

C-Nor-D-homosteroide, I

C-Nor-D-homoequilenin-3-methyläther

Günter Neef, Ulrich Eder, Gregor Haffer, Gerhard Sauer und Rudolf Wiechert*

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

Eingegangen am 29. Dezember 1975

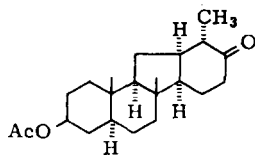
Eine Synthese von C-Nor-D-homoequilenin-Derivaten wird beschrieben. Alkylierung des Kaliumsalzes von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion mit 1-Brommethyl-6-methoxynaphthalin (7) führt zum Seco-Vorläufer 8, der nach partieller Reduktion und Acetylierung ($\rightarrow$ 13, 14) zu 15 cyclisiert wird. Katalytische Hydrierung von 16, 10 und 17 ergibt Gemische der 14-H-Epimeren, die getrennt und charakterisiert werden.

C-Nor-D-homosteroids, I

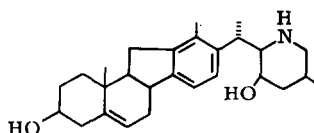
C-Nor-D-homoequilenin 3-Methyl Ether

A synthesis of C-nor-D-homoequilenin derivatives is described. Alkylation of the potassium salt of 2-methyl-1,3-cyclohexanedione with 1-bromomethyl-6-methoxynaphthalene (7) gives the seco-precursor 8, which after partial reduction and acetylation ($\rightarrow$ 13, 14) is cyclized to 15. Catalytic hydrogenation of 16, 10, and 17 results in the formation of mixtures of the 14-H-epimers which are separated and characterized.

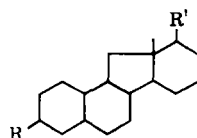
Tetracyclische Systeme vom Typ eines C-Nor-D-homosteroids sind sowohl partial-synthetisch – z. B. durch Abbau von Hecogenin zu 1 – als auch totalsynthetisch gewonnen worden. Ziel dieser Arbeiten war zumeist die Totalsynthese der Veratrum-alkaloide (Veratramin, Jervin), denen als wesentliches Strukturmerkmal ein C-Nor-D-homosteroidgerüst zugrundeliegt^{1–3)}.



1



Veratramin



2, R, R' = O-funktionelle Gruppen

¹⁾ H. Mitsuhashi, Y. Shimizu, T. Moriyama, M. Masuda und N. Kawahara, Chem. Pharm. Bull. 22, 1046 (1974).

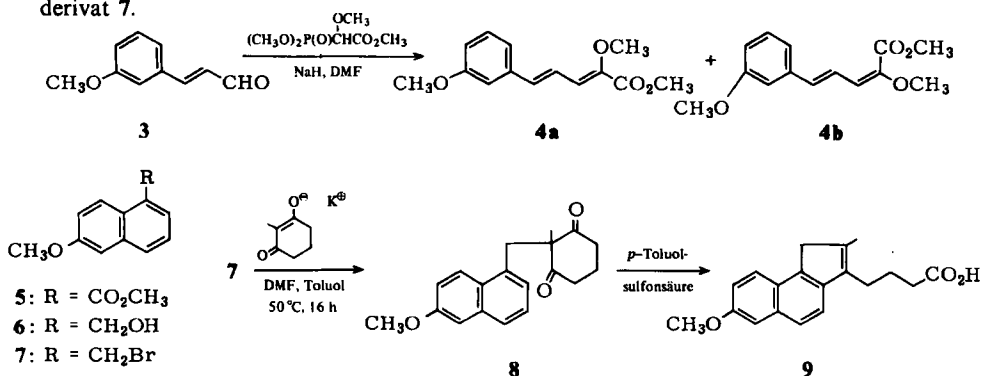
^{2a)} E. Brown, M. Ragault und J. Touet, Tetrahedron Lett. 1971, 1043. – ^{2b)} E. Brown und M. Ragault, ebenda 1973, 1927.

^{3a)} J. P. Kutney, A. By, J. Cable, W. A. F. Gladstone, T. Inaba, S. Y. Leong, P. Rolter, E. J. Tarupka und W. D. C. Warnack, Can. J. Chem. 53, 1775 (1975). – ^{3b)} J. P. Kutney, J. Cable, W. A. F. Gladstone, H. W. Hanssen, G. V. Noir, E. J. Torupka und W. D. C. Warnack, ebenda 53, 1796 (1975).

Die bisher bekannten Verfahren führen jedoch zu Verbindungen mit einem Substitutionsmuster, das demjenigen der natürlichen steroidal Sexualhormone nicht analog ist. Deshalb sollten Verbindungen des bisher unbekannten Typs **2** dargestellt werden.

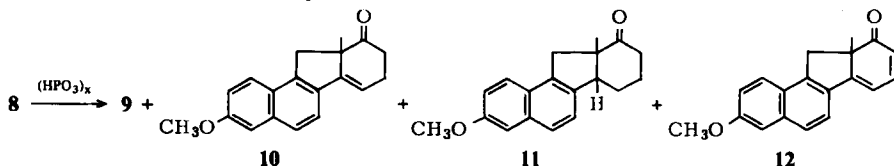
Für die Konzeption einer konvergenten Synthese des einfachsten Vertreters dieser Klasse, C-Nor-D-homoequilenin, bieten sich das leicht zugängliche 2-Methyl-1,3-cyclohexandion und als komplementärer AB-Baustein ein 1,6-disubstituiertes Naphthalinderivat, z. B. 1-Brommethyl-6-methoxynaphthalin (**7**), an.

Zur Darstellung von **7** wird *m*-Methoxyzimtaldehyd (**3**) durch PO-aktivierte Olefinierung mit 2-(Dimethoxyphosphoryl)-2-methoxyessigsäure-methylester⁴⁾ zum *E,Z*-Gemisch der ungesättigten Ester **4a, b** umgesetzt, deren Cyclisierung in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure und Jod in Benzol den Naphthalinester **5** in 72proz. Ausbeute liefert⁵⁾. Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Alkohol **6** und dessen Bromierung mit Phosphortribromid führt in guten Ausbeuten zum gewünschten Naphthalinderivat **7**.



Die Umsetzung von **7** mit dem Kaliumsalz von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion in Dimethylformamid/Toluol ergibt zu 72% das gewünschte C-Alkylierungsprodukt **8** neben 20% O-Alkylierung. Der Ringschluß zum Tetracyclus bereitete zunächst erhebliche Schwierigkeiten. Behandlung von **8** mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol führt ausschließlich zur Bildung der ungesättigten Säure **9**.

Auch die Reaktion von **8** mit Polyphosphorsäure führt überwiegend zur Säure **9**; daneben entsteht jedoch zu insgesamt 14.1% ein Gemisch der drei Tetracyclen **10**–**12**.



Das Produktgemisch kann chromatographisch getrennt werden. Das Auftreten von **11** ist formal durch Disproportionierung des erwünschten Cyclisierungsprodukts **10** unter Bildung von **11** und **12** zu erklären.

⁴⁾ W. Grell und H. Machleidt, Liebigs Ann. Chem. **699**, 53 (1966).

⁵⁾ G. C. Price, H. J. Enos jr. und W. Kaplan, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2261 (1947).

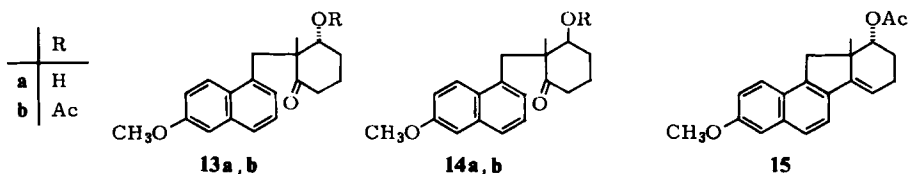
Im H-NMR-Spektrum (CDCl_3) von **11** erscheint die anguläre Methylgruppe bei $\delta = 1.42$ ppm und zeigt damit im Vergleich zu Equilenin-3-methyläther (0.77 ppm) eine drastische Verschiebung zu tieferem Feld. In Analogie zu CD-*trans*- und CD-*cis*-verknüpften Steroiden in der Normalreihe und der D-Homoserie kann darin ein erster Hinweis auf eine CD-*cis*-Verknüpfung von **11** gesehen werden. Ein noch deutlicherer Hinweis auf die $14\beta\text{H}$ -Konfiguration ergibt sich aus dem Signal für 14-H, das als Triplet ein Kopplungsmuster zeigt, das nach Modellbetrachtungen nur für eine CD-*cis*-Verknüpfung erwartet werden kann. Weitere charakteristische Signale sind die beiden Dubletts der C-11-Methylenprotonen bei $\delta = 2.83$ und 3.92 ppm mit einer geminalen Kopplung von 17 Hz.

Im NMR-Spektrum von **10** erscheint die anguläre Methylgruppe bei $\delta = 1.37$ ppm, das Vinylproton 15-H als Doppeldublett bei 6.21 ppm, und die Dubletts der C-11-Methylenprotonen treten – im Vergleich zu **11** zusammengedrückt – bei 3.07 und 3.65 ppm ($J = 17$ Hz) auf.

Das UV-Spektrum von **12** weist auf eine hochungesättigte Verbindung hin ($\lambda_{\text{max}} 411$ nm). Im NMR-Spektrum erscheint das olefinische Proton 15-H als Dublett bei $\delta = 6.49$ ppm mit einer Kopplungskonstante von 6 Hz und 17-H als Dublett bei 5.99 ppm mit $J = 9$ Hz. Das 16-H-Signal wird von den Signalen der Aromatenprotonen 2- und 4-H überdeckt. Das Signal der C-11-Methylenprotonen ist nicht aufgespalten (scharfes Singulett bei $\delta = 3.34$ ppm).

Um die Bildung der unerwünschten Säure **9** zu vermeiden, wird das Diketon **8** mit Natriumborhydrid partiell reduziert, wobei ein chromatographisch nicht trennbares Gemisch der epimeren Alkohole **13a**, **14a** entsteht. Die gaschromatographische Analyse nach Acetylierung zu **13b**, **14b** ergibt ein Verhältnis von 87.3:12.7. **13b** kann durch Kristallisation rein erhalten werden.

Die Cyclisierung von **13b** mit Polyphosphorsäure verläuft mit der erwarteten hohen Ausbeute (84%) zum tetracyclischen Acetat **15**⁶⁾.

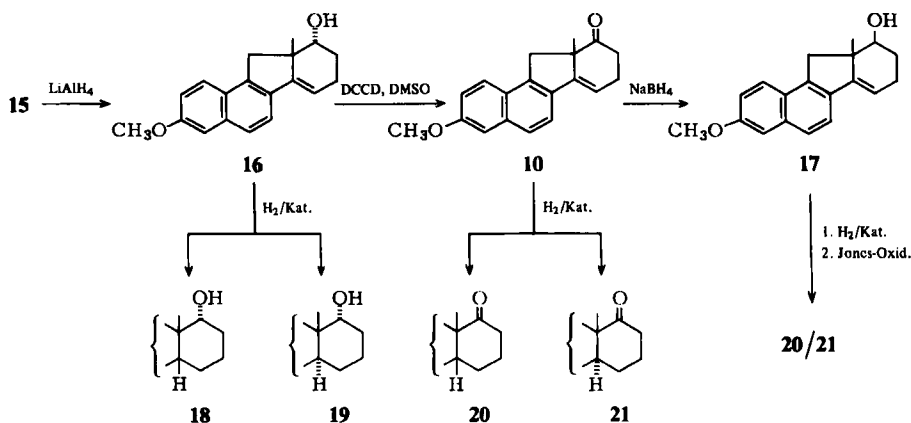


Ausgehend von **15** werden die epimeren 17a-Alkohole **16** und **17** sowie das 17a-Keton **10** dargestellt. Der axiale α -Alkohol **16** ist sehr instabil; in Lösungen von Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol zerfällt er bereits im Laufe von 24 h nahezu vollständig in eine Reihe nicht näher untersuchter Produkte. Die Oxidation zum Keton **10** ist unter Jones-Bedingungen nicht möglich; auch die schonende Collins-Oxidation sowie die von Corey⁷⁾ beschriebene Oxidation mit Chlorpyridiniumchromat liefern neben **10** erhebliche Mengen von Nebenprodukten; lediglich die Variante Dicyclohexylcarbodiimid/DMSO führt in befriedigenden Ausbeuten zum Keton **10**. Wesentlich unempfindlicher ist dagegen der durch NaBH_4 -Reduktion von **10** erhaltene äquatoriale 17a β -Alkohol **17**.

⁶⁾ C. Rufer, E. Schröder und H. Gibian, *Liebigs Ann. Chem.* **752**, 1 (1971).

⁷⁾ E. J. Corey und J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647.

Wie erwartet, führt der reduktive Angriff auf **10** mit hoher Selektivität zum β -Alkohol **17**; der α -Alkohol wird lediglich zu 5.7% gebildet.



Die Synthese der Verbindungen **16**, **10** und **17** erfolgte, um zu prüfen, ob die 14,15-Doppelbindung in einem C-Nor-D-homosteroid stereoselektiv hydriert werden kann.

Wie die tabellarisch aufgeführten Daten zeigen, liefert die Hydrierung in allen drei Fällen Gemische der C-14-Isomeren, jedoch mit ausgeprägter Selektivität zugunsten der 14 β -H-Verbindungen. Während das 14 β / α -Verhältnis bei der Hydrierung des Ketons **10** weitgehend vom Reaktionsmedium unabhängig ist, ergibt sich bei der Absättigung der Alkohole **16** und **17** eine recht deutliche Verschiebung zugunsten des 14 α -H-Anteils, wenn man von neutralen zu basischen Reaktionsbedingungen übergeht. Wie zu erwarten, macht sich der Einfluß der β -Hydroxygruppe von **17** in einer zusätzlichen Erhöhung des 14 α -H-Anteils bemerkbar.

Tab.: Anteil an 14 β - und 14 α -H-Produkt bei der katalytischen Hydrierung von **16**, **10** und **17**

Edukt	Katalysator	Lösungsmittel	14 β -H (%)	14 α -H (%)
16	Pd/C 10%	Äthanol	94.4	5.6
	Pd/CaCO ₃ 10%	Äthanol	92.3	7.7
	Pd/C 10%	THF + 10% Ät ₃ N	77.2	22.8
10	Pd/C 10%	Äthanol	85.0	15.0
	Pd/C 10%	THF + 10% Ät ₃ N	81.1	18.9
17 ^{*)}	Pd/C 10%	Äthanol	73.0	27.0
	Pd/C 10%	THF + 10% Ät ₃ N	57.9	42.1

^{*)} Das 14 β / α -Verhältnis bei der Hydrierung von **17** wurde nach Jones-Oxidation des Produktgemisches gaschromatographisch ermittelt.

Durch geeignete Wahl der Hydrierungsbedingungen, der Konfiguration an C-17a und der Art des dort stehenden Substituenten ist es also auch in der C-Nor-D-homo-

Reihe möglich, durch Hydrierung einer 14,15-Doppelbindung in die „natürliche“ 14 α -H-Reihe zu gelangen.

Die Verbindungen der 14 α -Serie unterscheiden sich in ihren NMR-Spektren deutlich von den entsprechenden Verbindungen der 14 β -Reihe. So zeigt der durch Oxidation des Alkohols **19** erhaltene 14 α -H-C-Nor-D-homoequilenin-3-methyläther (**21**) gegenüber der 14 β -H-Verbindung **11** eine deutliche Verschiebung des Signals ($\Delta\delta = 0.32$ ppm) der angulären Methylgruppe zu höherem Feld.

Bisher wurden die Verbindungen **11**, **18**, **19**, **21** biologisch geprüft. Im Allen-Doisy-Test und im Antifertilitätstest bei der graviden Ratte erwiesen sie sich als inaktiv.

Herrn Dr. A. Seeger danken wir für die Unterstützung bei der Interpretation der NMR-Spektren. Den Herren H. Vierhufe und G. Ast sei für geschickte experimentelle Mitarbeit gedankt. Die Elementaranalysen wurden in unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dipl.-Ing. J. Huber durchgeführt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztisch. — NMR-Spektren: TMS als interner Standard, HA-100 der Fa. Varian. — IR-Spektren: Perkin-Elmer Modell 621. — UV-Spektren: Beckman DK 1A.

(2Z,4E)-2-Methoxy-5-(3-methoxyphenyl)-2,4-pentadiensäure-methylester (**4a, b**): Zu einer Suspension von 11.2 g 80proz. NaH in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Argon tropfenweise eine Lösung von 84.4 g 2-(Dimethoxyphosphoryl)-2-methoxyessigsäure-methylester in 200 ml DMF und rührt bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung (ca. 3 h). Dazu tropft man anschließend bei 0°C eine Lösung von 57.3 g *m*-Methoxyzimtaldehyd (**3**) in 200 ml DMF und rührt weitere 2 h bei 25°C. Danach gießt man in ca. 3 Liter Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht die vereinigten organischen Phasen gründlich mit gesätt. NaCl-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und engt im Rotationsverdampfer ein: 76.7 g hellgelbes Öl, das so in die Folgereaktion eingesetzt werden kann. Zu analytischen Zwecken wurde eine Probe (3 g) durch Gradientenchromatographie an Kieselgel (Benzin/Essigester 0–10%) getrennt.

Fraktion I: 1.9 g (2Z, 4E)-Ester **4a**: Öl. — UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 208$ nm ($\epsilon = 15800$), 239 (7370), 246 (7390), 254 (5870), 318 (33000). — IR (Ölfilm): 1718 (C=O), 1620, 1590, 1573 cm⁻¹ (C=C). — NMR (CDCl₃): $\delta = 3.76$ ppm (s, 3H, 2-OCH₃), 3.80 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 6.62–7.29 (7H, Ar-H + Vinyl-H).

C₁₄H₁₆O₄ (248.4) Ber. C 67.73 H 6.50 O 25.78 Gef. C 67.51 H 6.43 O 25.62

Fraktion II: 0.9 g (2E, 4E)-Ester **4b**: Öl. — UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 213$ nm ($\epsilon = 17800$), 236 (7680), 246 (6840), 261 (4770), 321 (25800). — IR (Ölfilm): 1720 (C=O), 1619, 1590, 1571 cm⁻¹ (C=C). — NMR (CDCl₃): $\delta = 3.70$ ppm (s, 3H, 2-OCH₃), 3.79 (s, 3H, ArOCH₃), 3.84 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.02 (d, *J* = 11 Hz, 1H, 5-H), 6.55 (d, *J* = 15 Hz, 1H, 3-H), 7.78 (dd, 1H, 4-H).

C₁₄H₁₆O₄ (248.3) Ber. C 67.73 H 6.50 O 25.78 Gef. C 67.20 H 6.37 O 25.90

6-Methoxy-1-naphthoesäure-methylester (**5**): 40 g **4a, b**, 38 g *p*-Toluolsulfonsäure und 260 mg Jod werden in 1 Liter Benzol 2.5 h unter Argon am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wäscht man mit gesätt. NaHCO₃-Lösung neutral, trocknet über Na₂SO₄, engt ein und erhält ein dunkelbraunes Öl (37.6 g). Nach Chromatographie an Kieselgel (Benzin/Essigester 0–30%) verbleiben 25.2 g (72%) **5**, Schmp. 44–45°C.

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 212 nm (ϵ = 35700), 236 (37800), 253 (10500), 295 (4880), 334 (2800). – NMR (CDCl_3): δ = 3.89 ppm (s, 3H, ArOCH_3), 3.96 (s, 3H, CO_2CH_3). – IR (KBr): 1712 ($\text{C}=\text{O}$), 1623, 1592, 1579 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (216.2) Ber. C 72.21 H 5.59 O 22.20 Gef. C 72.58 H 5.68 O 22.15

6-Methoxy-1-naphthalinmethanol (6): Eine Lösung von 10 g (46 mmol) 5 in 250 ml absol. Benzol wird bei 0°C unter Argon tropfenweise mit 83.5 ml (0.1 mol) einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol versetzt. Es wird 60 min bei 0°C gerührt und anschließend durch vorsichtige Zugabe von 30 ml Wasser hydrolysiert. Man rührt weitere 30 min bei Raumtemp., saugt den Niederschlag über eine Fritte ab und wäscht gründlich mit Benzol und Essigester nach. Das Filtrat wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Es verbleibt ein farbloses Öl, das aus Diisopropyläther kristallisiert wird. Nach Umkristallisation aus Diisopropyläther Ausb. 7.60 g (88%), Schmp. 99–101°C.

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 215 nm (ϵ = 59800), 228 (71100), 256 (3090), 265 (4230), 275 (5050), 285 (3880), 304 (916), 316 (1630), 325 (1490), 330 (2110). – NMR (CDCl_3): δ = 2.34 ppm (s, 1H, OH), 3.87 (s, 3H, ArOCH_3), 4.96 (s, 2H, CH_2O), 7.06–8.04 (m, 6H, Ar-H). – IR (KBr): 3350 (OH), 1630, 1605, 1588 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (188.2) Ber. C 76.57 H 6.43 O 17.00 Gef. C 76.57 H 6.83 O 16.70

1-Brommethyl-6-methoxynaphthalin (7): Eine Lösung von 6.5 g (34 mmol) 6 in 50 ml absol. Benzol wird mit 11.5 g (42 mmol) Phosphortribromid und 0.01 ml Pyridin 2 h bei 50°C unter Argon gerührt. Anschließend gießt man in ca. 100 ml Eiswasser, extrahiert mit Äther, wäscht die organische Phase mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung und gesätt. NaCl -Lösung neutral, trocknet über Na_2SO_4 und engt i. Vak. ein. Aus Äther Ausb. 7.53 g (88%), Schmp. 87–88°C.

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 216 nm (ϵ = 30900), 233 (4060), 284 (5750), 291 (5470), 232 (2310), 332 (2460), 336 (2280). – NMR (CDCl_3): δ = 3.92 ppm (s, 3H, OCH_3), 4.92 (s, 2H, CH_2Br), 7.13–8.12 (m, 6H, Ar-H). – IR (KBr): 1621, 1594, 1579 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}$ (251.1) Ber. C 57.50 H 4.41 Br 31.79 O 6.37

Gef. C 57.61 H 4.32 Br 31.60 O 6.46

2-(6-Methoxy-1-naphthylmethyl)-2-methyl-1,3-cyclohexandion (8): 6.6 g (26 mmol) 7 und 4.7 g (28 mmol) 2-Methyl-1,3-cyclohexandion-Kaliumsalz werden in 40 ml Toluol und 40 ml Dimethylformamid 18 h bei 50°C unter Argon gerührt. Anschließend gießt man in 300 ml Wasser, extrahiert mit Essigester und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie an Kieselgel (Benzin/Essigester 0–25%) Ausb. 5.51 g (71.5%), Schmp. 79–80.5°C (Diisopropyläther).

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 230 nm (ϵ = 42900), 270 (4150), 279 (4860), 290 (4050), 318 (1660), 327 (1540), 332 (2100). – NMR (CDCl_3): δ = 1.38 ppm (s, 3H, CH_3), 3.56 (s, 2H, ArCH_2), 3.91 (s, 3H, OCH_3). – IR (KBr): 1721, 1691 ($\text{C}=\text{O}$), 1625, 1597 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (296.3) Ber. C 77.00 H 6.80 O 16.20 Gef. C 76.78 H 6.87 O 16.16

7-Methoxy-2-methyl-1H-benz[e]inden-3-buttersäure (9): 1.0 g (3.4 mmol) Dion 8 und 1 g p-Toluolsulfonsäure werden in 20 ml Benzol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen gießt man in 100 ml Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht mit gesätt. NaCl -Lösung, trocknet über Na_2SO_4 und engt ein. Das feste gelbliche Rohprodukt wird aus Äther umkristallisiert. 0.72 g (72%), Schmp. 139–140°C.

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 210 nm (ϵ = 30800), 254 (37800), 264 (31800), 288 (5680), 299 (7640), 311 (7320), 335 (1420), 350 (1720), 366 (1410). – NMR (CDCl_3): δ = 2.10 ppm (s, 3H, CH_3), 2.40 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2CO_2), 2.62 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2CO_2), 3.52 (s, 2H, 1-H), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 7.04–7.20 (m, 2H, 6-, 8-H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H, 4-H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1H, 5-H), 7.78 (d, J = 10 Hz, 1H, 9-H). – IR (KBr): 3300–2500 (OH), 1620, 1589, 1579 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (296.3) Ber. C 77.00 H 6.80 O 16.20 Gef. C 76.78 H 6.73 O 16.19

Cyclisierung von 8 mit Polyphosphorsäure: 3.5 g **8** und 18.8 g Polyphosphorsäure werden 50 min bei Raumtemp. gerührt. Danach gibt man 90 ml Wasser zu und rührt bis zur vollständigen Lösung der Polyphosphorsäure. Es wird mit Essigester extrahiert, mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das ölige Rohprodukt (3.05 g) wird an Kieselgel (Benzin/Essigester 0–10%) chromatographiert.

Fraktion I: 210 mg ($\pm$)-3-Methoxy-D-homo-C-nor-14 β -östra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17a-on (**11**), Schmp. 132–134°C. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 228 nm (ϵ = 59500), 242 (25700), 266 (5890), 277 (5690), 285 (3420), 304 (1770), 310 (1370), 324 (2190), 339 (2720). – NMR (CDCl₃): δ = 1.42 ppm (s, 3H, CH₃), 2.83 (d, J = 17 Hz, 1H, 11-H), 3.92 (d, J = 17 Hz, 1H, 11-H), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (t, J = 5 Hz, 1H, 14-H), 7.08–7.23 (m, 3H, 2-, 4-, 7-H), 7.59 (d, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 7.68 (d, J = 9 Hz, 1H, 1-H). – IR (KBr): 1701 (C=O), 1625, 1597 cm⁻¹ (C=C).

C₁₉H₂₀O₂ (280.3) Ber. C 81.39 H 7.19 O 11.41 Gef. C 81.08 H 7.24 O 11.45

Fraktion II: 139 mg ($\pm$)-3-Methoxy-D-homo-C-nor-1,3,5(10),6,8,14-östrahexaen-17a-on (**10**), Schmp. 98–99°C. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 216 nm (ϵ = 13100), 236 (25300), 244 (35900), 252 (53900), 261 (59200), 283 (12600), 294 (19000), 306 (19600), 323 (1580), 339 (1890), 356 (1680). – NMR (CDCl₃): δ = 1.37 ppm (s, 3H, CH₃), 3.07 (d, J = 17 Hz, 1H, 11-H), 3.65 (d, J = 17 Hz, 1H, 11-H), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.21 (dd, J = 6 und 2.5 Hz, 1H, 15-H), 7.16 (m, 2H, 2-, 4-H), 7.46 (d, J = 9 Hz, 1H, 7-H), 7.60 (d, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 7.70 (d, J = 10 Hz, 1H, 1-H). – IR (KBr): 1705 (C=O), 1625, 1595 cm⁻¹ (C=C).

C₁₉H₁₈O₂ (278.3) Ber. C 81.98 H 6.52 O 11.50 Gef. C 81.70 H 6.62 O 11.23

Fraktion III: 112 mg ($\pm$)-3-Methoxy-D-homo-C-nor-1,3,5(10),6,8,14,16-östraheptaen-17a-on (**12**), Schmp. 162°C, gelbe Kristalle. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 224 nm (ϵ = 5600), 246 (41100), 264 (14600), 286 (9280), 299 (8330), 352 (6320), 368 (7260), 411 (10000). – NMR (CDCl₃): δ = 1.34 ppm (s, 3H, CH₃), 3.34 (s, 2H, 11-H), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 5.99 (d, J = 9 Hz, 1H, 17-H), 6.49 (d, J = 6 Hz, 1H, 15-H), 7.14–7.30 (m, 3H, 2-, 4-, 16-H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1H, 7-H), 7.80 (d, J = 9 Hz, 1H, 1-H). – IR (KBr): 1660 (C=O), 1619, 1591, 1570, 1531 cm⁻¹ (C=C).

C₁₉H₁₆O₂ (276.3) Ber. C 82.58 H 5.84 O 11.58 Gef. C 82.30 H 5.68 O 11.72

3t-Acetoxy-2-(6-methoxy-1-naphthylmethyl)-2r-methyl-1-cyclohexanon (**13b**)

a) **Partielle Reduktion von 8:** Zu einer Lösung von 4.0 g (13.5 mmol) **8** in 250 ml Äthanol tropft man bei –30°C eine Lösung von 127 mg Natriumborhydrid in 50 ml 80proz. wäBr. Äthanol. Anschließend wird 90 min bei –30°C gerührt, mit 2 N HCl vorsichtig angesäuert und i. Vak. weitgehend eingeeengt. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser aufgenommen und die Lösung mit Essigester extrahiert. Man erhält 4.1 g gelbliches Öl, das ohne weitere Reinigung zur Acetylierung eingesetzt wird.

b) **Acetylierung:** 4.1 g des unter a) erhaltenen Rohproduktes werden in 10 ml Acetanhydrid und 1 ml Pyridin 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend tropft man die Reaktionslösung vorsichtig in gesätt. NaHCO₃-Lösung und rührt weitere 30 min bei Raumtemp. Nach Extraktion mit Essigester wird wie üblich aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt wird an ca. 300 g Kieselgel (Hexan/Aceton 0–12%) chromatographiert. Die ölige Hauptfraktion kristallisiert nach Anspritzen mit Diisopropyläther. Aus Diisopropyläther 2.8 g, Schmp. 101.5–103°C.

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 215 nm (ϵ = 33100), 230 (16400), 244 (14800), 259 (3340), 268 (4610), 278 (5650), 289 (4660), 303 (1130), 317 (1800), 326 (1650), 331 (2430). – NMR (CDCl₃): δ = 0.92 ppm (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, COCH₃), 3.35 (d, J = 14 Hz, 1H, ArCH₂), 3.63 (d, J = 14 Hz, 1H, ArCH₂), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.98 (m, 1H, 3-H). – IR (KBr): 1747, 1709 (C=O); 1629, 1600 cm⁻¹ (C=C).
C₂₁H₂₄O₄ (340.4) Ber. C 74.09 H 7.11 O 18.80 Gef. C 74.38 H 7.21 O 18.46

17 α -Acetoxy-3-methoxy-D-homo-C-nor-1,3,5(10),6,8,14-östrahexaen (15): 1.25 g **13b** und 6.8 g Polyphosphorsäure werden 90 min bei Raumtemp. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt, wie bereits beschrieben. Das braungelbe, ölige Rohprodukt wird an ca. 100 g Kieselgel (Benzin/Essigester 0–25%) chromatographiert. Man erhält 0.98 g (84%) farbloses Öl.

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 215 nm (ϵ = 16200), 235 (25550), 242 (31800), 250 (46900), 259 (55600), 281 (10500), 291 (15000), 303 (16100), 326 (1300), 340 (1720), 357 (1440). – NMR (CDCl_3): δ = 1.25 ppm (s, 3H, CH_3), 1.99 (s, 3H, COCH_3), 2.88 (d, J = 16 Hz, 1H, 11-H), 3.19 (d, J = 16 Hz, 1H, 11-H), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 5.33 (m, 1H, 17a-H), 5.99 (t, 1H, J = 3 Hz, 15-H), 7.10–7.76 (m, 5H, Ar-H). – IR (Ölfilm): 1730 (C=O); 1620, 1591 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (322.4) Ber. C 78.23 H 6.88 O 14.89 Gef. C 78.40 H 6.72 O 14.71

($\pm$)-3-Methoxy-D-homo-C-nor-1,3,5(10),6,8,14-östrahexaen-17 α -ol (**16**): Eine Lösung von 2.75 g **15** in 53 ml THF wird bei -20°C portionsweise mit 320 mg LiAlH_4 versetzt. Nach der Zugabe rührt man noch 20 min bei -20°C , zersetzt anschließend durch vorsichtiges Zutropfen von 3 ml Wasser, filtriert, gießt das Filtrat in 200 ml Wasser, extrahiert mit Essigester und verdampft. Es verbleibt ein farbloses Öl, das aus Isopropyläther kristallisiert wird. 1.85 g (77%), Schmp. 115–116°C.

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 214 (ϵ = 13400), 234 (23400), 243 (33800), 250 (53100), 259 (63400), 281 (11700), 292 (17100), 303 (18800), 327 (1280), 342 (1840), 358 (1660). – NMR (CDCl_3): δ = 1.16 ppm (s, 3H, CH_3), 2.88 (d, J = 16 Hz, 1H, 11-H), 3.58 (d, J = 16 Hz, 1H, 11-H), 4.02 (m, 1H, 17a-H), 5.98 (t, J = 4 Hz, 1H, 15-H), 7.06–7.18 (m, 2H, 2-, 4-H), 7.40–7.72 (m, 3H, 1-, 6-, 7-H). – IR (KBr): 3320 (OH); 1669, 1624, 1592, 1580 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (280.3) Ber. C 81.39 H 7.19 O 11.41 Gef. C 81.26 H 6.88 O 11.60

Oxidation **16** $\rightarrow$ **10**: 500 mg **16** und 980 mg Dicyclohexylcarbodiimid werden in 3.5 ml Dimethylsulfoxid, 1.5 ml Benzol und 0.03 ml 5 M Phosphorsäure 3.5 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung s. Darstellung von **21** aus **19**. Nach Chromatographie über 100 g Kieselgel (Hexan/Aceton 0–10%) 350 mg **10** (70%).

Hydrierung von **16**

($\pm$)-3-Methoxy-D-homo-C-nor-14 α - und -14 β -östra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 α -ol (**19** und **18**): Eine Lösung von 1.49 g **16** in 130 ml THF und 13 ml Triäthylamin wird mit 630 mg 10proz. Palladium/Kohle unter Normaldruck bei 25°C hydriert. Nach Aufnahme von 120 ml Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat in 300 ml Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden mit 1 N HCl und gesätt. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Man erhält 1.5 g farbloses Öl, das aus zwei Komponenten besteht. Das Produktgemisch wird an 200 g Kieselgel (Hexan/Essigester 0–8%) chromatographiert.

Fraktion I: 276 mg **19**, Schmp. 121–122°C (Diisopropyläther). – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 222 nm (ϵ = 65300), 258 (3370), 268 (4460), 278 (4790), 289 (2920), 315 (1180), 328 (2250), 338 (2280), 343 (2800). – NMR (CDCl_3): δ = 0.84 ppm (s, 3H, CH_3), 3.38 (m, 1H, 14-H), 3.28 (d, J = 15 Hz, 1H, 11-H), 2.75 (d, J = 15 Hz, 1H, 11-H), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (m, 1H, 17a-H), 7.04–7.28 (m, 3H, 2-, 4-, 7-H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 7.65 (d, J = 9 Hz, 1H, 1-H). – IR (KBr): 3380 (OH); 1630, 1592, 1577 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (282.4) Ber. C 80.81 H 7.85 O 11.33 Gef. C 80.81 H 7.96 O 11.21

Fraktion II: 862 mg **18**, Schmp. 102–103.5°C (Diisopropyläther). – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 229 nm (ϵ = 60400), 236 (50000), 243 (22300), 257 (3380), 266 (4460), 277 (4670), 287 (2790), 313 (1040), 320 (1460), 325 (2070), 336 (2030), 340 (2600). – NMR (CDCl_3): δ = 1.16 ppm (s, 3H, CH_3), 2.82 (m, 1H, 14-H), 2.83 (d, J = 16 Hz, 1H, 11-H), 3.30 (d, J = 16 Hz, 1H, 11-H), 3.75 (m, 1H, 17a-H),

3.90 (s, 3H, OCH₃), 7.06–7.30 (m, 3H, 4-, 2-, 7-H), 7.56 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 6-H), 7.70 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 1-H).

C₁₉H₂₂O₂ (282.4) Ber. C 80.81 H 7.85 O 11.33 Gef. C 80.48 H 7.56 O 11.68

(±)-3-Methoxy-D-homo-C-nor-14α-östra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17a-on (21): 160 mg **19** und 342 mg Dicyclohexylcarbodiimid werden in 1 ml DMSO und 0.5 ml Benzol gelöst und nach Zusatz von 0.01 ml 5 M Phosphorsäure 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit 5 ml Essigester verdünnt und die Lösung von 0.5 g Oxalsäure in 2 ml Methanol zugetropft. Der ausgefallene Cyclohexylharnstoff wird abgesaugt, mit Essigester gründlich gewaschen; das Filtrat mit gesätt. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingengt, der Rückstand über ca. 50 g Kieselgel (Hexan/Aceton 0–15%) filtriert und die Hauptfraktion aus Diisopropyläther umkristallisiert. 92 mg, Schmp. 160–162°C.

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 232$ nm ($\epsilon = 62800$), 258 (4090), 278 (5210), 289 (3170), 313 (1140), 326 (2110), 335 (2080), 341 (2590). — NMR (CDCl₃): $\delta = 1.10$ ppm (s, 3H, CH₃), 2.98 (d, $J = 16$ Hz, 1H, 11-H), 3.34 (d, $J = 16$ Hz, 1H, 11-H), 3.19 (m, 1H, 14-H), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 7.06–7.22 (m, 3H, 2-, 4-, 7-H), 7.59 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 6-H), 7.68 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 1-H). — IR (KBr): 1707 (C=O); 1628, 1590, 1571 cm⁻¹ (C=C).

C₁₉H₂₀O₂ (280.3) Ber. C 81.39 H 7.19 O 11.41 Gef. C 81.28 H 7.26 O 11.51

(±)-3-Methoxy-D-homo-C-nor-1,3,5(10),6,8,14-östrahexaen-17aβ-ol (17): Eine Lösung von 100 mg Keton **10** in 50 ml Äthanol wird unter Eiskühlung tropfenweise mit 18 mg Natriumborhydrid in 2.2 ml 80proz. wäbr. Äthanol versetzt. Man rührt 60 min, engt anschließend auf ca. 10 ml ein, gießt in 50 ml Wasser und extrahiert mit Essigester. Der Rückstand wird an ca. 50 g Kieselgel (Benzin/Essigester 0–20%) chromatographiert. Die Hauptfraktion enthält 83 mg **17** als farbloses Öl.

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 216$ nm (13100), 234 (22400), 243 (32300), 250 (50300), 259 (59100), 280 (10700), 292 (15800), 303 (16800), 326 (1190), 341 (1700), 357 (1550). — NMR (CDCl₃): $\delta = 1.18$ ppm (s, 3H, CH₃), 3.04 (d, $J = 16$ Hz, 1H, 11-H), 3.25 (d, $J = 16$ Hz, 1H, 11-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (m, 1H, 17a-H), 5.80 (t, $J = 3$ Hz, 1H, 15-H), 7.08–7.21 (m, 2H, 2-, 4-H), 7.40–7.75 (m, 3H, 1-, 6-, 7-H). — IR (Ölfilm): 3320 (OH), 1668, 1621, 1592, 1580 cm⁻¹ (C=C).

C₁₉H₂₀O₂ (280.3) Ber. C 81.39 H 7.19 O 11.41 Gef. C 81.30 H 7.26 O 11.10

Hydrierung der Verbindungen **10**, **16**, **17**: 100 mg Substanz wurden in 20 ml der in der Tabelle aufgeführten Lösungsmittel gelöst und nach Zusatz von 20 mg Katalysator bei Normaldruck und Raumtemp. hydriert.

[556/75]