristalline Sulfon **4a** in 77proz. Ausbeute erhalten. Die Hydrierung von **4a** in Ethanol und wässriger Salzsäure liefert eine Mischung aus *trans*-verknüpftem und wenig *cis*-verknüpftem Perhydroindan **5a** bzw. **6a**. Das als Ausgangsmaterial für Steroide dienende *trans*-verknüpfte Produkt **5a** läßt sich durch Kristallisation mit 70% Ausbeute abtrennen.

Sulfonylmethylierung und Hydrierung

Auf die Darstellung der Verbindungen **4** und **5** soll näher eingegangen werden. Man setzt das Tetrahydroindanon **3** mit einem 20proz. Überschuß an Paraformaldehyd und Benzolsulfinsäure um. Als Lösungsmittel wird eine Mischung aus Eisessig⁷⁾ und einem tertiären Amin, wie Triethanolamin⁸⁾ oder Tetramethylethyldiamin, verwendet. Das Verhältnis von Essigsäure und Base ist besonders kritisch: Bei einem Überschuß an Essigsäure findet man erhebliche Mengen Doppelalkylierungsprodukte wechselnder Zusammensetzung, während zu viel Base teilweise Zersetzung des bereits gebildeten Sulfons bewirkt. Diese Zersetzung ist aber stark temperaturabhängig und kann beim Arbeiten unter 50°C praktisch vermieden werden. Die Reaktionszeit beträgt dann 1–2 Tage⁹⁾. In Tab. 1 sind die so dargestellten Verbindungen **4** und die hydrierten Sulfone **5** zusammengestellt.

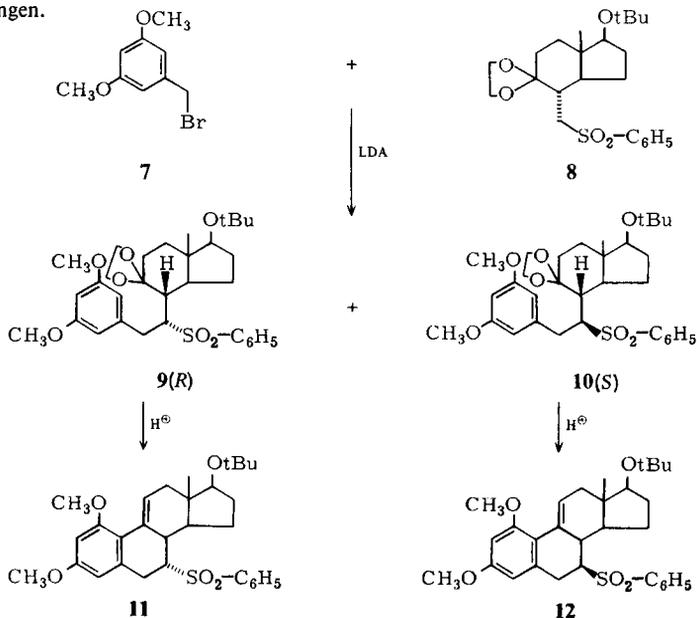
Tab. 1. Darstellung der Verbindungen **4** und **5**

	4			5		
	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	[α] _D	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	[α] _D
a	77	132–133	+57°	70	120–122	+56°
b	65	156–158	+223°	61	43–59	+100° ¹³⁾
c	76	127–128	+44°	67	138–139	+41° ¹⁴⁾
d	68	124–125	+198°	70	160–161	+82° ¹⁴⁾

Die Hydrierung wird in Ethanol, das einige Procente wässriger 1 N HCl enthält, oder in Essigsäure mit Palladium auf Kohle als Katalysator durchgeführt und liefert das Perhydroindanderivat

5 mit $8\beta\text{H}$, $14\alpha\text{H}$ -Konfiguration*). Das $17\alpha\text{-H}$ erscheint bei den beiden 17β -*tert*-Butylethern **5a** und **5c** im NMR-Spektrum bei $\delta = 3.42$ bzw. 3.48 jeweils als Triplet mit einer Aufspaltung von 8 Hz . Dieses Erscheinungsbild ist typisch für eine *trans*-Verknüpfung ($14\alpha\text{-H}$) des 5- und 6-Rings¹⁵⁾. Bei *cis*-Anordnung der beiden Ringe ist die Aufspaltung des $17\alpha\text{-H}$ kleiner und sieht anders aus (t mit $J = 5\text{ Hz}$ oder dd mit $J = 6$ und 4 Hz ¹⁶⁾). Das 8-H ist bei allen Perhydroindanen **5a** – **d** deutlich als breites Multipllett mit einer Halbwertsbreite von 20 Hz zu erkennen. Unter Berücksichtigung, daß die Kopplungen mit den beiden 7-H nur 6 und 3 bzw. 5 und 4 Hz betragen, muß die Kopplung zum $14\alpha\text{-H}$ groß, d. h. *trans*-diaxial sein. 8-H muß also β -konfiguriert sein.

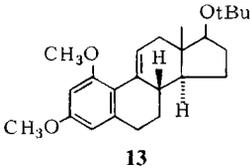
Durch saure Spaltung des *tert*-Butylethers und Oxidation mit Chromsäure lassen sich **5a** in **5b** und **5c** in **5d** überführen. Die Produkte der Hydrierung von **4b** und **4d** sind identisch mit diesen Verbindungen.



In Anwesenheit von Orthoameisensäure-triethylester und Schwefelsäure läßt sich das hydrierte Sulfon **5a** mit Ethylenglycol in 75proz. Ausbeute in das Acetal **8** überführen, das nach Deprotonierung mit Lithium-diisopropylamid mit dem Benzylbromid **7** eine Mischung der Secoverbindungen **9** und **10** ergibt. Die $7S$ -Verbindung **10** läßt sich in reiner Form durch Kristallisation in einer Ausbeute von 32% abtrennen. Aus der Mutterlauge wird die Verbindung **9** chromatographisch in einer Ausbeute von 33% isoliert und in Aceton mit Schwefelsäure bei -20°C cyclisiert, wobei **11** in 33% Ausbeute entsteht. Als Nebenreaktion findet Eliminierung der Phenylsulfonylgruppe zum Equileninderivat und Spaltung des *tert*-Butylethers und des Ketals statt, wobei immer noch Ausgangsmaterial vorhanden ist. Dagegen kann kristallines **10** in Toluol mit einer Mischung aus Trifluoressigsäureanhydrid und Trifluoressigsäure ($3:1$) in 81% Ausbeute zu **12** cyclisiert werden. Unter diesen Bedingungen ist **9** stabil. Eine reine Secoverbindung liefert bei der Cyclisierung immer ein einziges Östratetraen.

*) Alle Positionen werden in Steroid-Zählung angegeben, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Daten der Steroide und denen der Vorprodukte zu gewährleisten.

Beim Ketal **8** läßt sich die $8\beta\text{H}, 14\alpha\text{H}$ -Konfiguration direkt an Hand des NMR-Spektrums beweisen ($8\beta\text{-H}$: breites Multipllett mit $W_{1/2} = 20$ Hz, $17\alpha\text{-H}$: Triplet mit $J = 8$ Hz), bei den Seco-Verbindungen **9** und **10** muß dann die gleiche Konfiguration vorliegen. Die chemische Verschiebung des 11-H ist in beiden isomeren Cyclisierungsprodukten **11** und **12** deutlich unterschiedlich (**11**: $\delta = 6.92$; **12**: $\delta = 5.90$; $\Delta\delta = 1.02$). Beim Vergleich mit der entsprechenden Signallage der authentischen Referenzverbindung **13**¹⁶ fällt auf, daß **11** eine normale Lage für das 11-H zeigt, während die von **12** anomal ist. Die Signallage des 11-H von **13** bei relativ tiefem Feld erklärt sich dadurch, daß sich das 11-H in der Ebene des aromatischen A-Rings befindet und in starker sterischer Wechselwirkung mit der 1-Methoxygruppe steht. Jede Verzerrung des Steroidgerüsts, die das 11-H aus der Ebene des aromatischen Rings herausdreht, muß zu einer diamagnetischen Verschiebung des 11-H führen. Nach Dreiding-Modellen ist nur die 7α -Phenylsulfonylgruppe mit einem unverzerrten Ringsystem vereinbar. Die 7β -Phenylsulfonylgruppe dagegen kommt räumlich dem $15\alpha\text{-H}$ sehr nahe und muß eine Verzerrung des B-Rings in Richtung auf eine Wannenform verursachen. Nach diesen Argumenten besitzt **11** eine 7α -Phenylsulfonylgruppe und damit der Vorläufer **9** die $7R$ -Konfiguration, während **12** eine 7β -Phenylsulfonylgruppe aufweist und **10** in der $7S$ -Konfiguration vorliegt. Die Wannenform für den B-Ring von **12** folgt auch aus dem Aufspaltungsmuster des $7\alpha\text{-H}$. Die Kopplungen $J_{7\alpha,6\alpha} = 6$ Hz, $J_{7\alpha,6\beta} = 2$ Hz und $J_{7\alpha,8\beta} = 2$ Hz sind nach Dreiding-Modellen und unter Anwendung der Karplus-Beziehung nur mit dieser Wannenform vereinbar.



$\delta_{11\text{-H}} = 6.79$ m (**12**);
 $\delta_{18\text{-H}} = 0.80$ s; in CDCl_3
 $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 220$ (25900), 264 (16600),
 292 sh (4150), 304 nm (3310);
 in Methanol

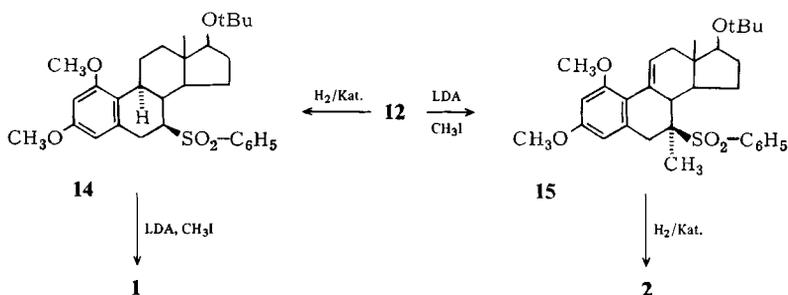
Dadurch steht die 7β -Phenylsulfonylgruppe jetzt quasiauxial. Sie kann die 13β -Methylgruppe beeinflussen und wegen ihrer Anisotropieeffekte paramagnetisch verschieben. Eine axial nach unten stehende 7α -Phenylsulfonylgruppe sollte dagegen keinen oder eher einen diamagnetischen Effekt auf die drei 18-H ausüben. Dieser Trend ist bei dem Isomerenpaar (**11**: $\delta_{18\text{-H}} = 0.73$; **12**: $\delta_{18\text{-H}} = 0.91$) im Vergleich zu **13** in der erwarteten Richtung festzustellen.

Das UV-Spektrum des unverzerrten **11** entspricht dem der Referenzverbindung **13**. Die Wellenlängenverschiebungen der Maxima sind minimal. Bei **12** dagegen liegen alle Maxima deutlich kürzerwellig, was wieder auf eine Verzerrung des chromophoren Systems hinweist.

Das Östratetraen **12** ist das einzige Zwischenprodukt für die weitere Synthese, da **11** wegen der sterischen Behinderung der Unterseite des Moleküls durch den α -ständigen Phenylsulfonylrest eine Hydrierung zum BC-cis -verknüpften, unnatürlichen Ringsystem erleidet. Wegen der Empfindlichkeit der Phenylsulfonylgruppe kommt auch eine Reduktion der Doppelbindung mit Lithium in Ammoniak nicht in Frage.

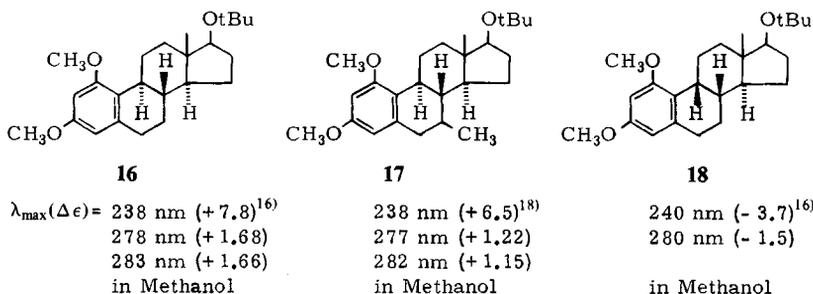
Allerdings läßt sich **11** durch Einwirkung starker Basen nahezu quantitativ in **12** überführen. Für diese Reaktion sei auf die folgende Publikation verwiesen¹⁷.

Die 7β -Phenylsulfonylverbindung **12** wird mit Lithium-diisopropylamid und Methyljodid in 75proz. Ausbeute zu **15** methyliert, das nach Hydrierung in Ethanol mit Palladium auf Kohle die 7α -Methyl- 7β -(phenylsulfonyl)verbindung **2** in 83proz. Ausbeute liefert. Dagegen wird das Isomere **1** gebildet, wenn man **12** erst in Benzol/Ethanol katalytisch zu **14** hydriert (Ausbeute 79%) und dann mit Lithium-diisopropylamid und Methyljodid methyliert (Ausbeute 89%).



Die katalytische Hydrierung von **12** führt zum 9,11-Dihydroderivat **14**, wie das Verschwinden des olefinischen 11-H im NMR-Spektrum beweist. Für die Zuordnung der Konfiguration an dem neu entstandenen Asymmetriezentrum C-9 mittels CD stehen die authentischen Referenzverbindungen **16** – **18** zur Verfügung. Das CD-Spektrum von **14** stimmt jedoch weder mit denen von **16** und **17** (9 α H-Reihe) noch mit dem von **18** (9 β H-Reihe) überein. Man kann dies darauf zurückführen, daß bei **14** die Konformation des B-Rings verändert ist, was sich aus dem NMR-Spektrum ergibt (s. u.). Diese Verzerrung des B-Rings bei Vorliegen einer 7 β -Phenylsulfonylgruppe ist nach Dreiding-Modellen eher mit einer 9 α H- als mit einer 9 β H-Konfiguration zu vereinbaren.

Die sichere Zuordnung zur 9 α H-Reihe ergibt sich für **14** aus der Abspaltung der Phenylsulfonylgruppe durch Hydrogenolyse. Die hierbei entstandene Verbindung ist in ihren Spektren mit der Referenzverbindung **16** mit bekannter Konfiguration an C-8, C-9 und C-14 identisch.



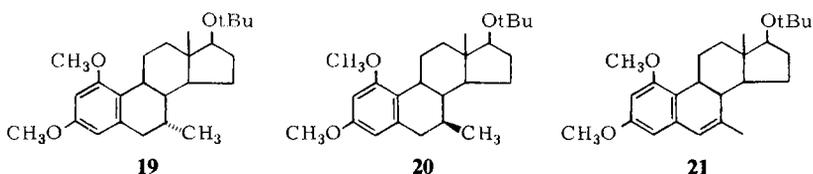
Das NMR-Spektrum von **14** ist auffallend ähnlich dem von **12**, vor allem in den Aufspaltungen bzw. Halbwertsbreiten der Protonen 6 α -, 6 β - und 7 α -H, so daß auch bei **14** der B-Ring eine Wannenform einnimmt.

Beide Methylderivate **1** und **2** gehören nach ihren CD-Spektren im Vergleich mit denen der Referenzverbindungen **16** – **18** der Normalreihe (8 β H,9 α H,14 α H) an. Die Methylierung erfolgte jeweils am C-7, wie im NMR-Spektrum am Erscheinen eines Singulets für die neu eingeführte Methylgruppe und eines reinen AB-Systems für die beiden 6-H zu erkennen ist. Bei **2** erscheinen die Phenylprotonen der Phenylsulfonylgruppe bei tieferem Feld als bei **1**, **11**, **12** und **14**. Dies zeigt, daß die Phenylsulfonylgruppe bei **2** im Entschirmungsbereich, d. h. in der Ebene des Steroids, angeordnet sein muß. Damit in Einklang ist nur eine äquatoriale 7 β -Phenylsulfonylgruppe, während **1** und **11** axiale 7 α - sowie **12** und **14** quasiauxiale 7 β -Substituenten besitzen. Es liegt demnach sowohl bei **1** als auch bei **2** der B-Ring als normaler Halbsessel vor. Ein Umklappen in die Wannenform bringt **2** wegen der zusätzlichen 7 α -Methylgruppe keinen energetischen Gewinn. Bei **1** besteht eine starke sterische Wechselwirkung der 7 β -Methylgruppe mit dem 15 α -H, was zu einer kräftigen paramagnetischen Verschiebung dieser Gruppe im NMR-Spektrum führen muß, während die 7 α -Methylgruppe in **2** diesen Effekt nicht zeigen sollte. Außerdem ist zu erwarten,

daß bei **2** die 7 β -Phenylsulfonylgruppe die 13 β -Methylgruppe beeinflussen und paramagnetisch verschieben kann. Diese Effekte sind bei dem Isomerenpaar **1** ($\delta 7\beta\text{-CH}_3 = 1.53$; $\delta 18\text{-H} = 0.82$) und **2** ($\delta 7\alpha\text{-CH}_3 = 1.27$; $\delta 18\text{-H} = 0.98$) in der erwarteten Richtung festzustellen. Dadurch werden die angenommenen Konfigurationen weiter bestätigt.

15 besitzt die 7 β -Phenylsulfonyl-7 α -methyl-Konfiguration, da sie der Vorläufer von **2** ist. Auf die äquatoriale 7 β -Phenylsulfonylgruppe und einen normalen B-Ring-Halbsessel weist wieder die tiefe Lage der Phenylprotonen im NMR-Spektrum hin. Durch diese Konformation wird auch die weitgehend normale Lage des olefinischen 11-H bei $\delta = 6.48$ verständlich (s. o.).

Entschwefelung der 7-Methyl-7-(phenylsulfonyl)steroidoide **1** und **2**



Die reduktive Entschwefelung der Verbindungen **1** und **2** kann zu 7 α -Methylöstratrien **19**¹⁹⁾, zu 7 β -Methylöstratrien **20**¹⁸⁾ oder zu Mischungen von **19** und **20** führen. Die eingangs erwähnte Entschwefelung mit Raney-Nickel⁵⁾ ist offenbar auf reaktive Sulfonylverbindungen beschränkt und versagt bei den Verbindungen **1** und **2**. Sie werden aber von Aluminiumhydriden, Alkalimetallen und durch kathodische Reduktion entschwefelt.

1) Reduktion mit Aluminiumhydriden

Die Reduktion von **1** und **2** mit Lithiumaluminiumhydrid²⁰⁾ erfordert selbst in Hexamethylphosphorsäuretriamid ein mehrstündiges Erwärmen auf 50°C, wobei die Zugabe von Triphenylphosphan die Reaktion beschleunigt. Eine geringe Menge noch vorhandener Thioverbindung wird durch Raney-Nickel entschwefelt. Die Stereospezifität dieser Reaktion ist nicht hoch (Tab. 2) und die Bedingungen lassen kaum Variationen und Verbesserungen zu. Bei Verwendung von DIBAH²¹⁾ und Raney-Nickel wird ein Rohprodukt erhalten, das nur geringe Anteile an **19** und **20** enthält. Die zahlreichen Nebenprodukte wurden nicht ermittelt.

Tab. 2. Reduktion mit Aluminiumhydriden

Reduktionsmittel	Ausgangsmaterial 1			Ausgangsmaterial 2		
	Ausbeute	19 + 20	19 : 20	Ausbeute	19 + 20	19 : 20
LiAlH ₄ /Ni	76 %	89 %	0.43	59 %	94 %	1.18
DIBAH/Ni				59 %	21 %	1.49

2) Reduktion mit Alkalimetallen

Das Alkalimetall dient in zwei unterschiedlichen Reaktionstypen als Reduktionsmittel: gelöst in Ammoniak oder einem Amin und als Legierung mit Quecksilber oder Blei in verschiedenen Lösungsmitteln.

Die Reduktion von **1** mit Lithium in Diethylamin²²⁾ oder in Ammoniak liefert in quantitativen Ausbeuten ein Gemisch der 7-Methyl-Verbindungen mit **19** als Hauptprodukt (Verhältnis **19**:**20** von 2.53 bzw. 2.57). Unter diesen Bedingungen werden aus **2** nur Zersetzungsprodukte erhalten.

Genauer untersucht ist die Reduktion mit Alkali amalgamen²³⁾: Das verwendete Metall (Lithium, Natrium und Kalium) und dessen Konzentration im Amalgam hat kaum Einfluß auf Ausbeute und Produktzusammensetzung. In polaren, aprotischen Lösungsmitteln (Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid) tritt neben der Reduktion bis zu einer Ausbeute von 47% Eliminierung von Benzolsulfinsäure zu **21** ein. Auch in unpolaren Solventien (Tetrahydrofuran, Toluol unter Zusatz von 10% Ethanol) findet in erheblichem Maße Eliminierung statt.

Das geeignetste Lösungsmittel für die Reduktion ist ein Alkohol. Die meisten Versuche wurden in Ethanol durchgeführt, doch liefern andere Alkohole (Methanol, Isopropylalkohol, *tert*-Butylalkohol), etwa die gleiche Produktzusammensetzung. Auch die Zugabe von Dinatriumhydrogenphosphat²⁴⁾ ändert diese nicht. Dagegen ist das Verhältnis von **19**:**20** deutlich von der Reaktionstemperatur abhängig, bei niedriger Temperatur wird mehr **19** gebildet. In Tab. 3 sind auch die bei Verwendung von **2** als Ausgangsmaterial erzielten Ergebnisse angegeben; das Verhältnis **19**:**20** ist nahezu unabhängig von der Konfiguration an C-7 des Startmaterials. Das bei der Entschwefelung entstehende **20** bildet sich wahrscheinlich nicht durch Eliminierung und nachträgliche

Tab. 3. Reduktion mit Alkali amalgam

Metall	Temp. [°C]	Zeit [h]	Solvens	Ausgangsmaterial 1			Ausgangsmaterial 2		
				Ausb. [%]	19 + 20 [%]	19 : 20	Ausb. [%]	19 + 20 [%]	19 : 20
Li	72	2	EtOH	91	82	1.90			
Na	72	2	EtOH	93	80	1.70			
K	72	2	EtOH	quant.	90	1.78			
Na	70	2	HMPA	quant.	44 ^{a)}	0.82			
Na	70	2	DMSO	quant.	44 ^{b)}	1.16			
Na	65	2	THF mit 10% EtOH	quant.	60 ^{c)}	1.75			
Na	70	2	Toluol mit 10% EtOH	quant.	38 ^{d)}	2.07			
K	72	2	EtOH mit 30% Toluol	quant.	69	2.04	quant.	74	2.07
K	20	16	EtOH mit 30% Toluol	quant.	75	2.90	quant.	79	3.02
K	0	16	EtOH mit 30% Toluol	quant.	80	4.07	quant.	86	3.75
Na/ Na ₂ HPO ₄	50	1.5	MeOH mit 30% Benzol	91	78	2.89	77	73	2.68
Na/Pb ²⁵⁾	72	5	EtOH	quant.	69	0.94			

EtOH: Ethanol; HMPA: Hexamethylphosphorsäuretriamid; DMSO: Dimethylsulfoxid; THF: Tetrahydrofuran; MeOH: Methanol.

^{a)} 44% **21** als Nebenprodukt. – ^{b)} 47% **21** als Nebenprodukt. – ^{c)} 11% **21** als Nebenprodukt. –

^{d)} 9% **21** als Nebenprodukt.

Absättigung der Doppelbindung, denn das Eliminierungsprodukt **21** wird durch Kaliumamalgam unter den Reaktionsbedingungen nicht reduziert und liefert bei Reduktion mit Lithium in Ammoniak nur 0.9% **19** neben 80% **20**.

3) Kathodische Reduktion

Über den stereochemischen Verlauf der elektrochemischen, reduktiven Spaltung von Alkylarylsulfonen²⁶⁾ ist bisher nichts bekannt. Die systematische Variation einiger elektrochemischer Versuchsparameter zeigt eine überraschend starke Abhängigkeit der Stereoselektivität der Reaktion von den Reaktionsbedingungen.

Tab. 4. Elektrochemische Reduktion

Kathode	Leitsalz	Zelle	Lösungs- mittel	Ausgangsmaterial 1			Ausgangsmaterial 2		
				Ausb. [%]	19 + 20 [%]	19: 20	Ausb. [%]	19 + 20 [%]	19: 20
Hg	Me ₄ NBr	geteilt	MeOH	82	83	2.8			
Hg	Me ₄ NBr	ungeteilt	MeOH	97	89	7.4			
Hg	LiClO ₄	geteilt	MeOH	74	70	3.2			
Hg	LiClO ₄	ungeteilt	MeOH	93	75	9.2	95	64	3.3
Hg	Bu ₄ NBr	ungeteilt	MeOH	96	72	6.1			
Hg	Mg(ClO ₄) ₂	ungeteilt	MeOH	95	15	9.7			
Pb	LiClO ₄	ungeteilt	MeOH	93	73	6.1			
VC	LiClO ₄	ungeteilt	MeOH	79	91	2.3			
C	LiClO ₄	ungeteilt	MeOH	97	94	0.9	99	70	0.8
Hg	Me ₄ NBr	geteilt	DMF				90	81	1.3
C	Me ₄ NBr	geteilt	DMF				34	87	1.1
Pt	Me ₄ NBr	geteilt	DMF	48	28	0.9	45	35	0.4
Hg	Me ₄ NBr	geteilt	DMF	50	71	0.3			
Pt	Me ₄ NBr	geteilt	CH ₃ CN				75	66	1.7
Pt	Me ₄ NBr	geteilt	HMPA				52	60	0.7

VC: Vitreous Carbon (Sigradur K, Fa. Sigri Elektrographit, D-8901 Meitingen); C: Graphit (EK 47, Fa. Ringsdorf-Werke, D-532 Bad Godesberg-Mehlem); Me₄NBr: Tetramethylammoniumbromid; Bu₄NBr: Tetra-*n*-butylammoniumbromid; MeOH: Methanol; DMF: Dimethylformamid; HMPA: Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Die elektrolytische Spaltung von Alkylarylsulfonen wird allgemein an Quecksilberkathoden mit Tetraalkylammoniumsalzen in einer geteilten Zelle durchgeführt²⁷⁾. Unter diesen Bedingungen liefert **1** in methanolischer Lösung ein Gemisch von **19** und **20** im Verhältnis 2.8:1, also vergleichbar mit den Ergebnissen der chemischen Reduktion. Bei der Elektrolyse in einer ungeteilten Zelle unter sonst identischen Bedingungen beträgt das Verhältnis dagegen 7.4. Eine noch größere Selektivität (9.2) wird bei der Verwendung von Lithiumperchlorat beobachtet. Die anodische Oxidation der Substanz wird bei dieser Zellenanordnung durch Zusatz von Hydrazinhydrat zur Elektrolytlösung verhindert.

Die Selektivität der Reduktion von **1** ist abhängig von der Größe des verwendeten Leitsalzkatons bzw. seiner Stärke als Lewis-Säure. Lithiumsalze sind günstiger als Tetraalkylammoniumsalze. Das Verhältnis **19**:**20** ist mit Magnesiumperchlorat am höch-

sten, jedoch ist hier der Umsatz wegen der hauptsächlich ablaufenden Wasserstoffentwicklung nur gering.

Der Wechsel von einem protischen zu einem aprotischen, polaren Lösungsmittel bewirkt eine Zunahme von **20**, unabhängig vom Elektrodenmaterial. Von den untersuchten Lösungsmitteln ist DMF besonders günstig für die Bildung von **20**.

Einen besonders starken Einfluß auf das Verhältnis **19**:**20** übt die Wahl des Kathodenmaterials aus. Bemerkenswert ist, daß dieses Verhältnis dabei etwa analog der Wasserstoffüberspannung (in wäßrigem Medium) verläuft. Während die Reduktion von **1** an Quecksilber zu fast 90% **19** liefert, entsteht an Graphit bevorzugt **20**. An Platin ist in Methanol nur eine verschwindend geringe Umsetzung festzustellen, in DMF ist eine Reaktion jedoch möglich und bestätigt den Trend. Die diskutierten Ergebnisse wurden mit dem α -Sulfon **1** erhalten, doch liefert die elektrolytische Reduktion des β -Sulfons **2** fast identische Resultate. Die Tatsache, daß die Diastereomeren **1** und **2** jeweils dasselbe Produktverhältnis **19**:**20** ergeben, macht einen Reaktionsverlauf über eine gemeinsame Zwischenstufe wahrscheinlich.

Die beobachteten Ergebnisse zeigen, daß die Stereoselektivität der Reduktion in einem hohen Maß durch elektrochemische Parameter beeinflussbar ist. Bedingungen, die eine gute Protonenverfügbarkeit bewirken (protisches Lösungsmittel, Leitsalz mit Lewis-Säure-Charakter, ungeteilte Zelle, d. h. pH-Konstanz), ergeben im Zusammenwirken mit Elektroden hoher Wasserstoffüberspannung eine hohe Selektivität für die Entstehung von **19**. Umgekehrt wird **20** bevorzugt durch Elektrolyse in aprotischen Lösungsmitteln mit Tetraalkylammoniumsalzen in einer geteilten Zelle an Kathoden geringer Wasserstoffüberspannung wie Platin oder Graphit gebildet. Die Ausbeuten sind jedoch infolge der Elektrolytwanderung durch die Membran (Elektrosmose) jeweils geringer als bei der Elektrolyse in einer ungeteilten Zelle.

Wir danken Herrn Dr. *D. Rosenberg* für Aufnahme und Interpretation der Spektren, dem Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle für die Durchführung der Elementaranalysen. Unser besonderer Dank gilt Frau *Ch. Fraszczak* und Herrn *B. Schröter* für ihre sehr geschickte präparative Mitarbeit, außerdem Herrn Dr. *J. Ruppert* für die Herstellung von Ausgangsmaterial.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztisch der Fa. Reichert. – IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 621, in KBr. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian HA 100 und Bruker HX 90, in CDCl_3 mit TMS als internem Standard. – UV-Spektren: Cary 17, in Methanol. – CD-Spektren: Jouan Dichrographie II. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter Mod. 141, in Chloroform, $c = 1\%$. – Chromatographiert wurde an der 50- bis 100fachen Menge Kieselgel (Merck, Korngröße 0.2–0.5 mm) nach der Gradienten-Methode. – Das verwendete Benzin siedete im Bereich 50–70°C.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Sulfone 4

Man löst 50.0 mmol optisch aktives, bicyclisches Enon **3**, 8.53 g Benzolsulfinsäure (60.0 mmol) und 1.80 g Paraformaldehyd (60.0 mmol) in 40 ml einer Mischung aus Base und Essigsäure. Im verschlossenen Kolben wird unter Inertgas 60 h bei 35 bis 50°C gerührt. Meistens fällt gegen Ende der Reaktionszeit das Produkt kristallin aus.

Man kann nun entweder in Chloroform aufnehmen und mit 1 N NaOH und 1 N HCl ausschüteln oder den rohen Kristallbrei nach Verdünnen mit etwas *n*-Propanol in Wasser einführen und die Kristalle abfiltrieren. Anschließend wird aus dem in Tab. 5 angegebenen Lösungsmittel kristallisiert.

Tab. 5. Darstellung der Sulfone 4

	4a	4b	4c	4d
Essigsäure (ml)	16	10	16	10
Tetramethylethyldiamin (ml)	24	–	24	2
Triethanolamin (ml)	–	30	–	28
Reaktionstemp. (°C)	35	50	35	50
Ausb. (%)	77	65	76	68
Solvens zur Kristallisation	Ether	CCl ₄	Ether	CCl ₄

(1*S*, 7*aS*)-1-*tert*-Butoxy-1,2,3,6,7,7*a*-hexahydro-7*a*-methyl-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-5*H*-inden-5-*on* (**4a**): IR: 1670 (C=O), 1640 (C=C), 1585 (ar C=C), 1318, 1305, 1135 (SO₂), 1095, 1085, 1025 (C–O), 745, 685 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: δ = 1.11 (s; 3H, 18*¹-H), 1.18 (s; 9H, tBu), 3.58 (dd, *J* = 7 und 9.5 Hz; 1H, 17α-H), 4.03 und 4.20 (jeweils d, AB-System mit *J* = 14 Hz; 2H, 2 × 7-H), 7.40–7.64 (m; 3H, 3 × arH), 7.84 (m, *W*_{1/2} = 12 Hz; 2H, arH). – UV: λ_{max} (ε) = 218 (11800), 249 (12000), 264 sh (7040), 271 nm sh (3410).

C₂₁H₂₈O₄S (376.5) Ber. C 66.99 H 7.50 S 8.52 Gef. C 66.78 H 7.68 S 8.51

(7*aS*)-2,3,7,7*a*-Tetrahydro-7*a*-methyl-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-1*H*-inden-1,5(6*H*)-dion (**4b**): IR: 1748 (17-C=O), 1668 (9-C=O), 1650 (C=C), 1585 (ar C=C), 1305, 1300, 1135 (SO₂), 750, 685 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: δ = 1.34 (s; 3H, 18-H), 4.12 und 4.34 (jeweils d, AB-System mit *J* = 14 Hz; 2H, 2 × 7-H), 7.40–7.65 (m; 3H, 3 × arH), 7.83 (m, *W*_{1/2} = 12 Hz; 2H, 2 × arH). – UV: λ_{max} (ε) = 218 (12200), 249 (9890), 265 sh (4240), 271 nm sh (2000).

C₁₇H₁₈O₄S (318.4) Ber. C 64.13 H 5.70 S 10.07 Gef. C 64.56 H 6.23 S 9.92

(1*S*, 7*aS*)-1-*tert*-Butoxy-7*a*-ethyl-1,2,3,6,7,7*a*-hexahydro-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-5*H*-inden-5-*on* (**4c**): IR: 1675 (C=O), 1640 (C=C), 1585 (ar C=C), 1305, 1295, 1140 (SO₂), 1103, 1088 (C–O), 728, 700 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: δ = 1.06 (t, *J* = 7.5 Hz; 3H, 18-CH₃), 1.18 (s; 9H, tBu), 3.64 (dd, *J* = 7 und 9 Hz; 1H, 17α-H), 4.05 und 4.20 (jeweils d, AB-System mit *J* = 14 Hz; 2H, 2 × 7-H), 7.40–7.64 (m; 3H, 3 × arH), 7.84 (m, *W*_{1/2} = 12 Hz; 2H, 2 × arH). – UV: λ_{max} (ε) = 218 (11400), 251 (11700), 264 sh (7500), 272 nm sh (3870).

C₂₂H₃₀O₄S (390.5) Ber. C 67.66 H 7.74 S 8.21 Gef. C 67.93 H 7.99 S 8.02

(7*aS*)-7*a*-Ethyl-2,3,7,7*a*-tetrahydro-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-1*H*-inden-1,5(6*H*)-dion (**4d**)¹⁴): IR: 1742 (17-C=O), 1668 (9-C=O), 1645 (C=C), 1585 (ar C=C), 1305, 1295, 1135 (SO₂), 750, 685 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: δ = 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz; 3H, 18-CH₃), 4.08 und 4.34 (jeweils d, AB-System mit *J* = 14 Hz; 2H, 2 × 7-H), 7.40–7.65 (m; 3H, 3 × arH), 7.84 (m, *W*_{1/2} = 12 Hz; 2H, 2 × arH). – UV: λ_{max} (ε) = 218 (11700), 252 (10400), 265 sh (5640), 271 nm sh (2540).

C₁₈H₂₀O₄S (332.4) Ber. C 65.04 H 6.06 S 9.65 Gef. C 65.15 H 6.47 S 9.72

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Sulfone 5

10.0 mmol Sulfon **4** löst man je nach Löslichkeit in 200 bis 300 ml Ethanol, gibt wäßrige 1 N HCl zu (bei **4a** und **4c** 10%, bei **4b** und **4d** 1%, bezogen auf die Lösungsmittelmenge) und hy-

*) Steroid-Zählung.

driert mit 10% Palladium auf Kohle (bezogen auf Substanz). Dann filtriert man vom Katalysator ab, engt ein und schüttelt mit Chloroform und Wasser aus. In Tab. 1 sind Ausbeuten, Schmelzpunkte und Drehwerte der Sulfone **5** angegeben.

(1*S*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-1-*tert*-Butoxy-1,2,3,3*a*,4,6,7,7*a*-octahydro-7*a*-methyl-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-5*H*-inden-5-*on* (**5a**): Schmp. 120–122°C (Essigester/Diisopropylether). – IR: 1715 (C=O), 1585 (ar C=C), 1310, 1300, 1145 (SO₂), 1095, 1085, 1065 (C–O), 750, 695 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: δ = 1.08 (s; 3H, 18-H), 1.12 (s; 9H, tBu), 2.88 (dd, *J* = 14 und 3 Hz; 1H, 7-H), 3.00 (m, *W*_{1/2} = 20 Hz; 1H, 8β-H), 3.42 (t, *J* = 8 Hz; 1H, 17α-H), 3.94 (dd, *J* = 14 und 6 Hz; 1H, 7-H), 7.40–7.64 (m; 3H, 3 × arH), 7.90 (m, *W*_{1/2} = 12 Hz; 2H, 2 × arH). – UV: λ_{max} (ε) = 218 (9500), 247 sh (245), 253 sh (420), 258 (690), 265 (1000), 272 nm (860).

C₂₁H₃₀O₄S (378.5) Ber. C 66.63 H 7.99 S 8.47 Gef. C 66.82 H 8.32 S 8.38

(3*aS*,4*S*,7*aS*)-2,3,3*a*,6,7,7*a*-Hexahydro-7*a*-methyl-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-1*H*-inden-1,5(4*H*)-dion (**5b**)¹³: Schmp. 43–59°C (Chloroform/Ether). – IR: 1740 (17-C=O), 1715 (9-C=O), 1585 (ar C=C), 1310, 1150 (SO₂), 750, 685 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: δ = 1.22 (s; 3H, 18-H), 3.00 (dd, *J* = 14 und 4 Hz; 1H, 7-H), 3.14 (m, *W*_{1/2} = 20 Hz; 1H, 8β-H), 4.02 (dd, *J* = 14 und 5 Hz; 1H, 7-H), 7.44–7.70 (m; 3H, 3 × arH), 7.92 (m, *W*_{1/2} = 12 Hz; 2H, 2 × arH). – UV: λ_{max} (ε) = 218 (8380), 247 sh (240), 253 sh (390), 258 (630), 265 (890), 272 nm (770).

(1*S*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-1-*tert*-Butoxy-7*a*-ethyl-1,2,3,3*a*,4,6,7,7*a*-octahydro-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-5*H*-inden-5-*on* (**5c**)¹⁴: Schmp. 138–139°C (Essigester/Diisopropylether). – IR: 1715 (C=O), 1585 (ar C=C), 1305, 1295, 1140 (SO₂), 1085, 1065 (C–O), 760, 695 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: δ = 1.11 (s; 9H, tBu), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz; 3H, 18-CH₃), 2.89 (dd, *J* = 14 und 3 Hz; 1H, 7-H), 3.09 (m, *W*_{1/2} = 20 Hz; 1H, 8β-H), 3.48 (t, *J* = 8 Hz; 1H, 17α-H), 3.95 (dd, *J* = 14 und 6 Hz; 1H, 7-H), 7.40–7.64 (m; 3H, 3 × arH), 7.90 (m, *W*_{1/2} = 12 Hz; 2H, 2 × arH). – UV: λ_{max} (ε) = 218 (9540), 247 sh (250), 253 sh (430), 258 (700), 265 (1000), 272 nm (865). – CD (Dioxan): λ(Δε) = 289 nm (+1.64).

C₂₂H₃₂O₄S (392.6) Ber. C 67.31 H 8.22 S 8.17 Gef. C 67.15 H 8.54 S 8.12

(3*aS*,4*S*,7*aS*)-7*a*-Ethyl-2,3,3*a*,6,7,7*a*-hexahydro-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-1*H*-inden-1,5(4*H*)-dion (**5d**)¹⁴: Schmp. 160–161°C (Essigester). – IR: 1740 (17-C=O), 1715 (9-C=O), 1585 (ar C=C), 1310, 1300, 1150 (SO₂), 750, 695 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: δ = 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz; 3H, 18-CH₃), 3.00 (dd, *J* = 14 und 4 Hz; 1H, 7-H), 3.25 (m, *W*_{1/2} = 20 Hz; 1H, 8β-H), 4.05 (dd, *J* = 14 und 5 Hz; 1H, 7-H), 7.44–7.70 (m; 3H, 3 × arH), 7.94 (m, *W*_{1/2} = 12 Hz; 2H, 2 × arH). – UV: λ_{max} (ε) = 218 (9570), 247 sh (165), 253 sh (475), 258 (750), 265 (1050), 272 nm (900). – CD (Dioxan): λ(Δε) = 297 nm (+4.14).

C₁₈H₂₂O₄S (334.4) Ber. C 64.64 H 6.63 S 9.59 Gef. C 64.66 H 6.88 S 9.67

(3*aS*,4*S*,7*aS*)-7*a*-Ethyl-2,3,3*a*,6,7,7*a*-hexahydro-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-1*H*-inden-1,5(4*H*)-dion (**5d**) aus (1*S*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-1-*tert*-Butoxy-7*a*-ethyl-1,2,3,3*a*,4,6,7,7*a*-octahydro-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-5*H*-inden-5-*on* (**5c**): 600 mg **5c** löst man in 5 ml Dioxan, gibt 0.5 ml konz. Salzsäure zu und erwärmt 16 h auf 50°C. Dann wird das Dioxan weitgehend i. Vak. entfernt, in Chloroform aufgenommen und mit Hydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen und Kristallisieren aus Ether erhält man 360 mg (1*S*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-7*a*-Ethyl-1,2,3,3*a*,4,6,7,7*a*-octahydro-1-hydroxy-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-5*H*-inden-5-*on*, Schmp. 128–130°C, [α]_D = +32°. – IR: 3510 (OH), 1720, 1705 (C=O), 1585 (ar C=C), 1315, 1305, 1145 (SO₂), 1085, 1050 (C–O), 745, 690 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: δ = 1.16 (t, *J* = 7.5 Hz; 3H, 18-CH₃), 2.88 (dd, *J* = 14 und 3 Hz; 1H, 7-H), 3.14 (m, *W*_{1/2} = 20 Hz; 1H, 8β-H), 3.81 (t, *J* = 8 Hz; 1H, 17α-H), 3.98 (dd, *J* = 14 und 6 Hz; 1H, 7-H),

7.40–7.65 (m; 3H, 3 × arH), 7.92 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, 2 × arH). – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218$ (9190), 247 sh (230), 253 sh (410), 258 (690), 265 (990), 272 nm (850). – CD (Dioxan): $\lambda(\Delta\epsilon) = 289$ nm (+1.79).

300 mg dieses Produkts werden in 20 ml Aceton gelöst, mit 8 N Chromsäure (Jones' Reagenz) bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und dann 30 min bei Raumtemp. gerührt. Man destilliert die Hauptmenge des Lösungsmittels ab, verteilt wieder zwischen Chloroform und Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erhält nach Trocknen, Eindampfen und Kristallisieren aus Essigester/Diisopropylether 200 mg **5d**, Schmp. 160–161 °C, $[\alpha]_D = +82^\circ$, das in jeder Beziehung mit dem durch Hydrierung von **4d** erhaltenen Produkt identisch ist.

(1*S*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-1,2,3,3*a*,4,6,7,7*a*-Octahydro-1-hydroxy-7*a*-methyl-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-5*H*-inden-5-on: Darstellung durch Spaltung von **5a** wie im vorhergehenden Beispiel beschrieben. – IR: 3510 (OH), 1712 (C=O), 1585 (ar C=C), 1305, 1145 (SO₂), 1085, 1070, 1050 (C–O), 750, 690 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: $\delta = 1.14$ (s; 3H, 18-H), 2.89 (dd, $J = 14$ und 3 Hz; 1H, 7-H), 3.07 (m, $W_{1/2} = 20$ Hz; 1H, 8β-H), 3.74 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17α-H), 4.00 (dd, $J = 14$ und 6 Hz; 1H, 7-H), 7.40–7.67 (m; 3H, 3 × arH), 7.92 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, 2 × arH). – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218$ (8800), 247 sh (260), 253 sh (430), 258 (690), 265 (970), 272 nm (840). – CD (Dioxan): $\lambda(\Delta\epsilon) = 289$ nm (+1.57).

(1*S*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-1-*tert*-Butoxy-5,5-(ethylendioxy)-2,3,3*a*,4,5,6,7,7*a*-octahydro-7*a*-methyl-4-[(phenylsulfonyl)methyl]-1*H*-inden (**8**): In 50 ml Dioxan löst man 0.2 ml konz. Schwefelsäure, 5.65 g **5a** (15.0 mmol), 10 ml Ethylenglycol und 5 ml Orthoameisensäure-triethylester. Bei Raumtemp. läßt man 24 h stehen, zieht dann die Hauptmenge des Solvens i. Vak. ab und nimmt in Ether auf. Nach Ausschütteln mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Trocknen und Eindampfen löst man in Dichlormethan, gibt Hexan zu und isoliert 4.75 g (75%) **8**. Schmp. 130–132 °C, $[\alpha]_D = +9^\circ$. – IR: 1585 (ar C=C), 1320, 1310, 1150 (SO₂), 1090, 1080, 1070, 1035, 1015 (C–O), 745, 735, 685 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: $\delta = 0.82$ (s; 3H, 18-H), 1.10 (s; 9H, tBu), 2.45 (m, $W_{1/2} = 20$ Hz; 1H, 8β-H), 2.88 (dd, $J = 15$ und 4 Hz; 1H, 7-H), 3.31 (dd, $J = 15$ und 4 Hz; 1H, 7-H), 3.40 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17α-H), 3.60–3.98 (m; 4H, OCH₂CH₂O), 7.40–7.64 (m; 3H, 3 × arH), 7.90 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, 2 × arH).

C₂₃H₃₄O₅S (422.6) Ber. C 65.37 H 8.11 S 7.59 Gef. C 65.48 H 8.22 S 7.32

(1*S*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-1-*tert*-Butoxy-4-[(1*S*)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-(phenylsulfonyl)ethyl]-5,5-(ethylendioxy)-2,3,3*a*,4,5,6,7,7*a*-octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden (**10**): In die Lösung von 42.5 g **8** (0.1 mol) in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gibt man 30 ml Diisopropylamin und kühlt auf –78 °C ab. Dann werden 67 ml 15proz. Butyllithium-Lösung (in Hexan, 0.11 mol) zugegeben, und es wird 30 min bei –20 °C gerührt. Nach Abkühlen auf –78 °C alkyliert man durch Zugabe von 25.4 g 3,5-Dimethoxybenzylbromid (**7**) (0.11 mol), gelöst in 300 ml Tetrahydrofuran. Die Mischung wird langsam auf –20 °C erwärmt und bleibt ca. 12 h bei dieser Temperatur stehen. Dann gibt man 20 ml Essigsäure zu, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und nimmt den Rückstand in Chloroform auf. Nach Ausschütteln mit 1 N NaOH, 1 N HCl und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung trocknet man mit Natriumsulfat, filtriert und destilliert das Solvens i. Vak.; Rohausb. 67 g. Man kristallisiert durch Lösen in 150 ml Methanol 18.7 g (32%) der Secoverbindung **10** ab. Schmp. 140–141 °C, nach Umkristallisieren aus Ethanol 143–146 °C, $[\alpha]_D = +19^\circ$ ($c = 0.5$ in Chloroform). – IR: 1605, 1595 (ar C=C), 1300, 1145 (SO₂), 1205, 1190 (=C–O), 1080, 1070, 1030, 1025 (C–O), 725, 685 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: $\delta = 0.91$ (s; 3H, 18-H), 1.12 (s; 9H, tBu), 3.45 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17α-H), 3.63 (s; 6H, 2 × OCH₃), 3.84–4.40 (m; 4H, OCH₂CH₂O), 6.00 (d, $J = 2.5$ Hz; 2H, 4-H und 10-H), 6.08 (t, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 7.14–7.40 (m; 3H, 3 × arH), 7.56 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, 2 × arH). –

CD (Methanol): $\lambda(\Delta\epsilon) = 227 (+8.0), 261 (-0.84), 267.5 (-1.18), 272 \text{ sh } (-0.77), 283 \text{ sh } (+0.64), 291 \text{ nm } (+0.78)$.

$C_{32}H_{44}O_7S$ (572.8) Ber. C 67.11 H 7.74 Gef. C 67.36 H 8.14

(1*S*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-1-*tert*-Butoxy-4-[(1*R*)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-(phenylsulfonyl)ethyl]-5,5-(ethylenedioxy)-2,3,3*a*,4,5,6,7,7*a*-octahydro-7*a*-methyl-1*H*-inden (**9**): Die Mutterlauge des vorhergehenden Versuchs wird an etwa 4 kg Kieselgel mit einem Gradienten von Benzin/Essigester (98:2 nach 50:50) chromatographiert und man erhält 19.0 g (33 %) der öligen Secoverbindung **9**. $[\alpha]_D = -14^\circ$. – IR: 1605, 1595 (ar C=C), 1300, 1140 (SO₂), 1200 (=C–O), 1080, 1065, 1055, 1020 (C–O), 725, 685 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: $\delta = 0.91$ (s; 3H, 18-H), 1.14 (s; 9H, tBu), 3.48 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.65 (s; 6H, 2 \times OCH₃), 3.70–4.10 (m; 4H, OCH₂CH₂O), 6.11 (s; 3H, 2-H, 4-H und 10-H), 7.17–7.42 (m; 3H, 3 \times arH), 7.58 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, 2 \times arH). – CD (Methanol): $\lambda(\Delta\epsilon) = 225 (-6.6), 262 (+0.42), 267.5 (+0.69), 272 \text{ sh } (+0.48), 283 \text{ sh } (-0.16), 292 \text{ nm } (-0.35)$.

17 β -*tert*-Butoxy-1,3-dimethoxy-7 α -(phenylsulfonyl)-1,3,5(10),9(11)-östratetraen (**11**): Man löst 16.6 g öliges **9** (etwa 29 mmol) in 160 ml Aceton und gibt bei –20°C 32 ml konz. Schwefelsäure langsam zu. Nach 10 min Rühren gießt man in 2 l gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung, schüttelt mit Chloroform aus und erhält nach Trocknen und Eindampfen ein Rohprodukt von 17 g. Dieses wird an Kieselgel mit Benzin/Essigester (98:2 nach 50:50) chromatographiert und liefert nach Kristallisieren aus Diisopropylether 4.91 g (33 %) **11**, Schmp. 119–121°C, $[\alpha]_D = -70^\circ$. – IR: 1605, 1575, 1485 (ar C=C), 1310, 1300, 1140 (SO₂), 1200 (=C–O), 1080, 1065, 1040 (C–O), 730, 690 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: $\delta = 0.73$ (s; 3H, 18-H), 1.20 (s; 9H, tBu), 3.36 (m, $W_{1/2} = 8$ Hz; 2H, 2 \times 6-H), 3.58 (t, $J = 8$ Hz; 17 α -H), 3.65 (m, $W_{1/2} = 14$ Hz; 1H, 7 β -H), 3.65 und 3.78 (jeweils s; 6H, 2 \times OCH₃), 6.09 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H), 6.17 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 6.92 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 1H, 11-H), 7.06–7.40 (m; 3H, 3 \times arH), 7.56 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, 2 \times arH). – UV: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 219$ (27900), 267 (15100), 293 sh (5090), 305 nm sh (3330). – CD (Dioxan): $\lambda(\Delta\epsilon) = 229 (-15.8), 247 (+2.32), 268 \text{ sh } (+2.56), 273 (+3.54), 292 \text{ sh } (-1.16), 302 (-2.01), 312 \text{ nm } (-2.07)$.

$C_{30}H_{38}O_5S$ (510.7) Ber. C 70.56 H 7.50 S 6.28 Gef. C 70.25 H 7.22 S 6.20

17 β -*tert*-Butoxy-1,3-dimethoxy-7 β -(phenylsulfonyl)-1,3,5(10),9(11)-östratetraen (**12**)

Cyclisierung: Man löst 17.1 g kristallines **10** (30.0 mmol) in 360 ml wasserfreiem Toluol, gibt 12 ml Trifluoressigsäureanhydrid und 3.5 ml Trifluoressigsäure zu und rührt 30 min bei Raumtemp. Dann wird mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Aus Diisopropylether werden 12.7 g (81 %) **12** erhalten, Schmp. 155–159°C, nach Umkristallisation aus Ether 163–164°C, $[\alpha]_D = +64^\circ$.

Isomerisierung: 2.04 g **11** löst man in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, gibt 0.6 ml wasserfreies Diisopropylamin zu und kühlt auf –70°C ab. Dann versetzt man mit 2.4 ml 15proz. Butyllithium-Lösung (in Hexan) und rührt 15 min bei –70°C. Nach Zugabe von 1 ml Essigsäure wärmt man auf Raumtemp. an, entfernt das Tetrahydrofuran weitgehend i. Vak. und nimmt in Chloroform auf. Die Lösung wird mit 1 N NaOH, 1 N HCl und gesättigter Hydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Ether, Ausb. 1.31 g (64 %) **12**, Schmp. 159–163°C. – IR: 1605, 1580, 1490 (ar C=C), 1305, 1150, 1140 (SO₂), 1195 (=C–O), 1075, 1055, 1045, 1030 (C–O), 730, 685 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: $\delta = 0.91$ (s; 3H, 18-H), 1.14 (s; 9H, tBu), 2.72 (dd, $J = 16$ und 6 Hz; 1H, 6 α -H), 3.04 (dd, $J = 16$ und 2 Hz; 1H, 6 β -H), 3.41 (dt, $J = 6$ und 2 \times 2 Hz; 1H, 7 α -H), 3.45 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.63 und 3.77 (jeweils s; 6H, 2 \times OCH₃), 5.90 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 1H, 11-H), 6.18 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H), 6.26 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 7.24–7.52 (m; 3H, 3 \times arH), 7.69 (m,

$W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, $2 \times$ arH). – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 216$ (34600), 257 (13500), 284 sh (3670), 292 sh nm (3140). – CD (Methanol): $\lambda(\Delta\epsilon) = 257$ (+14.6), 296 nm (+0.75).

$C_{30}H_{38}O_5S$ (510.7) Ber. C 70.56 H 7.50 S 6.28 Gef. C 70.43 H 7.80 S 6.55

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-7 β -(phenylsulfonyl)-1,3,5(10)-östratrien (14): 1.28 g **12** (2.5 mmol) werden, gelöst in 50 ml Benzol und 50 ml Ethanol, mit 650 mg Palladium/Kohle (10%) bei Raumtemp. hydriert. Nach 2 h werden weitere 325 mg Katalysator zugeben. Nach insgesamt 3 h ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Man filtriert, engt ein und kristallisiert aus Diisopropylether, Ausb. 1.01 g (79%), Schmp. 165–166°C, $[\alpha]_D = -13^\circ$. – IR: 1605, 1585, 1485 (ar C=C), 1300, 1140 (SO₂), 1200 (=C–O), 1080, 1060, 1025 (C–O), 728, 690 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: $\delta = 0.84$ (s; 3H, 18-H), 1.13 (s; 9H, tBu), 2.78 (dd, $J = 16$ und 6 Hz; 1H, 6 α -H), 3.08 (dm, $J = 16$ Hz und $W_{1/2} = 3$ Hz; 1H, 6 β -H), 3.33 (m, $W_{1/2} = 10$ Hz; 1H, 7 α -H), 3.40 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.65 und 3.77 (jeweils s; 6H, $2 \times$ OCH₃), 6.20 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H), 6.25 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 7.24–7.50 (m; 3H, $3 \times$ arH), 7.68 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, $2 \times$ arH). – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218$ sh (17900), 222 sh (14900), 230 sh (8890), 265 (1820), 273 (2140), 276 sh (2160), 285 nm (1990). – CD (Methanol): $\lambda(\Delta\epsilon) = 234$ (+7.1), 254 sh (+1.29), 260 sh (+1.09), 267 sh (+0.53), 286 nm (–1.05).

$C_{30}H_{40}O_5S$ (512.7) Ber. C 70.28 H 7.86 Gef. C 69.87 H 8.15

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-7 α -(phenylsulfonyl)-1,3,5(10)-östratrien: Die Isomerisierung wird wie bei der Darstellung von **12** durchgeführt, wobei man aus **14** das *17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-7 α -(phenylsulfonyl)-1,3,5(10)-östratrien* in 35% Ausb. erhält. Schmp. 217–221°C (aus Ether), $[\alpha]_D = +30^\circ$. – IR: 1605, 1580, 1485 (ar C=C), 1300, 1290, 1145, 1135 (SO₂), 1190 (=C–O), 1080, 1063, 1025 (C–O), 730, 690 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: $\delta = 0.78$ (s; 3H, 18-H), 1.18 (s; 9H, tBu), 3.67 und 3.75 (jeweils s; 6H, $2 \times$ OCH₃), 6.03 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H), 6.17 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 7.24–7.50 (m; 3H, $3 \times$ arH), 7.68 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, $2 \times$ arH). – CD (Methanol): $\lambda(\Delta\epsilon) = 241$ (+5.13), 257 sh (+2.13), 265 (+1.60), 272 (+1.50), 284 sh (+0.59), 295 nm (–0.49). – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218$ sh (18000), 222 sh (15000), 230 sh (8900), 265 (1800), 273 (2100), 277 sh (2100), 285 nm (2000).

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-7 β -methyl-7 α -(phenylsulfonyl)-1,3,5(10)-östratrien (1): Aus 1 ml Diisopropylamin, 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 4 ml 15proz. Butyllithium-Lösung in Hexan bereitet man sich eine Lösung von Lithium-diisopropylamid, die man bei –20°C mit der Lösung von 2.73 g **14** (5.3 mmol) in 40 ml Tetrahydrofuran und nach 15 min Stehenlassen mit 5 ml Methyljodid versetzt. Man läßt ca. 12 h bei dieser Temperatur stehen, säuert dann mit 1 ml Essigsäure an und destilliert das Solvens i. Vak. ab. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst und nacheinander mit 1 N NaOH, 1 N HCl und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen kristallisiert man aus Diisopropylether und erhält 2.5 g (89%) **1**, Schmp. 187–188°C, $[\alpha]_D = +44^\circ$. – IR: 1605, 1585, 1490 (ar C=C), 1305, 1290, 1140 (SO₂), 1195 (=C–O), 1060, 1045, 1025 (C–O), 725, 690 cm⁻¹ (Phenyl-C–H). – ¹H-NMR: $\delta = 0.82$ (s; 3H, 18-H), 1.16 (s; 9H, tBu), 1.53 (s; 3H, 7 β -CH₃), 2.77 und 2.98 (jeweils d, AB-System mit $J = 18$ Hz; 2H, $2 \times$ 6-H), 3.52 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.63 und 3.76 (jeweils s; 6H, $2 \times$ OCH₃), 6.02 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H), 6.15 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 7.24–7.46 (m; 3H, $3 \times$ arH), 7.59 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, $2 \times$ arH). – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222$ sh (14700), 235 sh (6710), 265 (1720), 273 (2000), 277 (2050), 286 nm (1930). – CD (Methanol): $\lambda(\Delta\epsilon) = 240$ (+10.4), 257 sh (+4.66), 264 sh (+2.81), 272 (+1.61), 283 sh (+0.51), 294 nm (–0.70).

$C_{31}H_{42}O_5S$ (526.7) Ber. C 70.69 H 8.04 S 6.09 Gef. C 70.61 H 8.45 S 6.39

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-7 α -methyl-7 β -(phenylsulfonyl)-1,3,5(10),9(11)-östratetraen (15): 3.06 g **12** (6.0 mmol) löst man in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, gibt 0.84 ml Diiso-

propylamin zu und kühlt auf -70°C ab. Dann gibt man 3.7 ml 15proz. Butyllithium-Lösung (in Hexan) zu und rührt 1 h bei -20°C . Nach Abkühlen auf -70°C fügt man 2 ml Methyljodid in 10 ml THF hinzu, läßt die Lösung langsam auf -20°C aufwärmen und hält ca. 12 h bei dieser Temperatur. Dann säuert man mit etwas Eisessig an, dampft ein, nimmt mit Chloroform auf und schüttelt nacheinander mit 1 N NaOH, 1 N HCl und gesättigter Hydrogencarbonatlösung aus. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und aus Diisopropylether kristallisiert. Ausb. 2.35 g (75%), **15**, Schmp. $167-168^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} = +79^{\circ}$. – IR: 1605, 1580, 1490 (ar C=C), 1305, 1140 (SO_2), 1200 (=C–O), 1075, 1055, 1045, 1030 (C–O), 730, 685 cm^{-1} (Phenyl-C–H). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.93$ (s; 3H, 18-H), 1.19 (s; 9H, tBu), 1.44 (s; 3H, 7 α - CH_3), 2.11 (d, $J = 16$ Hz; 1H, 6 α -H), 3.21 (d, $J = 16$ Hz; 1H, 6 β -H), 3.55 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.72 und 3.76 (jeweils s; 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.03 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H), 6.29 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 6.48 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 1H, 11-H), 7.34–7.66 (m; 3H, $3 \times$ arH), 7.87 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, $2 \times$ arH). – UV: λ_{max} (ϵ) = 218 (33300), 259 (13700), 272 sh (9170), 292 (3830), 303 nm sh (2520). – CD (Methanol): λ ($\Delta\epsilon$) = 234 (–3.61), 260 (+16.0), 286 (+1.41), 290 (+1.33), 292 (+1.32), 302 sh (+0.80), 315 nm (–0.06).

$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{S}$ (524.7) Ber. C 70.96 H 7.68 S 6.11 Gef. C 71.29 H 7.67 S 5.93

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-7 α -methyl-7 β -(phenylsulfonyl)-1,3,5(10)-östratrien (**2**): 7.9 g (15 mmol) **15** löst man in 1.6 l Ethanol, gibt 4.0 g Palladium auf Kohle (10%) zu und hydriert 12 h bei Raumtemp. und Normaldruck. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und nach Abdestillieren von 1.2 l Lösungsmittel kristallisiert. Man erhält 6.5 g (83%) **2**, Schmp. $184-188^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} = +112^{\circ}$. – IR: 1605, 1590, 1490 (ar C=C), 1300, 1145 (SO_2), 1195 (=C–O), 1060, 1025 (C–O), 720, 690 cm^{-1} (Phenyl-C–H). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.98$ (s; 3H, 18-H), 1.16 (s; 9H, tBu), 1.27 (s; 3H, 7 α - CH_3), 1.81 (d, $J = 16$ Hz; 1H, 6 α -H), 3.21 (d, $J = 16$ Hz; 1H, 6 β -H), 3.46 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.65 und 3.75 (jeweils s; 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.78 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H), 6.25 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 7.40–7.72 (m; 3H, $3 \times$ arH), 7.89 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 2H, $2 \times$ arH). – UV: λ_{max} (ϵ) = 224 sh (14700), 236 sh (6670), 253 (810), 261 sh (1150), 266 (1830), 273 (2340), 280 (2020), 285 nm (2120). – CD (Methanol): λ ($\Delta\epsilon$) = 240 (+5.01), 255 (+0.38), 263 (+0.54), 271 (+0.92), 281 (+1.18), 297 nm (–0.06).

$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{S}$ (526.7) Ber. C 70.69 H 8.04 S 6.09 Gef. C 70.23 H 8.26 S 6.06

Allgemeine Vorschriften für die Entschwefelung der Phenylsulfonylverbindungen **1** und **2**

a) Mit Lithiumaluminiumhydrid und Raney-Nickel: 1.0 mmol der Phenylsulfonylverbindung löst man in 12 ml wasserfreiem Hexamethylphosphorsäuretriamid, fügt 0.5 g Triphenylphosphan und 320 mg Lithiumaluminiumhydrid zu und erhitzt 3 h unter Inertgas auf 50°C . Anschließend nimmt man in Ether und Wasser auf, schüttelt die Wasserphase mehrmals mit Ether aus, trocknet mit Natriumsulfat und engt nach Filtrieren i. Vak. ein. Das Rohprodukt wird in 10 ml Ethanol gelöst, mit etwa 1 g Raney-Nickel versetzt und 3 h auf 60°C erwärmt. Man filtriert und zieht das Solvens i. Vak. ab.

b) Mit DIBAH und Raney-Nickel: 0.12 mmol Phenylsulfonylverbindung werden in 0.5 ml Toluol gelöst und mit 0.63 ml DIBAH-Lösung (20proz. in Toluol) ca. 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen gibt man 0.1 ml Ethanol, 0.2 ml Wasser und 0.1 ml konz. Salzsäure zu und verteilt zwischen Ether und Wasser. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in 2 ml Ethanol gelöst und mit etwa 0.5 g Raney-Nickel 2 h auf 60°C erhitzt. Man filtriert, wäscht mit Ethanol nach und dampft das Lösungsmittel ab.

c) Mit Lithium in Ammoniak oder Diethylamin: Etwa 25 ml Ammoniak oder Diethylamin werden mit Natrium getrocknet und in das Reaktionsgefäß destilliert. Dann kühlt man auf -70°C , gibt eine Lösung von 0.12 mmol der Phenylsulfonylverbindung in 5 ml Tetrahydrofuran und 20 mg Lithium zu und rührt 30 min. Man entfärbt die Lösung mit Ammoniumchlorid oder Buta-

dien, läßt das Solvens verdampfen und nimmt in 2 N Essigsäure und Chloroform auf. Die Chloroformphase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

d) *Mit Alkali amalgam*: Zu einer Lösung von 0.12 mmol Phenylsulfonylverbindung in etwa 2 ml des angegebenen Lösungsmittels gibt man so viel des betreffenden Alkali amalgams gegebenenfalls portionsweise zu, bis das Ausgangsmaterial nicht mehr dünnschichtchromatographisch nachzuweisen ist. Das Amalgam, das einen Alkalimetallgehalt von 3 bis 15% aufweist, wird in einem Überschuß verwendet. Nach Ende der Reaktion wird vom Quecksilber abfiltriert, teilweise eingengt, zwischen Chloroform und Wasser verteilt und die organische Phase nach Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft.

e) *Durch kathodische Reduktion*: 1) Ungeteilte Zelle: 100 mg **1** bzw. **2** werden in 75 ml heißem Methanol gelöst und mit 2.0 g Lithiumperchlorat und 2 ml 85proz. Hydrazinhydrat an einer 10-cm²-Kathode und Platinanode (10 cm²) bei 0.25 A unter Wasserkühlung elektrolysiert. Nach 4–7 h wird die Elektrolyselösung eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft.

2) Geteilte Zelle: 100 mg **1** bzw. **2** werden in einer durch eine Glasfritte (Porosität G4) geteilten Zelle in 100 ml mit Tetramethylammoniumchlorid bei Raumtemp. gesättigtem, getrocknetem DMF wie bei 1) elektrolysiert. Der Analyt wird dabei mit 1 ml wasserfreiem Hydrazin versetzt.

Die Zusammensetzung der Entschwefelungsprodukte wird gaschromatographisch bestimmt. Die Retentionszeiten bei Verwendung einer 24 m langen Glaskapillare OV 225, 230°, 1.2 atü He, betragen für **19** 5.4 min und für **20** 6.2 min.

- 1) XVII. Mittel.: U. Eder, G. Cleve, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer, R. Wiechert, A. Fürst und W. Meier, Chem. Ber. **113**, 2249 (1980).
- 2) Schering AG (Erf.: K. Prezewowsky und R. Wiechert), DAS 1.593.509/US-Pat. 3 574 197 (6. April 1971) [Chem. Abstr. **75**, 20 768 h (1971)].
- 3) W. A. Bonner, J. Am. Chem. Soc. **74**, 1034 (1952).
- 4) W. A. Bonner und R. A. Grimm, The Chemistry of Organic Sulfur Compounds, N. Kharasch, Ed., Vol. 2, S. 47, Pergamon Press Inc., New York 1966.
- 5) R. A. Grimm und W. A. Bonner, J. Org. Chem. **32**, 3470 (1967).
- 6) R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott und P. A. Wehrli, J. Org. Chem. **40**, 675 (1975).
- 7) H. Hellmann und K. Müller, Chem. Ber. **98**, 638 (1965).
- 8) D. N. Kirk und V. Petrow, J. Chem. Soc. **1962**, 1091.
- 9) Die Sulfone **4a** und **4c** können auch durch Thiomethylierung^{8,10} und Oxidation mit Peressigsäure in geringerer Gesamtausbeute dargestellt werden. Weitere Varianten der Mannich-Reaktion erwiesen sich als weniger geeignet: unter den Bedingungen der Amidomethylierung¹¹) tritt keine Reaktion ein, während die Chlormethylierung¹²) stets Gemische instabiler, mehrfach alkylierter Produkte liefert.
- 10) H. Häuser, Schering AG, Berlin/Bergkamen, persönliche Mitteilung.
- 11) 11a) H. Hellmann, Angew. Chem. **69**, 463 (1957). – 11b) H. E. Zaugg und W. B. Martin, Org. React. **14**, 52 (1965).
- 12) R. Stroh, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. 5/3, S. 1004, Thieme, Stuttgart, 1962.
- 13) H. P. Lorenz, Schering AG, Berlin/Bergkamen, persönliche Mitteilung.
- 14) G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef und R. Wiechert, Angew. Chem. **87**, 413 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 417 (1975).
- 15) N. S. Bhacca und D. H. Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 77/78, Holden-Day, Inc., San Francisco-London-Amsterdam 1964.
- 16) G.-A. Hoyer und G. Cleve, bislang unveröffentlicht.
- 17) G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert und G.-A. Hoyer, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 448, nachstehend.

- ¹⁸⁾ U. Eder, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer, A. Seeger und R. Wiechert, *Chem. Ber.* **110**, 3161 (1977).
- ¹⁹⁾ G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert und D. Rosenberg, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 459.
- ²⁰⁾ A. Schöbel und A. Wagner, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, Bd. IX, S. 243, Thieme, Stuttgart 1955.
- ²¹⁾ J. N. Gardner, S. Kaiser, A. Krubiner und H. Lucas, *Can. J. Chem.* **51**, 1419 (1973).
- ²²⁾ P. A. Grieco und Y. Masaki, *J. Org. Chem.* **39**, 2135 (1974).
- ²³⁾ R. E. Dabby, J. Kenyon und R. F. Mason, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4881.
- ²⁴⁾ B. M. Trost, H. C. Arendt, P. E. Strege und T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3477.
- ²⁵⁾ *dri-Na* der Fa. Baker.
- ²⁶⁾ M. M. Baizer, *Organic Electrochemistry*, S. 746, M. Dekker Inc., New York 1973.
- ²⁷⁾ L. Horner und H. Neumann, *Chem. Ber.* **98**, 1715 (1965); J. Simonet und G. Jeminet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2754; V. G. Mairanovskii und N. F. Loginova, *Zh. Obshch. Khim.* **41**, 2581 (1971) [*Chem. Abstr.* **76**, 107288 w (1972)]; B. Lamm und J. Simonet, *Acta Chem. Scand.*, Ser. B **28**, 147 (1974).

[112/81]