

Totalsynthese optisch aktiver Steroide, XX¹⁾

Darstellung eines 7 α -Methylostratriens durch stereoselektive Methylierung von Östratrien-6-on

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

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

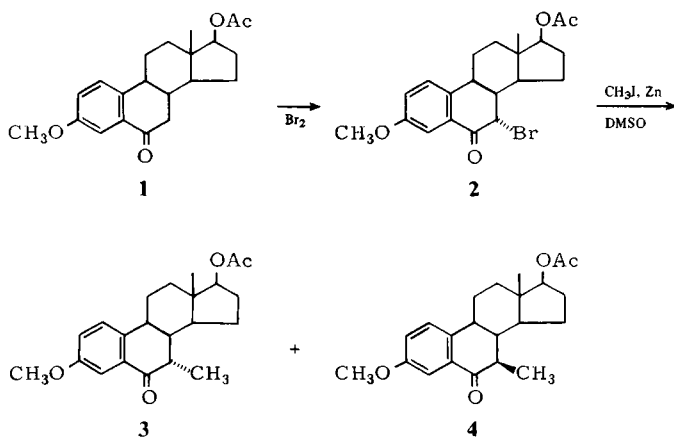
Eingegangen am 22. Juni 1981

6-Cyanoöstratrien **15** wird durch Luftoxidation im Zweiphasensystem in das 6-Oxoöstratrien **13** übergeführt. Dieses wird stereoselektiv zum 7 α -Methylostratrienon **19a** alkyliert, das ein Zwischenprodukt zur Synthese eines starken Östrogens darstellt.

Total Synthesis of Optically Active Steroids, XX¹⁾. – Synthesis of 7 α -Methylestratriene by Stereoselective Methylation of Estratrien-6-one

6-Cyanoestratriene **15** was oxidized by oxygen in a two-phase system to the 6-oxoestratriene **13**. This is stereoselectively alkylated to the 7 α -methylestratrienone **19a** which is an intermediate for the synthesis of a highly potent estrogen.

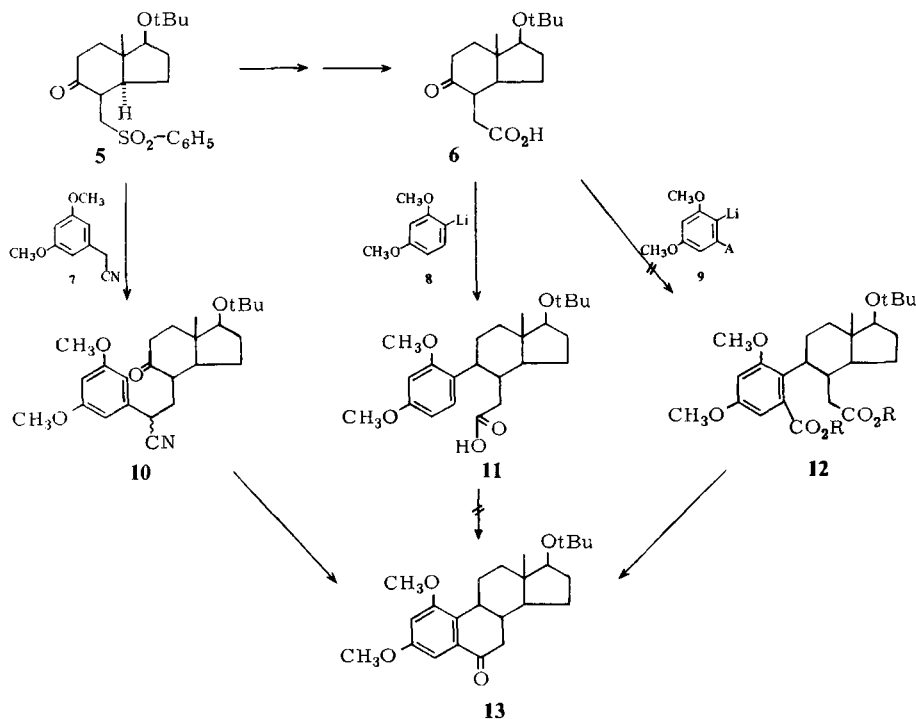
Für das hochwirksame Östrogen 1,3-Diacetoxy-17 α -ethinyl-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol²⁾ (**27**) wird hier eine Totalsynthese³⁾ mitgeteilt: Durch vorhergehende Untersuchungen war festgestellt worden, daß ein Substituent in Position 7 die axiale α -Stellung, wahrscheinlich aus sterischen Gründen, bevorzugt, falls eine Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts möglich ist und keine speziellen weiteren



Wechselwirkungen vorliegen¹⁾. Da die direkte Methylierung des als Modellsubstanz verfügbaren 17 β -Acetoxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-6-ons⁴⁾ (**1**) mit Methyljodid und Lithium-diisopropylamid bzw. Lithium-bis(trimethylsilyl)amid nur unvollständig verlief, wurde der Umweg über das 7 α -Bromid⁵⁾ **2** gewählt.

Die Methylierung des Bromids **2** mit Methyljodid in Benzol und Dimethylsulfoxid in Anwesenheit von Zinkpulver⁴⁾ ergibt das Monomethylketon **3/4** in fast quantitativer Ausbeute, das Isomerenverhältnis von 7 α -: 7 β -Methylöstratrien-6-on ist 3:2. Erwärmt man diese Mischung oder auch reines 7 α - bzw. 7 β -Methylöstratrien-6-on in wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan mit Natriummethylat 2 Stunden auf 60°C, so isoliert man die Isomeren **3** und **4** im Verhältnis 9:1. Da diese Mischung eine Reindarstellung von **3** durch Kristallisation erlaubt, schien eine Totalsynthese des 1,3-Dimethoxyöstratrien-6-ons vernünftig.

Ausgehend von dem leicht zugänglichen, optisch aktiven Sulfon **5**⁶⁾ sollten sich die drei Seco-Verbindungen **10**, **11** und **12** darstellen lassen, die als Ausgangsmaterial zur Cyclisierung zum 6-Keton **13** geeignet erscheinen.



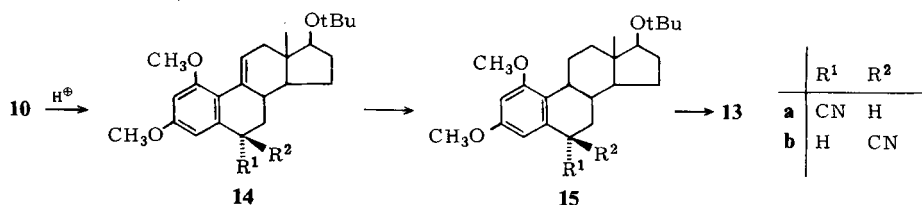
Durch Reaktion von **5** mit Kaliumcyanid¹⁾ und nachfolgende Hydrolyse läßt sich **6** in 50% Ausbeute herstellen. Die Umsetzung des Lithiumsalzes von **6** mit der Lithiumverbindung **8**⁷⁾ liefert nach Mesylatbildung, Eliminierung und Hydrierung der 9,11-Doppelbindung (Steroid-Zählung) glatt die 5,6-Secoverbindung **11**, die aber, fast erwartungsgemäß⁸⁾, auch unter drastischen Bedingungen^{9,10)} nicht cyclisiert werden konnte.

Für Verbindung **11** wurde die dem Steroid entsprechende äquatoriale Anordnung der Substituenten an C-8 und C-9 (Steroid-Zählung) zwar nicht bewiesen, ist aber von der Art der Darstellung her wahrscheinlich.

Der Ringschluß der 6,7-Secoverbindung **12** konnte nicht untersucht werden, da die Lithiumorganische Verbindung **9** [$A = \text{CO}_2\text{Li}, \text{CH}(\text{OCH}_2)_2, \text{CH}_2\text{OH}$] mit **6** (als Lithiumsalz oder als *tert*-Butylester) nicht reagierte.

Schließlich wurde in der Verbindung **10** ein geeignetes Zwischenprodukt gefunden, das sich ohne Aromatisierung des B-Rings cyclisieren läßt und dessen Nitrilgruppe eine verkappte Carbonylgruppe darstellt.

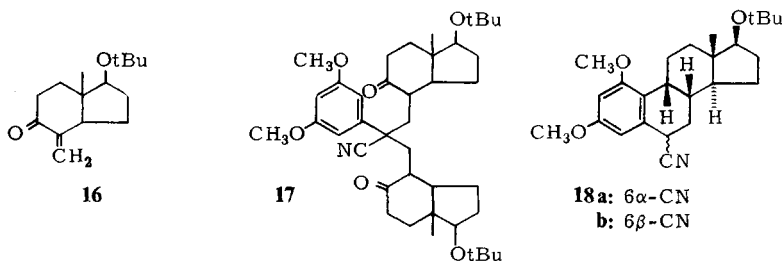
Darstellung von 13



Die Kondensation des Benzylcyanids **7**¹¹⁾ mit dem Sulfon **5** kann auf verschiedene Weise erfolgen: In wasserfreiem Toluol wird **7** mit Kaliumhydrid deprotoniert und dann bei Raumtemperatur mit der Lösung von **5** in Toluol versetzt. In einem Eliminierungs-Additions-Prozeß bildet sich **10**.

Es ist bemerkenswert, wie sehr diese Kondensation von den Reaktionsbedingungen abhängig ist: In polaren Lösungsmitteln, wie Ethanol, dimerisiert das Methylenketon **16** rascher, als die Addition von **7** erfolgen kann.

Verwendet man Lithiumhydrid oder Natriumhydrid als Base, so ist diese „Dimerisierung“ selbst in Toluol zu beobachten.



Als Nebenprodukt der Kondensation entsteht die Verbindung **17** durch eine 1:2-Kondensation von **7** und **5**, besonders bei langsamer Zugabe von **5** in Ausbeuten bis 20%. Derartige Doppelalkylierungen können oft durch Verwendung der Zweiphasentechnik unterdrückt werden¹²⁾. Tatsächlich läßt sich die Kondensation auch in dem System Toluol und 50proz. Kalilauge mit Benzyltriethylammoniumchlorid als Phasentransfer-Katalysator durchführen. Es tritt das unerwünschte **17** nur zu etwa 6% auf, doch findet man wieder etwas dimeres Methylenketon. Die viel einfachere Reaktionsführung macht die Arbeitsweise im Zweiphasensystem überlegen.

Die Secoverbindungen **10** können ohne Isomerisierung der Nitrilgruppe mit Säure cyclisiert werden. Das Rohprodukt der Kondensation liefert bei Cyclisierung mit 10 N HCl in Methanol das 6 α -Nitril **14a** direkt als kristallinen Niederschlag in 50% Ausbeute.

Weitere 15 – 20% **14a** lassen sich aus der Mutterlauge gewinnen, wenn man die relativ konzentrierte methanolische Lösung mit katalytischen Mengen Natriummethylat bei Raumtemperatur rührt, wobei der Anteil an β -Nitril **14b** zu **14a** isomerisiert und ausfällt. Die angegebenen Ausbeuten sind auf das Sulfon **5** bezogen.

Das 6 β -Nitril **14b** wird glatt zu **15b** hydriert. Dagegen liefert das aus der Cyclisierung kristallin anfallende 6 α -Nitril **14a** eine Mischung aus etwa gleichen Teilen **15a** und der zu **15** isomeren, unnatürlichen 9 β H-Verbindung **18**. Die 6 α -Nitrilgruppe behindert also die Hydrierung der 9,11-Doppelbindung von der Unterseite.

Das 6 α -Nitril **14a** wird langsamer hydriert als das 6 β -Nitril **14b**. Führt man die Hydrierung in Anwesenheit einer starken Base aus, die eine rasche Äquilibrierung zwischen **14a** und **14b** während der gesamten Hydrierung ermöglicht, so verläuft die Reaktion offensichtlich über **14b** nach **15b**, das sich, ebenfalls basenkatalysiert, wieder zu **15a** isomerisieren kann: Man isoliert in hoher Ausbeute eine Mischung der Isomeren **15a** und **15b**, die beide die *trans*-Verknüpfung des natürlichen Steroidgerüsts besitzen, wenn man zur Lösung von **14a** in Ethanol und Benzol eine kleine Menge Lithiumhydrid zusetzt und dann hydriert.

Die Einstellung des Gleichgewichts zwischen **14a** und **14b** (Verhältnis etwa 1 : 1 nach DC) ist in alkalischer Lösung mit Alkalialkoholaten bei Raumtemperatur in 1 bis 2 Minuten beendet.

Die Geschwindigkeit der Isomerisierung mit Lithium-, Natrium- und Kalium-ethylat, dargestellt durch Auflösen der betreffenden Hydride in der Reaktionslösung, ist etwa gleich. Trotzdem ist das Verhältnis der *trans*-verknüpften Isomeren **15a** und **15b** zu den *cis*-verknüpften Isomeren **18** aber stark von der zugesetzten Base abhängig.

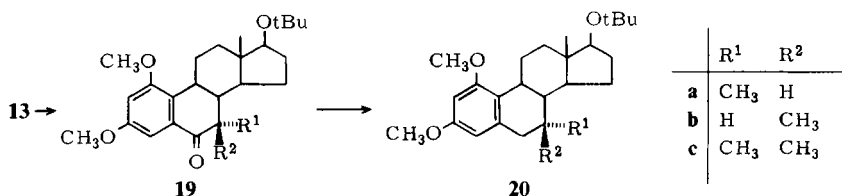
Gaschromatographisch findet man den Anteil an **18** bei Verwendung des Ethylats (dargestellt aus dem jeweiligen Alkalihydrid) von Lithium zu 7.3%, von Natrium zu 11.0% und von Kalium zu 37.7%. Es scheint allerdings, daß nicht allein das Kation der Base das Hydrierergebnis beeinflusst, sondern daß insbesondere geringe Verunreinigungen in der Base in hohem Maße für die starken Effekte verantwortlich sind. Verwendet man nämlich käufliche Alkoholate (Natriummethylat, Kalium-*tert*-butylat) oder Hydroxide, so sind zwar starke Unterschiede, aber keine klaren Abhängigkeiten vom Kation festzustellen.

Die Isomeren **15a** und **15b** werden aus der Hydrierung in etwa gleichen Mengen als ölige Mischung erhalten. Auch nach präparativer Trennung zeigen sie keine Neigung zur Kristallisation.

Die Reaktion des Anions des Nitrils **15** mit Sauerstoff¹³⁾ verläuft bei Raumtemperatur fast momentan. Die vollständige Deprotonierung der durch Destillation gereinigten, insbesondere alkoholfreien Nitrile kann in kleinen Ansätzen mit Lithium-diisopropylamid, besser aber durch zweistündiges Erwärmen auf 50°C mit der doppelten Menge Natriumhydrid in Dimethylformamid erfolgen. Nach Einleitung von Sauerstoff und Aufarbeitung wird das Keton **13** in Ausbeuten bis 64% (bezogen auf **14a**) isoliert, ohne daß ein Hydroperoxynitril oder ein Cyanhydrin anfällt. Wegen der ungenügenden Reproduzierbarkeit dieses Verfahrens wurde die Luftoxidation schließlich im Zweiphasensystem¹⁴⁾ Toluol und 50proz. Kalilauge mit Benzyltriethylammoniumchlorid durchge-

führt. Das Isomerengemisch **15** kann als Rohprodukt eingesetzt werden und liefert eine Ausbeute von 68% kristallinem Keton **13** (bezogen auf **14a**).

Darstellung von **20a**



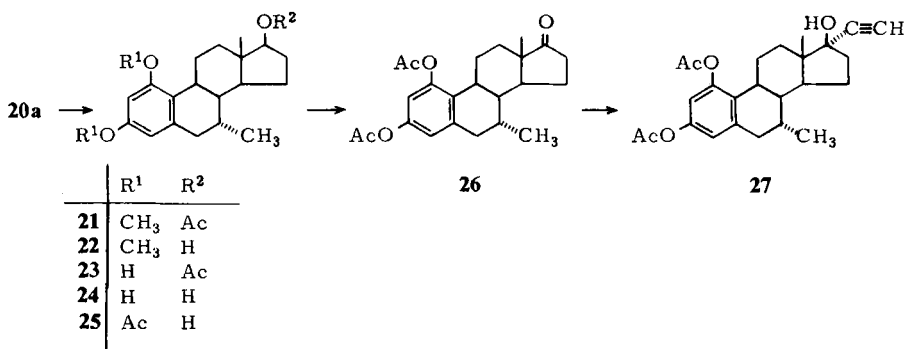
Im Gegensatz zur Modellverbindung liefert die Methylierung des Lithiumenolats von **13** glatt die Monomethylketone **19a** und **19b** in einem Verhältnis von 1:5. Das 7 β -Methylketon **19b** lässt sich durch Erwärmen mit Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan auf 60°C und anschließende Protonierung fast vollständig zum 7 α -Methylketon **19a** isomerisieren (**19a**:**19b** = 94.8:3.1). Methyliert man aber das Natriumenolat von **13**, dargestellt mit Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan, so erhält man ein Isomerenverhältnis **19a**:**19b** = 91.0:1.6, allerdings auch 2% Dimethylketon **19c** und 4% Ausgangsmaterial **13**.

Die einstufige Reaktion über das Natriumenolat ist insgesamt vorteilhafter (Ausbeute 70%).

Die Reduktion des 6-Ketons **19a** nach *Wolff-Kishner*¹⁵⁾ liefert **20a** in 82% Ausbeute.

Da einige Zwischenprodukte schlecht kristallisieren, ist es zweckmäßig, das kristalline, ungesättigte Nitril **14a** bis zur 7 α -Methylverbindung **20a** umzusetzen, ohne die Zwischenprodukte durch Kristallisation zu reinigen. Dabei beträgt die Gesamtausbeute von **14a** nach **20a** 50%.

Darstellung von **27**



Durch Etherspaltung mit Bromwasserstoff in Eisessig erhält man aus den Verbindungen **20a**, **21** und **22** jeweils ein Gemisch aus 70–80% **23** und 10–15% **24**, wenn man der Reaktionsmischung Lithiumiodid und, wegen der Oxidationsempfindlichkeit der Produkte, etwas Zinn(II)-chlorid zusetzt. Anschließend wird mit wäßriger Natronlauge

zum Triol **24** verseift und die phenolischen Hydroxylgruppen selektiv zu **25** verestert¹⁶⁾. Die *Oppenauer*-Oxidation und Nachacetylierung zu **26** verläuft in einer Ausbeute von 66%, die anschließende Ethinylierung zu **27** ist beschrieben²⁾. Wieder ist es besser, ausgehend von **20a** oder **21** ohne Reinigung der Zwischenstufen das Keton **26** darzustellen, das dann in einer Gesamtausbeute von 62% erhalten wird.

Spektren

Die Struktur des Ausgangsmaterials **5** ist bekannt⁶⁾. Die beiden ungesättigten Nitrile **14a** und **14b** zeigen eine normale Lage des 11-H Signals¹⁾ (**14a**: $\delta = 6.83$; **14b**: $\delta = 6.71$), beide Verbindungen besitzen demnach unverzerrte B-Ringe. Die Konfiguration an C-6 ergibt sich zum einen aus den Aufspaltungen des 6-H (**14a**: dd, $J = 11$ und 6 Hz, also 6 β -H; **14b**: t, $J = 4.5$ Hz, also 6 α -H) und zum anderen aus der paramagnetischen Verschiebung des 4-H durch eine 6 α -Cyanogruppe (**14a**: $\delta = 6.62$, also 6 α -CN; **14b**: $\delta = 6.44$, also 6 β -CN).

Die katalytische Hydrierung von **14a** bzw. **14b** führt zu den 9,11-Dihydroderivaten **15a**, **18a** bzw. **15b**. Aus den CD-Spektren erkennt man, daß bei **15a** und **15b** die Konfiguration 9 α H, 8 β H, 14 α H und bei **18a** die Konfiguration 9 β H, 8 β H, 14 α H vorliegen muß, wie der Vergleich mit den CD-Daten der authentischen Referenzverbindungen⁶⁾ zeigt. Die Konfigurationszuordnung der 6-Cyanogruppe erfolgt wie oben.

Die Konfiguration an C-7 bei den isomeren Monomethylverbindungen **19a** und **19b** läßt sich auf dreierlei Weise aus dem NMR-Spektrum ableiten:

1. Die Kopplung $J_{7,8\beta}$ beträgt bei **19b** 11 Hz und bei **19a** 3.5 Hz. **19b** besitzt danach ein axiales 7 α -H und **19a** ein äquatoriales 7 β -H.
2. Die Kopplung J_{7,CH_3} beträgt bei **19b** 6.5 Hz und bei **19a** 7.5 Hz. Nach *Danneels* und *Anteunis*¹⁷⁾ weisen äquatoriale Methylgruppen Kopplungen von ≈ 6.25 Hz und axiale solche von ≈ 7.25 Hz auf. **19b** besitzt danach eine äquatoriale 7 β -CH₃-Gruppe und **19a** eine axiale 7 α -CH₃-Gruppe.
3. Die 7 β -CH₃-Gruppe erscheint bei **19b** ($\delta = 1.22$) bei tieferem Feld als die 7 α -CH₃-Gruppe bei **19a** ($\delta = 0.98$), weil die 7 β -CH₃-Gruppe in starker sterischer Wechselwirkung mit dem 15 α -H steht.

Die Reduktion der Carbonylgruppe und alle weiteren Umsetzungen verändern das methylierte Ringsystem nicht mehr.

Wir danken den Herrn Dr. G. Cleve und Dr. G.-A. Hoyer 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.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztisch der Fa. Reichert. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter Mod. 141, in Chloroform, $c = 1\%$. – IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 621, in KBr, wenn nicht anders angegeben. – ¹H-NMR-Spektren: Varian HA 100, in CDCl₃, wenn nicht anders angegeben, mit TMS als internem Standard. – UV-Spektren: Cary 17, in Methanol. – CD-Spektren: Jouan Dichrographie II, in Methanol, wenn nicht anders angegeben. – Das verwendete Benzin siedete im Bereich 50–70°C.

17 β -Acetoxy-3-methoxy-7 α -methyl-1,3,5(10)- δ stratrien-6-on (3): Man löst 10.0 g 17 β -Acetoxy-7 α -brom-3-methoxy-1,3,5(10)- δ stratrien-6-on (**2**) (24 mmol) in 200 ml wasserfreiem Benzol und 16 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid, gibt 8.2 g aktiviertes Zink ¹⁸⁾ und 32 ml Methyljodid zu und erwärmt 1 h auf 80  C. Dann wird im Eisbad abgekühlt, mit Essigsäure versetzt und dreimal mit Wasser ausgesch telt. Die Wasserphasen werden mit Benzol extrahiert, alle organischen Phasen vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt von 8.8 g (nach GC 55% **3** und 38% **4**) wird in 160 ml wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan gelöst und mit 4.0 g Natriummethylat und 16 ml Methanol 2 h auf 60  C erh tzt (3 81.5%, 4 8.6%). Die Mischung wird zwischen Wasser und Ether verteilt, die Etherphase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation aus Essigester und Diisopropylether wird reines **3** erhalten, Schmp. 153–154  C, $[\alpha]_D = -4^\circ$. – IR: 1730 (Acetat-C=O), 1680 (6-C=O), 1608, 1568, 1495 (ar C=C), 1245 (O–COCH₃), 1040, 1025 cm^{–1} (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 0.87$ (s; 3H, 18-H), 1.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, 7 α -CH₃), 2.07 (s; 3H, 17 β -OCOCH₃), 2.63 (dq, $J = 4$ und 3×7.5 Hz; 1H, 7 β -H), 3.86 (s; 3H, OCH₃), 4.72 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 7.07 (dd, $J = 9$ und 3 Hz; 1H, 2-H), 7.32 (d, $J = 9$ Hz; 1H, 1-H), 7.57 (d, $J = 3$ Hz; 1H, 4-H). – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 223$ (23000), 255 (8400), 323 nm (2980).

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-9-oxo-9,10-seco-1,3,5(10)- δ stratrien-6- α -carbonitril (10a): Man wäscht eine Kaliumhydrid-Suspension mit Pentan aus und trocknet i. Vak. unter Stickstoff. Zum Kaliumhydrid (etwa 25 mmol) gibt man 50 ml Toluol und die Lösung von 2.98 g (3,5-Dimethoxyphenyl)acetonitril (**7**) (16.9 mmol) in 30 ml Toluol, rührt 15 min bei Raumtemp. und tropft dann die Lösung von 6.4 g **5** (16.9 mmol) in Toluol zu. Nach 2stdg. R hren wird die Mischung mit Eisessig angesäuert, in Chloroform aufgenommen und dann mit gesättigter Hydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser ausgewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Eindampfen werden 8.72 g einer Mischung aus **10a** und **10b** erhalten. Für die anschließende Cyclisierung ist dieses Rohprodukt rein genug. Zur Strukturaufklärung wird eine Probe durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 8:2) in die beiden Komponenten aufgetrennt: Verbindung **10a** ist ölig, $[\alpha]_D = +20^\circ$. – IR (als Flüssigkeit): 2240 (C $\equiv$ N), 1705 (C=O), 1610, 1600 (ar C=C), 1210, 1195 (=C–O), 1070 cm^{–1} (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 1.12$ (s; 12H, 18-H und t Bu), 3.43 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.81 (s; 6H, 2 $\times$ OCH₃), 4.22 (dd, $J = 12$ und 5 Hz; 1H, 6 β -H), 6.39 (t, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 6.55 (d, $J = 2.5$ Hz; 2H, 4-H und 10-H). – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222$ sh (7870), 276 (1850), 282 nm (1860).

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-9-oxo-9,10-seco-1,3,5(10)- δ stratrien-6 β -carbonitril (10b): Aus der beschriebenen Trennung wird auch **10b** als Öl erhalten, $[\alpha]_D = +5^\circ$. – IR (als Flüssigkeit): 2240 (C $\equiv$ N), 1705 (C=O), 1610, 1600 (ar C=C), 1205, 1195 (=C–O), 1070 cm^{–1} (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 0.89$ (s; 3H, 18-H), 1.12 (s; 9H, t Bu), 3.42 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.80 (s; 6H, 2 $\times$ OCH₃), 4.17 (dd, $J = 11$ und 6 Hz; 1H, 6 α -H), 6.37 (s; 3H, 2-H, 4-H, 10-H). – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 224$ sh (8740), 277 (2060), 283 nm (2040).

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-1,3,5(10),9(11)- δ stratetraen-6- α -carbonitril (14a): In 200 ml Toluol löst man 17.7 g (3,5-Dimethoxyphenyl)acetonitril (**7**) (100 mmol) und 37.8 g **5** (100 mmol), gibt 5.0 g Benzyltriethylammoniumchlorid zu und tropft unter R hren langsam 40 ml einer 50proz. Kalilauge zu. Man rührt ca. 16 h bei Raumtemp., verdünnt dann mit Ether, wäscht die organische Phase mit Wasser neutral und erhält nach Trocknen und Eindampfen 48.3 g rohe Mischung der Secoverbindung **10**. Ohne weitere Reinigung löst man diese Mischung in 750 ml Methanol und 50 ml 10 N HCl und rührt ca. 16 h bei Raumtemp. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet, Ausb. 19.7 g (50%). Die Mutterlauge wird weitgehend eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Eindampfen löst man in 300 ml Methanol, fügt 0.7 g Natriummethylat zu und rührt 5 h bei Raumtemp. Der Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Ausb. 7.05 g (18%). Reine Ver-

bindung **14a** wird durch Umkristallisation aus Essigester/Diisopropylether erhalten: Schmp. 172 bis 176°C, $[\alpha]_D = +106^\circ$ ($c = 0.5$ in Chloroform). – IR: 2250 ($C\equiv N$), 1605, 1578, 1475 ($C=C$ und $ar\ C=C$), 1200 ($=C-O$), 1075, 1060, 1025 cm^{-1} ($C-O$). – 1H -NMR: $\delta = 0.80$ (s; 3H, 18-H), 1.17 (s; 9H, t Bu), 3.54 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.80 und 3.83 (jeweils s; 6H, $2\times OCH_3$), 4.05 (dd, $J = 11$ und 6 Hz; 1H, 6 β -H), 6.44 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 6.62 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H), 6.83 (dm, $J = 5$ Hz und $W_{1/2} = 4$ Hz; 1H, 11-H). – UV: $\lambda_{max}(\epsilon) = 219$ (26400), 263 (16300), 297 (4930), 307 nm (4070). – CD: $\lambda(\Delta\epsilon) = 214$ (+8.6), 233 (–6.18), 262 (+9.04), 297 (+1.81), 307 nm (+1.83).

$C_{25}H_{33}NO_3$ (395.5) Ber. C 75.91 H 8.41 N 3.54 Gef. C 75.68 H 8.40 N 3.47

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-1,3,5(10),9(11)-östratetraen-6 β -carbonitril (14b): Man löst 60 mg der Secoverbindung **10b** in 2 ml Ethanol, fügt 0.2 ml einer Lösung von 0.1 ml konz. Schwefelsäure in 10 ml Ethanol zu und erwärmt 16 h auf 60°C. Man versetzt mit Wasser, schüttelt mit Chloroform aus und erhält ein Rohprodukt, das zur Entfernung von etwas Ausgangsmaterial und wenig 17-Hydroxy-Verbindung durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wird. Die Substanz blieb ölig. – IR (als Flüssigkeit): 2250 ($C\equiv N$), 1605, 1573, 1475 ($C=C$ und $ar\ C=C$), 1200 ($=C-O$), 1075, 1060, 1040, 1025 cm^{-1} ($C-O$). – 1H -NMR: $\delta = 0.87$ (s; 3H, 18-H), 1.17 (s; 9H, t Bu), 3.55 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.81 und 3.83 (jeweils s; 6H, $2\times OCH_3$), 3.92 (t, $J = 4.5$ Hz; 1H, 6 α -H), 6.44 (s; 2H, 2-H und 4-H), 6.71 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz; 1H, 11-H).

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-1,3,5(10)-östratrien-6 α -carbonitril (15a): Man löst 17.7 g 6 α -Nitril **14a** in 400 ml Ethanol und 200 ml Benzol, fügt 160 mg Lithiumhydrid und 7.5 g Palladium/Kohle (10%) zu und hydriert, bis 1 l Wasserstoff aufgenommen ist. Nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels bleiben 17.4 g Rohprodukt, als eine Mischung aus etwa gleichen Teilen **15a** und **15b**. Diese Substanz kann bei 0.1 Torr und 245–250°C im Kugelrohr destilliert werden. Ausb. 15.8 g (89%). Eine Probe der Mischung wird durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel) durch zweimaliges Entwickeln mit Benzin/Ether (8:2) getrennt. Selbst die reinen Verbindungen bilden keine brauchbaren Kristalle. **15a:** $[\alpha]_D = +129^\circ$. – IR: 2240 ($C\equiv N$), 1610, 1585, 1490 ($ar\ C=C$), 1205 ($=C-O$), 1090, 1070, 1045 cm^{-1} ($C-O$). – 1H -NMR: $\delta = 0.78$ (s; 3H, 18-H), 1.17 (s; 9H, t Bu), 2.94 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.50 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.79 und 3.83 (jeweils s; 6H, $2\times OCH_3$), 3.99 (dd, $J = 11$ und 6 Hz; 1H, 6 β -H), 6.41 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 6.65 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H). – CD: $\lambda(\Delta\epsilon) = 238$ (+6.26), 280 (+1.79), 287 (+1.76), 313 (–0.06), 346 nm (+0.07).

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-1,3,5(10)-östratrien-6 β -carbonitril (15b): Durch präparative Schichtchromatographie wird das ebenfalls ölige **15b** isoliert, $[\alpha]_D = +124^\circ$. – IR: 2240 ($C\equiv N$), 1615, 1588, 1490 ($ar\ C=C$), 1200 ($=C-O$), 1090, 1070 cm^{-1} ($C-O$). – 1H -NMR: $\delta = 0.86$ (s; 3H, 18-H), 1.17 (s; 9H, t Bu), 2.96 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.50 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.79 und 3.81 (jeweils s; 6H, $2\times OCH_3$), 3.91 (dm, $J = 5$ Hz und $W_{1/2} = 4$ Hz; 1H, 6 α -H), 6.40 (s; 2H, 2-H und 4-H). – CD: $\lambda(\Delta\epsilon) = 219$ (+4.87), 237 (+7.69), 280 (+2.55), 286 (+2.44), 308 nm (+0.08).

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-1,3,5(10)-9 β H-östratrien-6 α -carbonitril (18a): 950 mg **14a**, gelöst in 100 ml Ethanol, werden mit 400 mg Palladium/Kohle (10%) bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert, dann wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel durch zweimaliges Entwickeln mit Tetrachlormethan und Ether (9:1) aufgetrennt. Die unpolare Zone ist Verbindung **18a**. – IR: 2240 ($C\equiv N$), 1610, 1588, 1490 ($ar\ C=C$), 1205 ($=C-O$), 1065 cm^{-1} ($C-O$). – 1H -NMR: $\delta = 0.99$ (s; 3H, 18-H), 1.15 (s; 9H, t Bu), 3.18 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.47 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.80 und 3.83 (jeweils s; 6H, $2\times OCH_3$), 3.87 (m, $W_{1/2} = 14$ Hz; 1H, 6 β -H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H),

6.58 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H). – CD: λ ($\Delta \epsilon$) = 225 (–1.79), 238 (–2.31), 280 (–1.29), 287 nm (–1.20).

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-1,3,5(10)-östratrien-6-on (13)

1) *Wasserfrei*: 13.2 g des gut getrockneten, möglichst destillierten Gemisches der Nitrile **15** (33 mmol) löst man in 200 ml absol. DMF und gibt 2.4 g 80proz. Natriumhydrid (100 mmol) zu. Man erwärmt unter Rühren 2 h auf 50 °C und leitet dann bei Raumtemp. etwa 10 min lang Sauerstoff durch die Lösung.

Das Erkennen der vollständigen Deprotonierung der Nitrile ist schwierig und kann durch Luftoxydation einer Probe und anschließende DC festgestellt werden. Ist noch Ausgangsmaterial vorhanden, kann durch längeres Erwärmen oder weiteres Natriumhydrid die Reaktion zu Ende gebracht werden. Dabei bilden sich Nebenprodukte.

Die Reaktionsmischung wird nach der Luftoxydation vorsichtig mit Eisessig angesäuert, in Wasser aufgenommen und fünfmal mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen, zuletzt bei 50 °C i. Hochvak., bleiben 17.2 g Rohprodukt. Aus wenig Benzin kristallisieren bei Raumtemp. zwei Kristallfraktionen von zusammen 6.16 g (44%, bezogen auf **14a**), Schmp. 104 bis 108 °C, $[\alpha]_D = +97^\circ$ ($c = 0.5$ in Chloroform) und Schmp. 99–105 °C, $[\alpha]_D = +93^\circ$. Die Mutterlauge wird an Kieselgel mit Benzin/Essigester (Gradient 95:5 $\rightarrow$ 1:1) chromatographiert und die betreffenden Fraktionen aus Benzin/Diisopropylether kristallisiert. Ausb. 2.9 g (20%, bezogen auf **14a**), Schmp. 105–107 °C, $[\alpha]_D = +97^\circ$ ($c = 0.54$ in Chloroform).

2) *Zweiphasensystem*: In 120 ml Toluol löst man 9.4 g rohes, undestilliertes Gemisch **15** (25 mmol), gibt 5.6 g Benzyltriethylammoniumchlorid (25.0 mmol) und 50 ml 50proz. Kalilauge zu. Man rührt die zwei Phasen kräftig und leitet Sauerstoff durch die Mischung. Nach 6 h ist die Reaktion beendet, man verdünnt mit Ether, wäscht mit Wasser neutral, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft ein. Aus dem Rohprodukt von 7.1 g kristallisieren aus Benzin/Diisopropylether 3.4 g **13** (46%) aus, Schmp. 101–102 °C. Die Mutterlauge wird an Kieselgel mit einem Gradienten von Benzin/Essigester (95:5 $\rightarrow$ 70:30) chromatographiert, und man erhält nach Kristallisation weitere 1.6 g (22%) **13** der gleichen Qualität. Umkristallisation aus Diisopropylether und Benzin liefert ein reines Produkt, Schmp. 105–107 °C, $[\alpha]_D = +97^\circ$. – IR: 1685, 1675 (C=O), 1603, 1578, 1475 (ar C=C), 1213, 1200 (=C–O), 1085, 1070, 1045 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.77$ (s; 3H, 18-H), 1.16 (s; 9H, tBu), 2.17 (t, $J = 13$ Hz; 1H, 7 α -H), 2.55 (dm, $J = 13$ Hz und $W_{1/2} = 3$ Hz; 1H, 7 β -H), 2.56 (m, $W_{1/2} = 26$ Hz; 1H, 9 α -H), 3.06 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.47 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.79 und 3.83 (jeweils s; 6H, 2 $\times$ OCH₃), 6.63 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 7.17 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H). – UV: λ_{max} (ϵ) = 219 (25400), 267 (6430), 332 nm (3060). – CD: λ ($\Delta \epsilon$) = 229 (+13.1), 266 (+0.71), 310 (–4.06), 347 nm (+3.16).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (386.5) Ber. C 74.58 H 8.87 Gef. C 74.80 H 8.68

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-6-on (19a)

1) *Base*: *Lithium-bis(trimethylsilyl)amid*: Man bereitet sich die Base aus 4 ml destilliertem Hexamethyldisilazan (20.0 mmol) in 20 ml absol. Toluol durch Zugabe von 6.1 ml Butyllithium in Hexan (10.0 mmol) unter Eiskühlung. Nach 10 min gibt man zu dieser Lösung 3.86 g **13** (10.0 mmol), gelöst in 20 ml absol. Toluol, und rührt 1 h bei Raumtemp. Dann wird auf –70 °C abgekühlt und mit 0.7 ml Methyljodid (11.0 mmol) in 6.8 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (40.0 mmol) versetzt. Nach zweitägigem Stehenlassen bei etwa –25 °C wird die Mischung in Ether aufgenommen, zweimal mit Wasser ausgewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (5.0 g) wird aus Diisopropylether und Benzin kristallisiert, wobei zwei Fraktionen erhalten werden: 2.0 g (50%) **19a**, Schmp. 125–127 °C, $[\alpha]_D = +67^\circ$ ($c = 0.5$ in Chloroform) und 0.42 g **19a** (10%), verunreinigt mit etwas **19b**, Schmp. 115–125 °C, $[\alpha]_D = +73^\circ$ ($c = 0.5$ in Chloroform).

Liebigs Ann. Chem. 1982

2) *Isomerisierung*: 16.7 g eines rohen Alkylierungsproduktes werden in 100 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und mit 2.25 g Natriumhydrid (80proz.) 2 h auf 60°C erwärmt. Die Zusammensetzung ändert sich nach GC von 71.1%:10.5% zu 85.3:2.4% für das Verhältnis von **19a**:**19b**. Ausgehend von praktisch reinem 7 β -Methylketon **19b** ergibt die Isomerisierung unter gleichen Bedingungen ein Verhältnis von 94.8%:3.1% für **19a**:**19b**.

3) *Base (Natriumhydrid)*: In 300 ml 1,2-Dimethoxyethan löst man 61.5 g rohes **13** (etwa 150 mmol), das man zu einer Suspension von 5.9 g Natriumhydrid (80proz., ölfrei gewaschen mit Pentan, 200 mmol) in 50 ml 1,2-Dimethoxyethan gibt. Man fügt 12.7 ml Methyljodid (200 mmol) zu und erwärmt 2 h auf 60°C. Die Mischung wird nach Abkühlen vorsichtig mit Wasser versetzt, ein Teil des Lösungsmittels abdestilliert, der Rückstand mit Ether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die Etherphase trocknet man mit Magnesiumsulfat, dampft ein und erhält 62.4 g Rohprodukt, das in diesem Fall nicht gereinigt, sondern gleich der *Wolff-Kishner-Reduktion* unterworfen wird. Durch Umkristallisation aus Essigester/Diisopropylether erhält man reines **19a**, Schmp. 139–141°C, $[\alpha]_D^{20} = +65^\circ$. – IR: 1685 (C=O), 1603, 1575, 1475 (ar C=C), 1212, 1200, 1190 (=C–O), 1080, 1070, 1060 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.77$ (s; 3H, 18-H), 0.98 (d, $J = 7.5$ Hz; 3H, 7 α -CH₃), 1.15 (s; 9H, tBu), 2.52 (dq, $J = 3.5$ und 3×7.5 Hz; 1H, 7 β -H), 2.68 (dt, $J = 4$ und 2×10 Hz; 1H, 9 α -H), 3.03 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.48 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.79 und 3.82 (jeweils s; 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.63 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 7.14 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H). – UV: λ_{max} (ϵ) = 219 (23300), 267 (6070), 332 nm (2840). – CD: λ ($\Delta \epsilon$) = 228 (+14.2), 266 (+1.64), 314 (–4.04), 352 nm (+1.88).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (400.5) Ber. C 74.96 H 9.06 Gef. C 74.80 H 9.66

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-7 β -methyl-1,3,5(10)-östratrien-6-on (**19b**): Durch Chromatographie einer Alkylierung mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amid an Kieselgel mit einem Gradienten Benzin/Ether (95:5 $\rightarrow$ 80:20) läßt sich das 7 β -Methylketon **19b** rein abtrennen: Schmp. 138–139°C, $[\alpha]_D^{20} = +122^\circ$ ($c \approx 0.5$ in Chloroform). – IR: 1685 (C=O), 1610, 1585, 1485 (ar C=C), 1200 (=C–O), 1085, 1065, 1025 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.78$ (s; 3H, 18-H), 1.16 (s; 9H, tBu), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz; 3H, 7 β -CH₃), 2.48 (dq, $J = 11$ und 3×6.5 Hz; 1H, 7 α -H), 2.65 (m, $W_{1/2} = 26$ Hz; 1H, 9 α -H), 2.91 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.44 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.82 und 3.84 (jeweils s; 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.63 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 7.04 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H). – UV: λ_{max} (ϵ) = 218 (20200), 264 (5010), 329 nm (2330). – CD: λ ($\Delta \epsilon$) = 228 (+24.3), 263 (+3.71), 309 (–5.69), 349 nm (+4.16).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (400.5) Ber. C 74.96 H 9.06 Gef. C 75.18 H 9.02

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-7,7-dimethyl-1,3,5(10)-östratrien-6-on (**19c**): Man methyliert 100 mg **13** mit 40 mg 80proz. Natriumhydrid als Base und 0.5 ml Methyljodid in 1 ml 1,2-Dimethoxyethan bei 60°C. Nach etwa 4 h kommt die Reaktion zum Stillstand, wobei auch weitere Methyljodid-Zugabe keinen Erfolg bringt. Man arbeitet wie üblich auf, chromatographiert an Kieselgel mit Benzin/Ether und erhält **19c** nach Kristallisation aus Benzin und Diisopropylether, Schmp. 150–152°C, $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$. – IR: 1685 (C=O), 1605, 1585, 1480 (ar C=C), 1200 (=C–O), 1065, 1035 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.81$ (s; 3H, 18-H), 0.98 (s; 3H, 7 α -CH₃), 1.17 (s; 9H, tBu), 1.28 (s; 3H, 7 β -CH₃), 2.70 (m, $W_{1/2} = 26$ Hz; 1H, 9 α -H), 2.91 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.47 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.84 (s; 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.63 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 7.08 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H). – UV: λ_{max} (ϵ) = 219 (26000), 265 (6110), 328 nm (3000). – CD: λ ($\Delta \epsilon$) = 228 (+19.3), 263 (+4.55), 314 (–4.87), 346 (+0.48), 363 nm (–0.90).

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien (**20a**): 4.0 g **19a** (10.0 mmol) löst man in einer Mischung aus 40 ml Hydrazinhydrat (80proz.), 8.4 g Hydrazin-hydrochlorid und 200 ml Triethylenglycol und erhitzt 2.5 h auf 130°C. Man gibt nun, nach und nach, 12.3 g pulverisiertes Kaliumhydroxid zu, wobei die Temperatur langsam auf 200°C gesteigert wird.

Nach 1–2 h ist die Reaktion beendet, man läßt abkühlen, nimmt in Wasser auf und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (5.15 g) wird aus Diisopropylether und Benzin kristallisiert. Man erhält zwei Kristallfraktionen: 2.7 g (70%) **20a**, Schmp. 135–136°C, $[\alpha]_D = +126^\circ$ ($c = 0.5$ in Chloroform), 0.27 g (12%) **20a**, Schmp. 133–134°C, $[\alpha]_D = +125^\circ$. – IR: 1605, 1580, 1488 (ar C=C), 1195 (=C–O), 1085, 1065 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.74$ (d, $J = 7.5$ Hz; 3H, 7 α -CH₃), 0.79 (s; 3H, 18-H), 1.17 (s; 9H, t Bu), 2.37 (m, $W_{1/2} = 26$ Hz; 1H, 9 α -H), 2.44 (dm, $J = 16$ Hz und $W_{1/2} = 4$ Hz; 1H, 6 α -H), 2.94 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.08 (dd, $J = 16$ und 5 Hz; 1H, 6 β -H), 3.49 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.77 (s; 6H, 2 $\times$ OCH₃), 6.21 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 6.29 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H). – CD: λ ($\Delta \epsilon$) = 238 (+7.32), 277 (+1.65), 282 nm (+1.72).

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (386.6) Ber. C 77.67 H 9.91 Gef. C 77.56 H 9.62

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-1,3,5(10)-östratrien: 386 mg **13** (1.0 mmol) löst man in der Mischung von 4 ml 80proz. Hydrazinhydrat, 840 mg Hydrazin-hydrochlorid und 20 ml Triethylen-glycol und erhitzt auf 130°C. Dann gibt man portionsweise 1.23 g pulverisiertes Kaliumhydroxid zu und steigert die Temperatur auf 220°C. Nach 1 h Reaktionszeit läßt man abkühlen, verteilt zwischen Ether und Wasser und erhält nach üblicher Aufarbeitung 314 mg Rohprodukt, das, aus Diisopropylether und Benzin kristallisiert, 95 mg (25%) der gewünschten Verbindung ergibt. Schmp. 136–138°C, $[\alpha]_D = +150^\circ$. – IR: 1605, 1575, 1485 (ar C=C), 1218, 1195, 1180 (=C–O), 1090, 1070, 1055 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.79$ (s; 3H, 18-H), 1.17 (s; 9H, t Bu), 2.28 (m, $W_{1/2} = 26$ Hz; 1H, 9 α -H), 2.66–2.90 (m; 2H, 2 $\times$ 6-H), 2.94 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.49 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.78 (s; 6H, 2 $\times$ OCH₃), 6.24 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 6.30 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H). – CD: λ ($\Delta \epsilon$) = 238 (+7.84), 277 (+1.68), 283 nm (+1.66).

17 β -tert-Butoxy-1,3-dimethoxy-7,7-dimethyl-1,3,5(10)-östratrien (20c): Eine Mutterlauge der Umkristallisation von **19c** wird wie vorstehend der Wolff-Kishner-Reduktion unterworfen. Man erhält nach Chromatographie und Kristallisation aus Benzin/Diisopropylether **20c**, Schmp. 150 bis 152°C. – IR: 1605, 1580, 1490 (ar C=C), 1200 (=C–O), 1080, 1060, 1050 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.72$ (s; 3H, 7 α -CH₃), 0.82 (s; 3H, 18-H), 1.04 (s; 3H, 7 β -CH₃), 1.16 (s; 9H, t Bu), 2.18 (d, $J = 16$ Hz; 1H, 6 α -H), 2.34 (m, $W_{1/2} = 26$ Hz; 1H, 9 α -H), 2.78 (d, $J = 16$ Hz; 1H, 6 β -H), 2.74 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.42 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.77 (s; 6H, 2 $\times$ OCH₃), 6.13 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 6.27 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H).

1,3-Dimethoxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol-acetat (21): 9.75 g **20a** (25.0 mmol) löst man in 200 ml Eisessig, gibt 2 ml konz. Schwefelsäure zu und läßt ca. 12 h bei Raumtemp. stehen. Dann wird i. Vak. die Hauptmenge der Essigsäure abdestilliert, in gesättigte Natriumchlorid-Lösung aufgenommen und mit Essigester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (10.15 g) wird in der Wärme aus Diisopropylether und Benzin kristallisiert. Man erhält 7.6 g (81%) **21**, Schmp. 129–131°C, $[\alpha]_D = +112^\circ$. – IR: 1723 (Acetat-C=O), 1607, 1580, 1487 (ar C=C), 1245 (O–COCH₃), 1060, 1040, 1025 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.74$ (d, $J = 7.5$ Hz; 3H, 7 α -CH₃), 0.86 (s; 3H, 18-H), 2.05 (s; 3H, 17 β -OCOCH₃), 2.38 (m, $W_{1/2} = 26$ Hz; 1H, 9 α -H), 2.46 (dm, $J = 16$ Hz; und $W_{1/2} = 4$ Hz; 1H, 6 α -H), 2.94 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.08 (dd, $J = 16$ und 5 Hz; 1H, 6 β -H), 3.77 (s; 6H, 2 $\times$ OCH₃), 4.72 (dd, $J = 9$ und 7 Hz; 1H, 17 α -H), 6.22 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 6.30 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H). – CD: λ ($\Delta \epsilon$) = 239 (+7.22), 277 (+1.42), 282 nm (+1.45).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372.5) Ber. C 74.16 H 8.66 Gef. C 73.96 H 8.61

1,3-Dimethoxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol (22): In 200 ml Ethanol und 15 ml 4 N NaOH löst man 7.6 g **21** (20 mmol) und erwärmt 0.5 h auf 60°C. Dann wird das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert und in Natriumchlorid-Lösung und Essigester aufgenommen. Die mit Wasser neutralgewaschene und mit Magnesiumsulfat getrocknete Lösung hinterläßt nach dem Eindampfen 6.91 g Rohprodukt, das aus Diisopropylether 5.55 g (83%) **22** liefert. Schmp. 84–85°C, $[\alpha]_D = +149^\circ$. – IR: 3430 (OH), 1600, 1580, 1482 (ar C=C), 1210, 1195 (=C–O), 1090, 1055 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 0.74$ (d, $J = 7.5$ Hz; 3H, 7 α -CH₃), 0.80 (s; 3H, 18-H), 2.37 (m, $W_{1/2} = 26$ Hz; 1H, 9 α -H), 2.44 (dm, $J = 16$ Hz und $W_{1/2} = 4$ Hz; 1H, 6 α -H), 2.95 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.08 (dd, $J = 16$ und 5 Hz; 1H, 6 β -H), 3.74 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 3.77 (s; 6H, 2 $\times$ OCH₃), 6.22 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H), 6.30 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H). – CD: λ ($\Delta \epsilon$) = 239 (+6.98), 2.76 (+1.38), 281 nm (+1.39).

C₂₁H₃₀O₃ (330.5) Ber. C 76.32 H 9.15 Gef. C 76.25 H 9.46

17 β -Acetoxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-1,3-diol (23): Man löst 1.0 g kristallines Acetat **21** (2.7 mmol) in 25 ml einer 33proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig und 5 ml Wasser und fügt 1.0 g Zinn(II)-chlorid und 5.0 g Lithiumiodid zu. Bei 60°C ist die Etherspaltung in 3.5 h zu Ende, man versetzt mit Eis und schüttelt mit Ether aus. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, dann getrocknet und eingedampft. Rückstand 1.87 g. Dieser wird an Kieselgel (100 g) mit Benzin/Essigester (9:1 $\rightarrow$ 1:1, jeweils 1 l) filtriert, wobei man 761 mg (81%) **23** und 84 mg (10%) **24** erhält. Durch Kristallisation aus Aceton und Diisopropylether erhält man **23** mit dem Schmp. 237–240°C, $[\alpha]_D = +100^\circ$. – IR: 3430 (OH), 1700 (Acetat-C=O), 1608, 1595, 1495 (ar C=C), 1270 (O–COCH₃), 1025, 1010 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (C₅D₅N): $\delta = 0.87$ (d, $J = 7.5$ Hz; 3H, 7 α -CH₃), 0.94 (s; 3H, 18-H), 2.00 (s; 3H, 17 β -OCOCH₃), 2.55 (dm, $J = 16$ Hz und $W_{1/2} = 4$ Hz; 1H, 6 α -H), 2.73 (m, $W_{1/2} = 26$ Hz; 1H, 9 α -H), 3.16 (dd, $J = 16$ und 5 Hz; 1H, 6 β -H), 3.72 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 4.85 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 6.60 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H), 6.79 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H). – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 225\text{sh}$ (8300), 280 (1960), 287 nm (2000).

7 α -Methyl-1,3,5(10)-östratrien-1,3,17 β -triol (24): 1.1 g Acetat **23** (3.0 mmol) werden in 50 ml Ethanol und 5 ml 4 N NaOH gelöst und 30 min auf 60°C erwärmt. Man nimmt in Essigester auf, wäscht mit Wasser neutral und erhält nach Trocknen und Eindampfen 725 mg Rohprodukt. Durch Kristallisation aus Methanol/Diisopropylether kann kristallines **24** erhalten werden, Schmp. 313–316°C, $[\alpha]_D = +164^\circ$. – IR: 3540, 3260 (OH), 1618, 1585, 1505 (ar C=C), 1035, 1010 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (C₅D₅N): $\delta = 0.90$ (d, $J = 7.5$ Hz; 3H, 7 α -CH₃), 1.11 (s; 3H, 18-H), 2.55 (dm, $J = 16$ Hz und $W_{1/2} = 4$ Hz; 1H, 6 α -H), 2.75 (m, $W_{1/2} = 26$ Hz; 1H, 9 α -H), 3.17 (dd, $J = 16$ und 5 Hz; 1H, 6 β -H), 3.77 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz; 1H, 11 α -H), 3.99 (t, $J = 8$ Hz; 1H, 17 α -H), 6.60 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 4-H), 6.79 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H). – UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 225\text{sh}$ (8500), 280 (2300), 287 nm (2250).

1,3-Diacetoxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol (25): Man löst das Rohprodukt **24** (725 mg, etwa 2.4 mmol) in 20 ml Tetrahydrofuran und gibt unter Eiskühlung 2.0 g Eis, 3.6 ml 5 N KOH und 0.8 ml Acetanhydrid zu¹⁸⁾. Nach 15 min ist noch etwas Ausgangsmaterial vorhanden, aber hauptsächlich **25** gebildet. Da die Zugabe von weiterem Anhydrid keine Weiterreaktion bringt, wird Eis zugegeben und mit Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Eindampfen wird der oben beschriebene Prozeß wiederholt und neu aufgearbeitet. Das Rohprodukt beträgt 680 mg. Aus Dichlormethan und Diisopropylether werden, gegebenenfalls nach Chromatographie an Kieselgel, 420 mg (45%) Kristalle vom Schmp. 154–155°C erhalten, $[\alpha]_D = +129^\circ$. – IR: 3520, 3450 (OH), 1765, 1738 (Acetat-C=O), 1612, 1580, 1470 (ar C=C), 1220, 1200 (O–COCH₃), 1040, 1020 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 0.74$ (d, $J = 7.5$ Hz; 3H, 7 α -CH₃), 0.80 (s; 3H, 18-H), 2.25 (s; 6H, 2 $\times$ OCOCH₃), 2.51 (dm, $J = 16$ Hz und $W_{1/2} = 4$ Hz; 1H,

6 α -H), 3.09 (dd, $J = 16$ und 5 Hz; 1 H, 6 β -H), 3.73 (t, $J = 8$ Hz; 1 H, 17 α -H), 6.64 (d, $J = 2.5$ Hz; 1 H, 2-H), 6.75 (d, $J = 2.5$ Hz; 1 H, 4-H). – UV (Acetonitril): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218\text{sh}$ (11200), 266 (395), 273 nm (340).

1,3-Diacetoxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17-on (26): In 10 ml Toluol (p. a.) und 2 ml Cyclohexanon (p. a.) löst man 216 mg **25** und destilliert etwas Solvens ab. Dann gibt man 0.2 g Aluminiumisopropylat, gelöst in 5 ml Toluol (p. a.) zu, und destilliert langsam etwa 2/3 der Mischung ab. Der Rückstand wird in Ether und 2 N H₂SO₄ aufgenommen, die Etherphase mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Kondensationsprodukte werden im Kugelrohr abdestilliert (180–200°C, 5 Torr), der Rückstand von 0.3 g wird in 20 ml Acetanhydrid gelöst und mit 0.5 g Natriumacetat 1.5 h auf 80°C erhitzt. Man gießt auf Eis, läßt etwa 1 h rühren und nimmt in Essigester auf. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt von 339 mg wird aus Dichlormethan und Diisopropylether kristallisiert; Ausbeute 146 mg (67%). – Schmp. 161–163°C, $[\alpha]_D = +179^\circ$. – IR: 1763, 1738 (Acetat-C=O und 17-C=O), 1618, 1585, 1475 (ar C=C), 1210, 1200 (O–COCH₃), 1035, 1025 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 0.81$ (d, $J = 7.5$ Hz; 3 H, 7 α -CH₃), 0.94 (s; 3 H, 18-H), 2.25 (s; 6 H, 2 $\times$ OCOCH₃), 2.57 (dm, $J = 16$ Hz und $W_{1/2} = 4$ Hz; 1 H, 6 α -H), 3.14 (dd, $J = 16$ und 5 Hz; 1 H, 6 β -H), 6.66 (d, $J = 2.5$ Hz; 1 H, 2-H), 6.78 (d, $J = 2.5$ Hz; 1 H, 4-H). – UV (Acetonitril): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218\text{sh}$ (10900), 266 (430), 273 nm (370). – CD (Dioxan): $\lambda(\Delta\epsilon) = 226 (+4.40)$, 298 sh (+3.51), 303 (+3.63), 313 nm sh (+2.52).

- ¹⁾ XIX. Mitteil.: G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert und G.-A. Hoyer, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 448, voranstehend.
- ²⁾ K. Prezewowsky und R. Wiechert D. A. S. 1 593 509/US-Pat. 3 574 197 (6. April 1971) [Chem. Abstr. **75**, 20768h (1971)].
- ³⁾ U. Eder et al., in Vorbereitung.
- ⁴⁾ T. A. Spencer, R. W. Britton und D. S. Watt, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5727 (1967).
- ⁵⁾ M. Harnik, Isr. J. Chem. **3**, 183 (1966).
- ⁶⁾ G. Sauer, K. Junghans, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, G. Cleve und G.-A. Hoyer, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 431.
- ⁷⁾ D. Seebach und H. Neumann, Chem. Ber. **107**, 847 (1974).
- ⁸⁾ P. N. Rao, Chem. Commun. **1968**, 222.
- ⁹⁾ O. Hromatka und F. Sauter, Monatsh. Chem. **97**, 1011 (1966).
- ¹⁰⁾ L. F. Fieser und E. B. Hersberg, J. Am. Chem. Soc. **61**, 1272 (1939).
- ¹¹⁾ R. Adams, S. Mackenzie und S. Loewe, J. Am. Chem. Soc. **70**, 664 (1948).
- ¹²⁾ ^{12a)} E. V. Dehmloew, Angew. Chem. **86**, 187 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 170 (1974). – ^{12b)} J. Dockx, Synthesis **1973**, 441.
- ¹³⁾ S. J. Selikson und D. S. Watt, J. Org. Chem. **40**, 267 (1975).
- ¹⁴⁾ M. D. Rozwadowska und D. Brozda, Tetrahedron Lett. **1978**, 589.
- ¹⁵⁾ W. Nagata und H. Itazaki, Chem. Ind. (London) **1964**, 1194.
- ¹⁶⁾ J. Quick und J. K. Crelling, J. Org. Chem. **43**, 155 (1978).
- ¹⁷⁾ D. Danneels und M. Anteunis, Org. Mag. Reson. **6**, 617 (1974).
- ¹⁸⁾ R. L. Shriner und F. W. Neumann, Org. Synth., Coll. Vol. **3**, 73 (1955).

[114/81]