

Gerhard Sauer, Ulrich Eder und Georg-A. Hoyer

Totalsynthese optisch aktiver Steroide, VIII¹⁾

Darstellung und Strukturuntersuchung diastereomerer 4-Oxa-steroide

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG, Department für Steroidchemie, Berlin
(Eingegangen am 14. März 1972)

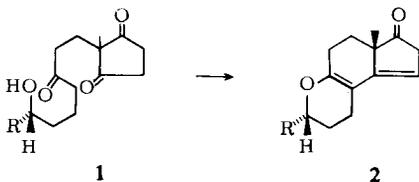
Es wird die Totalsynthese von racemischem 3-Methyl-4-oxa-östratetraen-(5.7.9.14)-ol-(17) (**8b**) und 3-Methyl-4-oxa-östratrien-(5.7.9)-ol-(17) (**13b**) beschrieben. Auf Grund der NMR-Spektren läßt sich nachweisen, daß eine Induktion der Chiralität von einem chiralen Zentrum am Kohlenstoffatom C-3 zum neu gebildeten Zentrum am Kohlenstoffatom C-13 im hier aufgezeigten Falle nicht erfolgt.

Total Synthesis of Optically Active Steroids, VIII¹⁾

Preparation and Structure Investigation of Diastereomeric 4-Oxasteroids

The total synthesis of racemic 3-methyl-4-oxa-5.7.9.14-estratetraen-17-ol (**8b**) and 3-methyl-4-oxa-5.7.9-estratrien-17-ol (**13b**) is described. The n.m.r. spectra show that there is no induction of chirality from the chiral center at carbon C-3 to the newly formed center at carbon C-13 in this particular case.

Durch Untersuchungen von Saucy und Borer ist bekannt, daß bei der Cyclisierung des optisch aktiven Alkohols **1** ein für die Totalsynthese von Steroiden als Ausgangsmaterial wichtiges Dihydroindanderivat **2** erhalten wird²⁾.



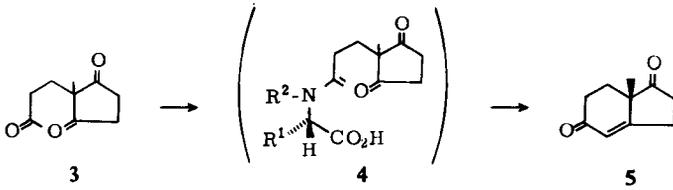
Ähnlich liefert die Cyclisierung des 2-Methyl-2-[3-oxo-butyl]-cyclopentandions-(1.3) (**3**) in Anwesenheit von natürlichen Aminosäuren das *S*-konfigurierte 7 α -Methyl-5.6.7.7a-tetrahydro-indandion-(1.5) (**5**) in sehr guten Ausbeuten³⁾. Für diese Cycli-

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

²⁾ ^{2a)} G. Saucy und R. Borer, 6. Intern. Symp. on the Chem. of Natural Products, Mexico City, April 21–25, 1969, Vortrag 14/a; ^{2b)} G. Saucy und R. Borer, Helv. chim. Acta **54**, 2121 (1971).

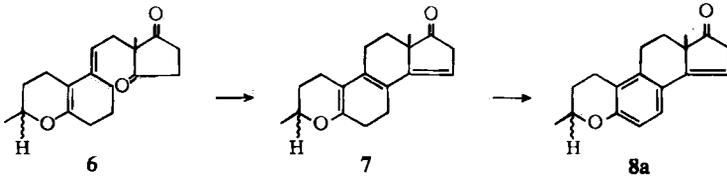
³⁾ ^{3a)} Fa. Hoffmann-La Roche u. Co. AG, Nutley, N. J., USA (Erf. Z. G. Hajos und D. R. Parrish), DOS Nr. 2102623; C. A. **76**, 59072x (1972); ^{3b)} U. Eder, G. Sauer und R. Wierchert, Angew. Chem. **83**, 492 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. **10**, 496 (1971).

sierungsreaktion ist eine Enamin-Zwischenstufe (4) anzunehmen, von der aus die Cyclisierung stereoselektiv stattfindet.



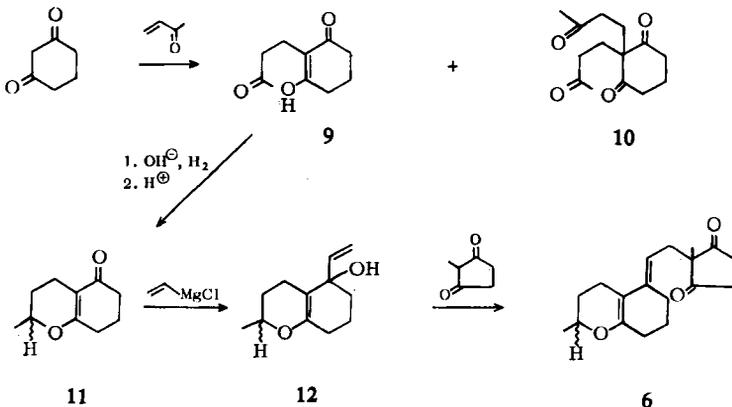
Die Projektion des Alkohols 1 oder der Enamin-Zwischenstufe 4 in das Steroidgerüst hinein ergibt, daß bei beiden Reaktionen die optische Induktion vom Kohlenstoffatom C-5 aus auf das praechirale Zentrum am Kohlenstoffatom C-13 erfolgt.

In der vorliegenden Arbeit wird racemisches 3-Methyl-4-oxa-8.14-*seco*-östradien-(5(10).9(11))-dion-(14.17) (6) zu 7 cyclisiert und zu 3-Methyl-4-oxa-östratetraen-(5.7.9.14)-on-(17) (8a) dehydriert. Es wird untersucht, inwieweit bei dieser Cyclisierungs-Reaktion eine Induktion vom weiter entfernten Zentrum am Kohlenstoffatom C-3 erfolgt.



1. Darstellung der 4-Oxa-steroide

Michael-Addition von Dihydroresorcin an Methylvinylketon unter Alkalkatalyse⁴⁾ ergibt neben 30–35% an 2-[3-Oxo-butyl]-cyclohexandion-(1.3) (9) in der Enolform in vergleichbarer Menge das Disubstitutionsprodukt 10.



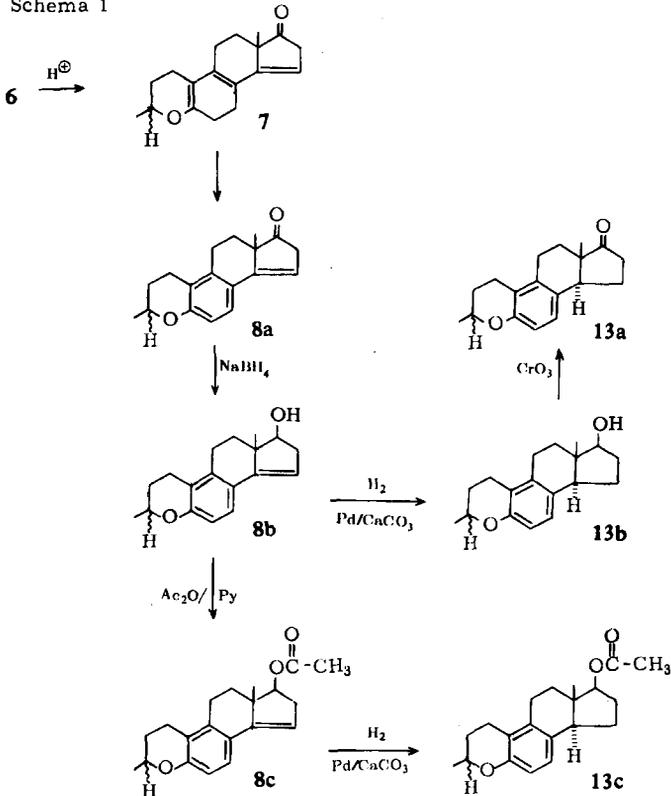
⁴⁾ I. N. Nazarov und S. I. Zav'yalov, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk* **1957**, 207; *C. A.* **51**, 11302a (1957).

Dagegen wird in wäßriger Lösung ohne Basenzusatz in über 90proz. Ausbeute das gewünschte Produkt **9** gebildet. Nur 5% Dialkylierungsprodukt **10** können gaschromatographisch nachgewiesen werden.

Die Carbonylgruppe in der Seitenkette der Verbindung **9** läßt sich in alkalischer Lösung mit Raney-Nickel in sehr guten Ausbeuten selektiv reduzieren; nach saurer Aufarbeitung und Destillation i. Hochvak. wird der Enoläther **11** in einer auf Dihydroresorcin bezogenen Gesamtausbeute von 59% erhalten.

Das instabile Carbinol **12**, dargestellt aus dem Enoläther **11** durch Umsetzung mit Vinylmagnesiumchlorid, wird mit 2-Methyl-cyclopentandion-(1.3) in siedendem Toluol zu der *seco*-Verbindung **6** umgesetzt. Die Ausbeute beträgt 66%, bezogen auf **11**.

Schema 1



Bei der Einwirkung von katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol oder Cyclohexan auf die *seco*-Verbindung **6** erfolgt eine sehr schnelle Cyclisierung (Abscheidung von 1 Mol Wasser). Die spektralen Daten (UV: λ_{max} 318 nm) bestätigen das Vorliegen des Trienoläthers **7**; eine Reindarstellung ist wegen der großen Zersetzlichkeit nicht möglich.

Aus diesem Grund wird ohne vorherige Aufarbeitung der Trienoläther **7** mit Luft-sauerstoff in saurer Lösung oder mit Blei(IV)-acetat bzw. Dichlordicyanbenzochinon (DDQ) zum Keton **8a** dehydriert. Die nachfolgende Reduktion führt zu dem kristallinen Alkohol **8b**. Die Ausbeuten dieser Reaktion sind in Tab. 1 angegeben.

Tab. 1. Darstellung von 3-Methyl-4-oxa-östratetraen-(5.7.9.14)-ol-(17) (**8b**) aus 3-Methyl-4-oxa-8.14-*seco*-östradien-(5(10).9(11))-dion-(14.17) (**6**)

Lösungsmittel für Cyclisierung (6 → 7)	Oxydationsmittel (7 → 8a)	korr. Ausb. an 8b (bezogen auf 6) %
Cyclohexan	Pb(OAc) ₄	21
Cyclohexan	DDQ	30
Benzol	O ₂	29

Die Acetylierung des Alkohols **8b** ergibt das Acetat **8c**, aus dem durch Hydrierung mit Palladium auf Calciumcarbonat das chromatographisch einheitliche Acetat **13c** erhalten wird.

Die Verbindungen **13a** und **13b** lassen sich durch die im Schema 1 aufgezeigten Reaktionen darstellen.

Die Alkohole **8b** und **13b** enthalten eine 17 β -Hydroxygruppe, denn das geminale Proton liefert im NMR ein typisches Triplett mit einer Aufspaltung von 8 Hz^{5,6,7)} sowohl für die 14 α H- als auch die Δ^{14} -Reihe. Diese Verhältnisse gelten auch für die entsprechenden 17-Acetate **8c** und **13c**; es wird einzig das zur Acetoxygruppe geminale Proton um $\delta \sim 1$ zu tieferem Feld verschoben⁵⁾. Damit ist auch die Zugehörigkeit des Ketons **13a** zur 14 α H-Reihe gesichert.

Diese Befunde sind im Einklang mit den Signallagen der 18-Wasserstoffatome der hydrierten Verbindungen **13a**, **13b** und **13c**. Bei Angehörigkeit zur 14 β H-Reihe müßten diese Signale wegen des hohen Grundwertes von $\delta = 0.996$.⁸⁾ in dem Bereich um $\delta = 1$ und darüber erscheinen. Die gefundenen Werte (s. Tab. 2) liegen jedoch weit unterhalb von $\delta = 1$. Weiterhin entspricht die Veränderung der Signallage der 18-Wasserstoffatome beim Gang von der 17-Keto- über die 17-Hydroxy- zur 17-Acetoxy-Verbindung dem, was man für β -ständige Substituenten in der 14 α H- bzw. Δ^{14} -Reihe erwartet^{6, 8, 9)}.

2. Diskussion

Ausgehend von racemischer *seco*-Verbindung **6** sollte man bei rein stereoselektivem Verlauf unter Induktion der Chiralität vom primären optischen Zentrum an C-3 auf das erst durch die Cyclisierung **6** → **7** (s. Schema 1) entstehende neue Chiralitäts-

⁵⁾ N. S. Bhacca und D. H. Williams, Appl. of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 77/78, Holden-Day Inc., San Francisco/London/Amsterdam 1964.

⁶⁾ J. E. Bridgeman, P. C. Cherry, A. S. Clegg, J. M. Evans, E. R. H. Jones, A. Kasal, V. Kumar, G. D. Meakins, Y. Morisawa, E. E. Richards und P. D. Woodgate, J. chem. Soc. [London] C **1970**, 250.

⁷⁾ B. Hampel und J. M. Kraemer, Tetrahedron [London] **22**, 1601 (1966).

⁸⁾ R. F. Zürcher, Helv. chim. Acta **46**, 2054 (1963).

⁹⁾ K. Tori und K. Aono, Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. [Osaka] **14**, 136 (1964); C. A. **67**, 27508s (1967).

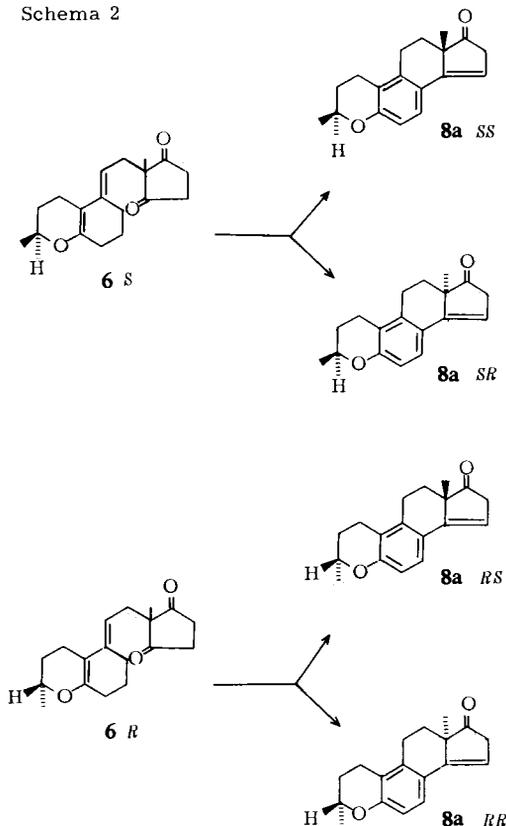
Tab. 2. NMR-Daten von 3-Methyl-4-oxa-östratrienen-(5.7.9) und 3-Methyl-4-oxa-östratetraenen-(5.7.9.14)*

Ver- bindung	Lösungs- mittel	δ H-3	δ H-6	δ H-7	δ H-15	δ H-17	δ 3-CH ₃	δ 13-CH ₃	δ COCH ₃
8a	CDCl ₃	4.08 m (18)	6.71 d (9)	7.35 d (9)	6.02 t (2.5)		1.40 d (6) 1.39 d (6)	1.13 s	
8b	CDCl ₃	4.06 m (18)	6.68 d (9)	7.35 d (9)	5.75 t (2.5)	4.10 t (8.5)	1.39 d (6) 1.37 d (6)	0.98 s	
8b	DBI	3.76 m (18)	6.84 d (9)	7.33 d (9)	5.60 t (2.5)	4.00 t (8.5)	1.19 d (6) 1.17 d (6)	1.02 s	
8b	DPy	3.98 m (18)	6.85 d (9)	7.51 d (9)	5.87 t (2.5)	4.36 t (8.5)	1.28 d (6)	1.23 s	
8c	CDCl ₃	4.06 m (18)	6.68 d (9)	7.35 d (9)	5.75 t (2.5)	5.07 t (8.5)	1.39 d (6) 1.38 d (6)	1.00 s	2.10 s
8c	DBI	3.76 m (18)	6.85 d (9)	7.31 d (9)	5.54 t (2.5)	5.23 t (8.5)	1.18 d (6) 1.17 d (6)	1.04 s	1.77 s
13a	CDCl ₃	4.03 m (18)	6.68 d (9)	6.88 d (9)			1.39 d (6)	0.77 s 0.75 s	
13a	DBI	3.76 m (18)	6.70 d (9)	6.89 d (9)			1.21 d (6)	0.57 s	
13b	CDCl ₃	4.06 m (18)	6.66 d (9)	6.78 d (9)		3.87 t (8)	1.39 d (6)	0.66 s 0.65 s	
13b	DBI	3.78 m (18)	6.73 d (9)	6.90 d (9)		3.64 t (8)	1.22 d (6)	0.68 s	
13b	DPy	3.98 m (18)	6.87 s	6.87 s		4.03 t (8)	1.29 d (6)	0.89 s 0.87 s	
13c	CDCl ₃	4.03 m (18)	6.64 d (9)	6.77 d (9)		4.82 dd (9) (7)	1.39 d (6)	0.73 s 0.70 s	2.08 s
13c	DBI	3.78 m (18)	6.69 d (9)	6.88 d (9)		4.85 dd (9) (7)	1.22 d (6)	0.72 s	1.77 s

*) Chemische Verschiebungen δ in ppm mit Tetramethylsilan als internem Standard; CDCl₃ = Deuteriochloroform; DBI = Hexadeuterobenzol; DPy = Pentadeuteropyridin; s = Singulett; d = Dublett; t = Triplet; dd = doppeltes Dublett; m = Multiplet; die eingeklammerten Zahlen sind die Kopplungskonstanten J in Hz, bei m bedeutet die Hz-Angabe die Halbwertsbreite $W_{1/2}$.

zentrum an C-13 die Bildung nur *eines* Racemates erwarten. Nach Schema 2 entsteht dann entweder das Racemat **8a SS/8a RR** mit *cis*-ständigen Methylgruppen oder das Racemat **8a SR/8a RS** mit *trans*-ständigen Methylgruppen. Tritt dagegen bei der Cyclisierung keine Induktion der Chiralität ein, so entstehen beide Racemate gleichzeitig, die untereinander diastereomer sind und deshalb in ihren physikalischen Eigenschaften unterschiedlich sein sollten.

Schema 2



Die relativ scharfen Schmelzpunkte (s. Tab. 3) ebenso wie die Tatsache, daß die einzelnen Verbindungen selbst bei den unterschiedlichsten gaschromatographischen Bedingungen nicht trennbar sind, deuten auf das Vorliegen nur eines einheitlichen Racemates.

Tab. 3. Schmelzpunkte der Verbindungen **8** und **13** (benutzte Lösungsmittel siehe experimenteller Teil)

Verbindung	Schmp.	Verbindung	Schmp.
8a	148–155°	13a	110–111°
8b	127–129°	13b	127–128°
8c	120–122°	13c	115–117°

Dagegen findet man in den NMR-Spektren eine Aufspaltung des Methylsignals am Kohlenstoffatom C-3 in doppelte Dubletts in der Δ^{14} -Reihe und des Methylsignals am Kohlenstoffatom C-13 in doppelte Singuletts bei den hydrierten Derivaten (s. Tab. 2). Um eine Fern-Kopplung zur Deutung der Aufspaltungen auszuschließen, wurde jede Substanz bei 60 und 100 MHz in verschiedenen Lösungsmitteln vermessen. Aus der Abhängigkeit der Signallagen und Aufspaltungen von der Feldstärke und den verwendeten Lösungsmitteln ergibt sich, daß die Aufspaltungen durch chemische Verschiebung hervorgerufen werden. Bei Aufspaltung ist die Höhe der Signale etwa gleich; die geringfügige Ungleichheit der Signale erscheint rein zufällig.

Die NMR-Daten sprechen somit nicht dafür, daß eine wesentliche Induktion der Chiralität eingetreten ist.

Die Frage, warum keine der Verbindungen eine gleichzeitige Aufspaltung der C-3- und C-13-Methylsignale zeigt, kann wie folgt gedeutet werden. Die Aufspaltungen sind klein, in einigen Lösungsmitteln treten sie überhaupt nicht mehr auf. Es besteht deshalb die Möglichkeit, daß sie unter den gegebenen Meßbedingungen nicht aufgelöst werden und nur zu Signalverbreiterungen führen.

Wir danken Herrn Dr. K. Tori (Shionogi u. Co., Ltd., Osaka, Japan) für wertvolle Diskussion der NMR-Spektren, außerdem Fräulein Ch. Kretschmann für geschickte experimentelle Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heiztisch bestimmt und sind korrigiert. Die NMR-Spektren wurden in CDCl_3 , wenn nicht anders vermerkt, mit TMS als internem Standard in einem Varian A 60 und HA 100 aufgenommen. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer Modell 621 in Chloroform, die UV-Spektren mit einem Beckman DK 1 A in Methanol gemessen. Die gaschromatographischen Bestimmungen wurden mit einem Gerät der Fa. Hewlett Packard F 810 durchgeführt.

2-[3-Oxo-butyl]-cyclohexandion-(1.3) (9): Aus der Lösung von 210 g Dihydroresorcin und 225 g Methylvinylketon in 3.4 l Wasser destilliert man nach 24 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemperatur überschüssiges Methylvinylketon i. Vak. bei 30–40° Badtemperatur ab, sättigt die Lösung mit Natriumchlorid und extrahiert mit Chloroform.

Es werden 320 g eines teilweise kristallisierenden Produkts gewonnen, das nach Gaschromatographie neben 95% der gewünschten Verbindung 9 noch 5% 2.2-Bis-[3-oxo-butyl]-cyclohexandion-(1.3) (10) enthält. Auch durch Umkristallisation einer Probe aus Äther wird keine scharf schmelzende Substanz erhalten (Lit.³⁾: Schmp. 103–105°).

Verbindung 9: NMR: δ 2.10 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, CH_3COCH_2).

Verbindung 10: NMR: δ 2.10 (s, 6 H, 2 CH_3CO), 2.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 4 H, 2 COCH_2), 2.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 4 H, 2 CH_3COCH_2).

2-Methyl-2.3.4.6.7.8-hexahydro-5H-1-benzopyran-on-(5) (11): 310 g des oben erhaltenen rohen 2-[3-Oxo-butyl]-cyclohexandions-(1.3) (9) löst man bei 10° in 700 ccm 10proz. NaOH, versetzt mit 70 g Raney-Nickel und hydriert bei 45–50° und einem Wasserstoff-Anfangsdruck von 150 at. Nach 8 Stdn. wird vom Katalysator abfiltriert, mit konz. Salzsäure bis pH 2 unter Eiskühlung angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Nach dessen Abziehen wird i. Hochvak. destilliert (Sdp.₅ 100–105°), und man erhält 183 g (59%, bezogen auf Dihydroresorcin) reines 11 mit dem Schmp. 29–30°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (166.2) Ber. C 72.26 H 8.50 Gef. C 71.93 H 8.92

NMR: δ 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}\text{HO}$), 4.07 (m, $W_{1/2} = 19$ Hz, 1H, $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}\text{HO}$).
 IR (als Flüssigfilm): 1650 (C=O), 1620/cm (C=C).
 UV (Methanol): λ_{max} 262 nm (ϵ_{max} 16000).

2-Methyl-5-vinyl-2.3.4.6.7.8-hexahydro-5H-1-benzopyran-ol-(5) (**12**): Aus 24 g Magnesiumspänen bereitet man in 400 ccm Tetrahydrofuran durch Einleiten von Vinylchlorid bei 40° in 4–5 Stdn. eine Lösung von *Vinylmagnesiumchlorid*. Diese Grignard-Lösung tropft man in 10 Min. in eine auf –30° gekühlte Lösung von 40 g *Enoläther 11* in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran ein und rührt weitere 30 Min. bei –30°. Dann fügt man vorsichtig unter Kühlung 150 ccm Wasser zu, extrahiert mit Äther und trocknet die Ätherphase mit Kaliumcarbonat. Das ölige Rohprodukt (etwa 45 g) enthält im IR-Spektrum keine Carbonylbande mehr und ist im UV-Spektrum leer. Da diese Substanz außerordentlich empfindlich gegen Spuren von Säure und gegen thermische Beanspruchung ist, wurde auf eine Reinigung und weitere Charakterisierung verzichtet.

3-Methyl-4-oxa-8.14-seco-östradien-(5(10),9(11))-dion-(14.17) (**6**): Die Lösung des *Carbinols 12* in 200 ccm Toluol gibt man in 5 Min. zu einer siedenden Suspension von 28 g *2-Methylcyclopentandion-(1.3)* in 1000 ccm Toluol. In einem Wasserabscheider werden 4 ccm Wasser in 20 Min. ausgekrest. Man kühlt auf 10° ab, filtriert von unumgesetztem *2-Methylcyclopentandion-(1.3)* ab (3.7 g) und destilliert das Toluol i. Vak. ab. Man nimmt in 50 ccm Methanol auf, kühlt die Lösung auf –20° und isoliert 46 g (66%, bezogen auf **11**) *seco-Verbindung 6* mit dem Schmp. 72–73°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (288.4) Ber. C 74.97 H 8.38 Gef. C 74.10 H 8.37

NMR: δ 1.11 (s, 3H, $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}\text{<$), 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}\text{HO}$), 2.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}$), 2.67 (s, 4H, $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$), 3.84 (m, $W_{1/2} = 19$ Hz, 1H, $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}\text{HO}$), 4.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$).

3-Methyl-4-oxa-östratetraen-(5.7.9.14)-on-(17) (**8a**)

a) *Oxydation mit Luftsauerstoff*: Eine Lösung von 2.86 g *seco-Verbindung 6* in 50 ccm Benzol tropft man in die siedende Lösung von 3 mg *p-Toluolsulfonsäure* in 100 ccm Benzol und scheidet das gebildete Wasser in 10 Min. ab. Das so erhaltene *3-Methyl-4-oxa-östratrien-(5(10),8.14)-on-(17)* (**7**) wird wegen seiner Unbeständigkeit nur durch das Auftreten eines UV-Maximums bei 318 nm nachgewiesen.

Zu dieser Lösung gibt man 1.75 g *p-Toluolsulfonsäure*, gelöst in weiteren 150 ccm Benzol, rührt bei Raumtemperatur und saugt einen schwachen *Luftstrom* durch die Lösung. Nach 3 Stdn. ist die UV-Absorption bei 318 nm verschwunden. Man dekantiert vom Ungelösten, schüttelt mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und mit Wasser aus, trocknet über Kaliumcarbonat und zieht das Lösungsmittel ab. Wegen der Unbeständigkeit der Verbindung wird die Hauptmenge zur *Hydroxyverbindung 8b* reduziert. Eine Probe wird durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid gereinigt und aus Methanol/Äther umkristallisiert. Schmp. 148–155°.

b) *Oxydation mit Dichlordicyanbenzochinon (DDQ)*: 2.86 g *seco-Verbindung 6* werden, wie unter a) beschrieben, in Cyclohexan zu **7** cyclisiert. Die Lösung wird abgekühlt, von wenig Dunklem dekantiert und mit 2.5 g *Dichlordicyanbenzochinon* 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, bis das UV-Maximum bei 318 nm verschwunden ist. Man versetzt mit 25 ccm Wasser und schüttelt mit Chloroform aus. Die organische Phase wird durch Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III) filtriert und eingedampft. Die Rohausbeute beträgt 2.2 g und wird, wie unten beschrieben, direkt zu **8b** reduziert.

c) *Oxydation mit Blei(IV)-acetat*: 2.86 g *seco-Verbindung 6* werden, wie unter Beispiel a) beschrieben, in Cyclohexan cyclisiert. Die Lösung von **7** wird mit 1 ccm *Essigsäure* versetzt und mit 10 g *Blei(IV)-acetat* 2 Stdn. bei Raumtemperatur geführt. Die Aufarbeitung erfolgt wie im Beispiel b), Rohausb. 2.0 g.

Wegen der Unbeständigkeit der Verbindung **8a** wurde auf die Darstellung einer analysenreinen Substanz verzichtet. Die NMR-Daten sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

IR: 1745 (C=O), 1595, 1475 (C=C), 1250/cm (Äther).

UV: λ_{\max} 270 nm (ϵ_{\max} 19000).

3-Methyl-4-oxa-östratetraen-(5.7.9.14)-ol-(17) (8b): Das im vorstehenden Versuch nach Methode a), b) oder c) erhaltene **8a** wird in getrennten Ansätzen in je 50 ccm Isopropylalkohol gelöst und portionsweise mit 250 mg *Natriumborhydrid* bei 0° reduziert. Nach 30 Min. Stehenlassen bei 0° gibt man zu dieser Lösung 5 ccm *Essigsäure* und zieht die Hauptmenge Lösungsmittel ab. Man nimmt mit wenig Wasser auf und schüttelt mit Chloroform aus. Die Rohausbeute (jeweils etwa 2.0 g) wird an neutralem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I) mit Hexan/Essigester/Aceton chromatographiert, die Ausbeuten und Schmelzpunkte sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

$C_{18}H_{22}O_2$ (270.4) Ber. C 79.96 H 8.15 Gef. C 79.86 H 8.42

Tab. 4. Ausbeuten (bezogen auf **6**) und Schmelzpunkte von **8b**

Methode	Rohausb. %	GC Reinheit %	corr. Ausb. %	Schmp.
a)	29	99	29	127–129°
b)	36	86	30	124–127°
c)	23	90	21	125–127°

Zur gaschromatographischen Reinheitsbestimmung wurde folgende Säule verwendet: 2 m 0.5% XE 60 auf Chromosorb G, 80–100 mesh, 210°, 20 ccm He/Min. Die NMR-Daten sind aus Tab. 2 zu entnehmen.

IR (in Nujol): 3270 (OH), 1590 (C=C), 1250/cm (Äther).

UV: λ_{\max} 272 nm (ϵ_{\max} 20000).

17-Acetoxy-3-methyl-4-oxa-östratetraen-(5.7.9.14) (8c): Die Lösung von 1 g *Hydroxyverbindung 8b* in 10 ccm *Pyridin/Acetanhydrid* (1:1) wird nach 16 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemperatur mit Eiswasser versetzt. Man schüttelt mit Chloroform aus, die Chloroformphase extrahiert man mit 1 *n* HCl, dann mit 1 *n* NaOH und Wasser und erhält nach Abotieren einen Rückstand, der aus Methanol 0.75 g kristallines *Acetat* vom Schmp. 120–122° liefert.

$C_{20}H_{24}O_3$ (312.4) Ber. C 76.89 H 7.70 Gef. C 76.64 H 7.82

Die gaschromatographische Reinheitsbestimmung ist weiter unten beschrieben, die NMR-Daten sind in Tab. 2 angeführt.

IR: 1740 (–COOR), 1595, 1475 (C=C), 1250/cm (Äther).

UV: λ_{\max} 271 nm (ϵ_{\max} 21200).

3-Methyl-4-oxa-östratrien-(5.7.9)-ol-(17) (13b): 10 g *Hydroxyverbindung 8b* werden in 200 ccm Äthanol mit 0.5 g Pd/CaCO₃ (5%) (in 50 ccm Äthanol vorhydriert) hydriert. In einer Stde. werden 945 ccm H₂ aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab, engt ein und kristallisiert aus Äther/Diisopropyläther um. Ausb. 8.5 g, Schmp. 127–128°.

$C_{18}H_{24}O_2$ (272.4) Ber. C 79.37 H 8.87 Gef. C 78.84 H 8.59

Die gaschromatographische Reinheitsbestimmung ist weiter unten beschrieben, die NMR-Daten sind in Tab. 2 angeführt.

IR: 3340 (OH), 1595, 1475 (C=C), 1250/cm (Äther).

UV: λ_{\max} 280 nm (ϵ_{\max} 1100).

3-Methyl-4-oxa-östratrien-(5.7.9)-on-(17) (**13a**): 3 g *Hydroxyverbindung 13b* werden in 50 ccm Aceton in 40 Min. mit 4.5 ccm 8 n *Chromsäure* versetzt. Nach 10 Min. Rühren gibt man 15 ccm Wasser zu, extrahiert mit Chloroform, wäscht die Chloroformphase mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung aus und dampft nach Trocknen mit Na_2SO_4 ein. Aus Essigester werden 1.5 g kristallines **13a** mit dem Schmp. 110–111° erhalten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (270.4) Ber. C 79.96 H 8.15 Gef. C 79.41 H 8.14

Die gaschromatographische Reinheitsbestimmung ist weiter unten beschrieben, die NMR-Daten sind in Tab. 2 angeführt.

IR: 1740 (CO), 1595, 1475 (C=C), 1250/cm (Äther).

17-Acetoxy-3-methyl-4-oxa-östratrien-(5.7.9) (**13c**): 2.0 g *Acetoxyverbindung 8c* in 20 ccm Äthanol gibt man zum vorhydrierten Katalysator (0.1 g Pd/ CaCO_3 (5%) in 10 ccm Äthanol). In 30 Min. werden 160 ccm *Wasserstoff* aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab und kristallisiert nach Abziehen des Lösungsmittels aus Methanol um. Ausb. 1.5 g vom Schmp. 115–117°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (314.4) Ber. C 76.40 H 8.32 Gef. C 76.06 H 8.21

Die gaschromatographische Reinheitsbestimmung ist im folgenden Versuch beschrieben, die NMR-Daten sind aus Tab. 2 ersichtlich.

IR: 1740 (CO), 1595, 1475 (C=C), 1250/cm (Äther).

UV: λ_{\max} 280 nm (ϵ_{\max} 1500).

Gaschromatographische Untersuchung der Verbindungen 8c, 13a, 13b und 13c: Der Versuch, die Diastereomerenmische **8c**, **13a**, **13b** und **13c** gaschromatographisch in die beiden Racemate aufzutrennen, war mit den angegebenen Säulen in allen Fällen erfolglos. **13b** wurde als Trimethylsilyläther eingesetzt.

Folgende Säulen wurden verwendet:

1. 6 m 1% SE 30 auf Chromosorb GHP, 80–100 mesh, 220°, 30 ccm He/Min.
2. 2 m 0.15% BDSU auf GLC 100, 80–100 mesh, 210°, 20 ccm He/Min.
3. 2 m 0.5% Carbowax 20000 auf Chromosorb G, 80–100 mesh, 200°, 20 ccm He/Min.
4. 2 m 0.5% XE 60 auf Chromosorb G, 80–100 mesh, 210°, 20 ccm He/Min.
5. 2 m 0.5% Triton X auf Chromosorb G, 80–100 mesh, 200°, 20 ccm He/Min.
6. 4 m 0.5% BDSU auf Chromosorb G, 80–100 mesh, 220°, 20 ccm He/Min.
7. 15 m Glaskapillare, 0.3 mm i. \varnothing , Asphalt, 240°, 10 ccm He/Min.