

Totalsynthese optisch aktiver Steroide, X<sup>1)</sup>

## Reduktion von 3-Methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9-östratetraen-14,17-dion mit chiralen komplexen Hydriden

Gregor Haffer, Ulrich Eder, Gerhard Sauer und Rudolf Wiechert\*

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

Eingegangen am 5. Februar 1975

Die asymmetrische Reduktion des Dions 1 mit verschiedenen chiralen Reagenzien führt zu optisch aktiven Gemischen diastereomerer Monoalkohole. Die Regio- und Stereoselektivität der Reduktion hängt sowohl von der Struktur des chiralen Reduktionskomplexes als auch von der Polarität des Lösungsmittels ab. Die Anwendung eines modifizierten Červinka-Komplexes, aus Lithiumaluminiumhydrid (LAH), (–)-Ephedrin und Benzylalkohol hergestellt, liefert in Tetrahydrofuran eine optische Ausbeute von etwa 20% des  $\alpha$ - und ca. 5% des  $\beta$ -Monoalkohols jeweils mit *R*-Konfiguration.

Total Synthesis of Optically Active Steroids, X<sup>1)</sup>

### Reduction of 3-Methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9-estratetraene-14,17-dione with Chiral Complex Hydrides

Asymmetric reduction of the dione 1 with several chiral reagents leads to optically active mixtures of diastereomeric monoalcohols. The regio- and stereoselectivity of the reduction depends on the structure of the chiral reducing agent as well as on the polarity of the solvent. Using a modified Červinka-complex, prepared from lithium aluminium hydride (LAH), (–)-ephedrine, and benzyl alcohol, in tetrahydrofuran an optical yield of about 20% of the  $\alpha$ - and approximately 5% of the  $\beta$ -monoalcohols both with *R*-configuration is obtained.

Bei der Totalsynthese von natürlichem Östradiol-3-methyläther<sup>2b)</sup> ausgehend von prochiralem Dion 1<sup>3)</sup> ist der entscheidende Schritt die asymmetrische mikrobiologische Reduktion zu 2<sup>2a)</sup> (siehe Formelschema 1).

Die externe asymmetrische Induktion mit chiralen Reagenzien ist in letzter Zeit intensiv bearbeitet worden<sup>4a–d)</sup>. Insbesondere bei offenkettigen Ketonen<sup>4a,b)</sup> ist die Enantioselectivität<sup>5)</sup> der Reduktion untersucht worden, während Beispiele der asymmetrischen

<sup>1)</sup> IX. Mitteil.: J. Ruppert, U. Eder und R. Wiechert, Chem. Ber. 106, 3636 (1973).

<sup>2)</sup> <sup>2a)</sup> H. Kosmol, K. Kieslich, R. Vössing, H.-J. Koch, K. Petzoldt und H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. 701, 198 (1967). – <sup>2b)</sup> C. Rufer, E. Schröder und H. Gibian, ebenda 701, 206 (1967).

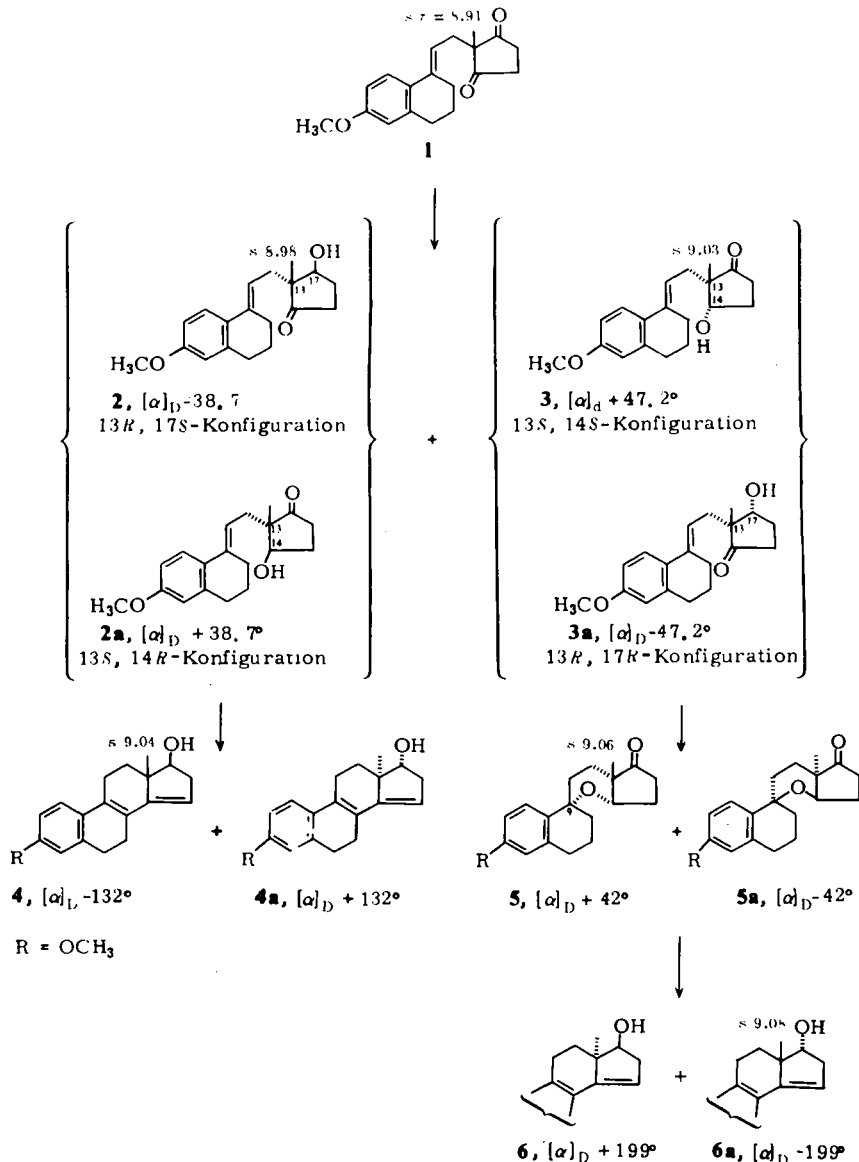
<sup>3)</sup> S. N. Ananchenko und I. V. Torgov, Tetrahedron Lett. 1963, 1553.

<sup>4)</sup> <sup>4a)</sup> S. Yamada und K. Kojima, Asymmetric Induction through Hydride Reductions in B. S. Thyagarajan, Selective Organic Transformations, Vol. 1, S. 1–33, Wiley-Interscience, New York, London 1970. – <sup>4b)</sup> J. D. Morrison und H. S. Mosher, Asymmetric Organic Reactions, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J. 1971. – <sup>4c)</sup> H. J. Schneider und R. Haller, Pharmazie 28, 417 (1973). – <sup>4d)</sup> J. W. Scott und D. Valentine jr., Science 184, 943 (1974).

<sup>5)</sup> Zur Definition der dia- bzw. enantioselectiven Synthese s. Y. Izumi, Angew. Chem. 83, 956 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 10, 871 (1971); H. E. Radunz, Chem.-Ztg. 97, 592 (1973).

Induktion bei der Reduktion von cyclischen Diketonen mit prochiralem Zentrum in der Literatur offenbar fehlen.

Über die Umsetzung des Dions **1** mit chiralen Reduktionsmitteln wird nun hier berichtet.



Die Reduktion von **1** mit achiralen Reduktionsmitteln führt zu zwei diastereomeren Monoolen **2**, **2a**, und **3**, **3a**. Die beobachtete Stereoselektivität bei der Verwendung

von Natriumborhydrid<sup>6)</sup> bzw. der Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion<sup>7)</sup> – es entsteht bevorzugt das  $\alpha$ -Monool **3**, **3a** – steht im Einklang mit Vorstellungen über die Raumerfüllung der Substituenten am Cyclopentanring. Der  $\alpha$ -Monoalkohol **3**, **3a** ist im Dünnschichtsystem Tetrachlorkohlenstoff/Essigester geringfügig unpolarer als das  $\beta$ -Monool **2**, **2a**, doch lassen sich die Diastereomeren weder durch GC noch durch präp. SC quantitativ auftrennen. Das **3**, **3a/2**, **2a**-Diastereomerenverhältnis läßt sich im NMR-Spektrum bei der Messung in Deuterioaceton, nicht dagegen in Deuteriochloroform, aus der unterschiedlichen Lage des Signals der 18-Protonen (Formelschema 1) in etwa ermitteln.

Reduziert man nun mit chiralen Reduktionsmitteln, so läßt sich aus dem gemessenen Drehwinkel, der Extinktion im UV-Spektrum bzw. dem Verhältnis der chromatographisch isolierten diastereomeren Monoalkohole **2**, **2a** zu **3**, **3a** im NMR-Spektrum noch keine Aussage über die asymmetrische Induktion der  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Monohydroxyverbindungen machen. Hier führt nur eine indirekte Methode zum Ziel. Durch vorsichtige Säurebehandlung des **2**, **2a/3**, **3a**-Gemisches wird der  $\alpha$ -Diastereomerenanteil **3**, **3a** zum **5**, **5a**-Gemisch cyclisiert, durch präp. SC von **2**, **2a** abgetrennt, vermessen und mit dem in optisch reiner Form<sup>2b)</sup> bekannten Spiroäther **5** mit 9S-Konfiguration<sup>8)</sup> verglichen. Daraus folgt die optische Ausbeute des  $\alpha$ -Monoolanteils im **2**, **2a/3**, **3a**-Gemisch. Aus dem über **5**, **5a** erhaltenen Drehwinkel von **3**, **3a** und dem  $\alpha/\beta$ -NMR-Verhältnis des Monoolgemisches kann nun die asymmetrische Induktion des  $\beta$ -Anteils in etwa berechnet werden. In einem Beispiel wird zur Kontrolle zusätzlich ein Teil des Monoolgemisches direkt in die diastereomeren Pentaenole **4**, **4a/6**, **6a**, ein anderer Teil über das chromatographisch abgetrennte optisch aktive Spiroäthergemisch **5**, **5a** zum entsprechenden Pentaenol **6**, **6a** cyclisiert und mit den Literaturdaten der optisch reinen Pentaenole<sup>2b)</sup> korreliert (Auswertung s. exper. Teil). Bei den Reduktionsversuchen ist nicht im Hinblick auf die chemische Ausbeute, die je nach Reduktionskomplex zwischen 50 und 80% schwankt, optimiert worden.

Die asymmetrische Reduktion von **1** mit optisch aktiven Aluminiumalkoxiden des (–)-Menthols bzw. (–)-Borneols unter Meerwein-Ponndorf-Bedingungen<sup>9b)</sup>, mit Alkoxyaluminiumdichloriden<sup>10)</sup> oder mit optisch aktiven Grignard-Verbindungen<sup>11)</sup> führt zu inaktiven Monoolgemischen mit schlechter chemischer Ausbeute (< 15%).

Während sich zum Beispiel Pinakolon mit aus LAH und (+)-Campher hergestellten Alkoxyllithiumaluminiumhydrid<sup>12)</sup> nicht asymmetrisch reduzieren läßt, gelingen in vielen Fällen Reduktionen mit Komplexen aus LAH und optisch aktiven vicinalen Diolen

<sup>6)</sup> T. Asako, K. Hiraga und T. Miki, Chem. Pharm. Bull. **21**, 107 (1973).

<sup>7)</sup> Vgl. auch: K. Hiraga, T. Asako und T. Miki, J. C. S. Chem. Commun. **1969**, 1013.

<sup>8)</sup> T. Asako, K. Hiraga und T. Miki, J. C. S. Chem. Commun. **1969**, 1011; Chem. Pharm. Bull. **21**, 703 (1973).

<sup>9a)</sup> A. L. Wilds, Org. Reactions **2**, 178 (1944). – <sup>9b)</sup> O. Červinka, V. Suchan und B. Masař, Collect. Czech. Chem. Commun. **30**, 1963 (1965).

<sup>10)</sup> E. L. Eliel und D. Nasipuri, J. Org. Chem. **30**, 3809 (1965); D. Nasipuri, G. Sarkar und C. K. Ghosh, Tetrahedron Lett. **1967**, 5189.

<sup>11)</sup> G. Vavon und B. Angelo, C. R. Acad. Sci. **224**, 1435 (1947); M. F. Tatibouët, Bull. Soc. Chim. France **1951**, 867.

<sup>12)</sup> P. S. Portoghesi, J. Org. Chem. **27**, 3359 (1962).

bzw. Aminoalkoholen<sup>4c)</sup>. Die Richtung ist nicht nur vom Reduktionskomplex, sondern oft auch vom Lösungsmittel<sup>13)</sup> abhängig (Tab.).

Tab. Asymmetrische Reduktion von 1 mit verschiedenen Reduktionskomplexen (\*s. exp. Teil)

| Vers. Nr. | Lösungsmittel <sup>a)</sup> | Var.                | Red.-Komplex <sup>b)</sup> | 2, 2a/3, 3a<br>[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> ber.<br>( $\bar{\epsilon}_{265} = 20800$ ) <sup>c)</sup> | $\alpha/\beta$ -Verh. | 5, 5a <sup>2b)</sup><br>[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> ber. | opt. Ausb. (%)<br>Monoalkohole <sup>2a)</sup><br>$\alpha$ $\beta$ |        |
|-----------|-----------------------------|---------------------|----------------------------|---|-----------------------|--|---|--------|
| 1         | THF                         | C                   | 0-1-6                      | -2.6°   |                       |  |   |        |
| 2         | THF                         | C                   | 0-2-6                      | +1.9°   |                       |  |   |        |
| 3         | Ä                           | Lit. <sup>18)</sup> | 0-3                        | -   |                       |  |   |        |
| 4         | THF                         | Lit. <sup>18)</sup> | 0-3                        | -   |                       |  |   |        |
| 5         | THF                         | Lit. <sup>18)</sup> | 0-3-6                      | +3.9°   | 70:30                 | +6.1°  | 14 (3)  | 7 (2)  |
| 6         | Bzl                         | B                   | 0-4-6                      | -0.8°   |                       |  |   |        |
| 7         | Tol                         | C                   | 0-4-6                      | -0.7°   |                       |  |   |        |
| 8         | THF                         | B                   | 0-4-6                      | +3.3°   |                       |  |   |        |
| 9         | Hx                          | A                   | 0-5                        | +1.9°   |                       |  |   |        |
| 10        | Hx                          | A                   | 0-5-6                      | +2.4°   |                       |  |   |        |
| 11        | Bzl                         | A                   | 0-5                        | +5.5°   | 72:28                 | +6.5°  | 16 (3)  | 2 (2)  |
| 12        | Bzl                         | B                   | 0-5-6                      | +1.3°   |                       |  |   |        |
| 13        | Tol                         | C                   | 0-5-6                      | +2.3°   |                       |  |   |        |
| 14        | Ä                           | A                   | 0-5                        | +3.2°   |                       |  |   |        |
| 15        | Ä                           | A                   | 0-5-6                      | +5.5°   | 70:30                 | +7.4°  | 18 (3)  | 3 (2)  |
| 16        | THF                         | A                   | 0-5                        | -5.3°   |                       |  |   |        |
| 17        | THF                         | A*                  | 0-5                        | -3.7°   |                       |  |   |        |
| 18        | THF                         | A                   | 0-5-6                      | -7.1°   | 70:30                 | -9.7°  | 23 (3a)   | 5 (2a) |
| 19        | THF                         | B*                  | 0-5-7                      | -6.1°   | 70:30                 | -8.4°  | 20 (3a)   | 4 (2a) |
| 20        | THF                         | A*                  | 0-5-8                      | -3.9°   |                       |  |   |        |
| 21        | THF                         | B*                  | 0-5-8                      | -0.5°   |                       |  |   |        |
| 22        | THF                         | B*                  | 0-5-9                      | -2.7°   |                       |  |   |        |
| 23        | Gly                         | B                   | 0-5                        | -4.5°   |                       |  |   |        |
| 24        | Gly                         | A                   | 0-5-6                      | -5.0°   |                       |  |   |        |
| 25        | Gly                         | A                   | 0-5-9                      | -4.5°   |                       |  |   |        |

<sup>a)</sup> Hx = Hexan, Bzl = Benzol, Tol = Toluol, Ä = Äther, THF = Tetrahydrofuran, Gly = 1,2-Dimethoxyäthan.

<sup>b)</sup> 0 = LAH, 1 = (-)-Butandiol, 2 = (+)-Butandiol, 3 = (-)-1,4-Bis(dimethylamino)-(2S,3S)-butan-2,3-diol, 4 = (+)-Pseudoephedrin, 5 = (-)-Ephedrin, 6 = PhCH<sub>2</sub>OH, 7 = H<sub>2</sub>CO-[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-OH, 8 = Isopropylalkohol, 9 = *tert*-Butylalkohol.

<sup>c)</sup> Die leichte Cyclisierung des  $\alpha$ -Monoalanteils im 2, 2a/3, 3a-Gemisch zum Spiroäther 5, 5a macht das vollständige Entfernen der verschiedenen Solventien schwierig (30 min Trocknen bei 1 Torr und Raumtemp.). Die gemessenen [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>-Werte werden deshalb mit Hilfe des mittleren Extinktionskoeffizienten  $\bar{\epsilon}_{265} = 20800$ <sup>2a)</sup> normiert.

Reduktionen mit D(-) oder L(+)-Butan-2,3-diol<sup>14)</sup>-LAH-Komplexen unter Zusatz von Benzylalkohol in Tetrahydrofuran ergeben geringe Induktionen neben schlechter chemischer Ausbeute (starke Diolbildung). Ersatz des Benzylalkohols durch Glycolmonomethyläther führt zur weiteren Verringerung der Induktion. LAH-Komplexe mit optisch aktiven *cis*- bzw. *trans*-Pinandiolen<sup>15)</sup> und Benzylalkohol zeigen in Tetra-

<sup>13)</sup> O. Červinka und O. Bělovský, Collect. Czech. Chem. Commun. **32**, 3897 (1967).

<sup>14)</sup> J. J. Plattner und H. Rapoport, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 1758 (1971).

<sup>15)</sup> H. J. Schneider und R. Haller, Liebigs Ann. Chem. **743**, 187 (1971); R. Haller und H. J. Schneider, Chem. Ber. **106**, 1312 (1973).

hydrofuran, Glyme bzw. Diglyme geringe abnehmende Induktionen. Beide Pinandiol induzieren in die gleiche Richtung (*S*-Konfiguration am hydroxylgruppentragenden Kohlenstoffatom); *cis*- reduziert gegenüber *trans*-Pinandiol wesentlich schlechter, was mit Beobachtungen von *Haller* und Mitarb.<sup>15)</sup> übereinstimmt. Versuche mit (+)-Prolinol<sup>16)</sup> und LAH führen in Äther zu optisch inaktivem 3, 3a/2, 2a-Gemisch, in Tetrahydrofuran zu Monoolegemischen mit negativem, bei Glycolmonomethylätherzusatz zu solchen mit schwach positivem Drehwert. Wie beim Butandiolkomplex wird selbst bei tiefer Temperatur (−70°C) und Reduktionsmittelunterschub in beachtlichen Mengen Diol gebildet.

Die von *Seebach* et al.<sup>17)</sup> kürzlich publizierte Methode, offenkettige Ketone mit (−)-1,4-Bis(dimethylamino)-(2*S*,3*S*)-butan-2,3-diol/LAH mit optischen Ausbeuten bis zu 75% zu reduzieren, hat den Vorteil, daß die Konfiguration des im Überschuß gebildeten Carbinols unabhängig vom Ketontyp (Dialkyl- bzw. Arylalkylketon), dem Lösungsmittel bzw. der Reaktionstemperatur ist, so daß die Bestimmung der absoluten Konfiguration des bevorzugt gebildeten Enantiomeren möglich erscheint. Wir erhalten nach dieser Methode<sup>18)</sup> in Tetrahydrofuran bzw. Äther nach Zusatz von Benzylalkohol in Tetrahydrofuran in Übereinstimmung mit *Seebach* et al.<sup>17)</sup> bevorzugt *S*-konfigurierte Monoalkohole (Tab.). Die Vorstellung, die optische Ausbeute durch Veränderung der Aminogruppe im chiralen Liganden des komplexen Hydrids zu erhöhen, kann nicht überprüft werden, da es nicht gelingt, analog aus Weinsäurepiperidid<sup>19)</sup> optisch aktives 1,4-Bis(piperidino)butan-2,3-diol herzustellen. Das optisch aktive Acetonid des (2*R*,3*R*)-(+)-Weinsäure-diäthylesters<sup>14)</sup> läßt sich nur in sehr schlechten Ausbeuten in das entsprechende Säurepiperidid überführen.

An Stelle von Reduktionen mit Diisopinocampheylboran<sup>20)</sup> werden wegen der möglichen Hydroborierung der trisubstituierten  $\Delta^9$ -Doppelbindung optisch aktive Lithiumborhydride<sup>21)</sup> eingesetzt. Die Umsetzung von 1 mit dem komplexen Borhydrid aus dem Hydroborierungsprodukt von (1*S*,5*S*)-(−)-2-Pinen und *tert*-Butyllithium führt in Tetrahydrofuran zu einem schwach rechts drehenden Monoolegemisch, während sich unter analogen Bedingungen mit aus Thexylboran, (+)-Limonen und *tert*-Butyllithium hergestelltem Borhydrid<sup>22)</sup> keine Induktion ergibt.

Die besten Ergebnisse haben wir bei der asymmetrischen Reduktion von 1 mit (−)-Ephedrin/LAH<sup>23)</sup> in Tetrahydrofuran, insbesondere bei Zusatz von Benzylalkohol<sup>15)</sup>, erhalten. Die optische Ausbeute des  $\alpha$ -Monoools liegt bei etwa 20% neben 5%  $\beta$ -Monooolanteil bei einer chemischen Ausbeute von 60%. In unpolaren Solventien (Hexan, Benzol, Toluol,

<sup>16)</sup> *P. Karrer, P. Portmann und M. Suter, Helv. Chim. Acta* **31**, 1617 (1948).

<sup>17)</sup> *D. Seebach und H. Daum, Chem. Ber.* **107**, 1748 (1974).

<sup>18)</sup> Das (SS)-DBD ist von uns im Jahre 1972 aus (2*R*,3*R*)-(+)-Weinsäure-diäthylester nach einer Laborvorschrift von *D. Seebach* und *D. Steinmüller* bzw. *D. Seebach* und *H. Daum* hergestellt worden.

<sup>19)</sup> *P. F. Frankland und E. Ormerod, J. Chem. Soc.* **1903** (83), 1348.

<sup>20)</sup> *G. Zweifel und H. C. Brown, Org. Reactions* **13**, 1 (1966).

<sup>21)</sup> *E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf und R. K. Varma, J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 1491 (1971).

<sup>22)</sup> Für das Überlassen der optisch aktiven komplexen Lithiumborhydride danken wir Herrn Dr. *B. Radüchel* (Schering AG).

<sup>23)</sup> *O. Červinka, Collect. Czech. Chem. Commun.* **30**, 1684 (1965); *O. Červinka, O. Kříž und J. Červenka, Z. Chem.* **11**, 109 (1971).

Äther) werden mit diesem Reduktionskomplex bevorzugt  $\alpha$ -,  $\beta$ -Monoolgemische mit *S*-Konfiguration (3 bzw. 2) gebildet, während in polarerer Solventien (Tetrahydrofuran), die im allgemeinen Anionen schlechter solvatisieren, bevorzugt *R*-konfigurierte 3a/2a-Diastereomere gemische entstehen. Der Zusatz von primären Alkoholen wie zum Beispiel Äthylenglycol-monomethyläther und Benzylalkohol bei der Herstellung des Reduktionskomplexes bringt eine Verbesserung der Induktion, der Zusatz von sekundären wie Isopropylalkohol bzw. tertiären Alkoholen wie *tert*-Butylalkohol<sup>17)</sup> sowohl in unpolaren als auch in polaren Lösungsmitteln dagegen eine Verschlechterung der Induktion gegenüber Versuchen ohne Alkoholzusatz.

Der qualitative Befund von zwei Versuchen mit dem LAH-Komplex aus (+)-Ephedrinbase und Benzylalkohol in Äther bzw. Tetrahydrofuran zeigt – wie erwartet – gegenüber (–)-Ephedrin eine Umkehrung der Induktionsrichtung.

(–)-Chinin-LAH-Komplexe<sup>23)</sup> induzieren in Äther und Tetrahydrofuran nicht, allerdings in Tetrahydrofuran nach Glycolmonomethylätherzusatz in die Richtung wie (–)-Ephedrin. Die optische Ausbeute ist etwa halb so hoch wie beim (–)-Ephedrin.

## Experimenteller Teil

UV-Spektren: in Methanol, Beckman DB. – NMR-Spektren: Varian A 60 und HA 100, Tetramethylsilan als interner Standard. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter Mod. 141. – Die zur Reduktion benötigten ätherischen LAH-Lösungen wurden nach Felkin<sup>24)</sup> maßanalytisch bestimmt ( $c = 1.2 - 1.6$  mol/Liter).

L-(+)-Butan-2,3-diol wurde aus L-(+)-Weinsäure nach Plattner und Rapoport<sup>14)</sup> hergestellt, D-(–)-Butan-2,3-diol von der Fa. Burdick und Jackson, Mich. (USA) bezogen und mit 4 Å-Molekularsieb (Fa. Merck) von erheblichen Wassermengen befreit. *cis*- und *trans*-Pinandiol<sup>15)</sup> wurde aus (–)- $\alpha$ -Pinen (Fa. Fluka, Buchs (Schweiz)) durch Kaliumpermanganat-Oxidation und anschließende LAH-Reduktion erhalten. (–)-Borneol, (+)-Ephedrinhydrochlorid stammten von der Fa. Fluka, (–)-Ephedrin von der Fa. Merck.

(+)-Pseudoephedrin wurde nach Emde<sup>25)</sup> aus dem entsprechenden Hydrochlorid (Fa. Schuchardt) dargestellt. Nach dieser Vorschrift kann dagegen die freie (+)-Ephedrinbase durch Einwirkung wäßriger Alkalis nicht wasserfrei erhalten werden. – Ansatz: 10 mmol (+)-Ephedrinhydrochlorid wurden mit 11 mmol 80proz. Natriumhydrid in 20 ml Benzol 1 h unter Rückfluß gehalten. Durch Absaugen des Natriumchlorids unter Feuchtigkeitsausschluß erhielt man die in Benzol gelöste freie (+)-Ephedrinbase.

*Asymmetrische Reduktion* (Standardansatz): 5 mmol 1 wurden in Substanz bei tiefen Temperaturen (Varianten A–C) zum Reduktionskomplex aus 11 mmol LAH, 11 mmol optisch aktivem Reagenz (Diol, Aminoalkohol) und 11 mmol Alkohol in 10 ml Solvens (Tab.) gegeben und unter Argon gerührt. Nach DC-Kontrolle (Tetrachlorkohlenstoff/Essigester 6:4) wurde wie folgt aufgearbeitet: unter Kühlung setzte man nacheinander 0.5 ml Wasser, 0.5 ml 4 N NaOH und schließlich 1.5 ml Wasser zu. Der mit einer G4-Fritte abgeseugte Niederschlag wurde mit Äther gewaschen, das Filtrat mit 1–2 Tropfen 1 N HOAc versetzt und der Eindampfrückstand an 60 g basischem Aluminiumoxid (Akt.-St. II) mit Hexan gegen Hexan/Essigester (1:1) nach der Gradientenmethode chromatographiert. Die vereinigten Monoole wurden durch präp. SC (Fertig-

<sup>24)</sup> H. Felkin, Bull. Soc. Chim. France 1951, 347.

<sup>25)</sup> H. Emde, Helv. Chim. Acta 12, 365 (1929).

platten Aluminiumoxid F<sub>254</sub>, Typ T, Fa. Merck, Laufmittel Hexan/Essigester 4:6) gereinigt und NMR-, UV-spektroskopisch und polarimetrisch vermessen (quantitat. UV in Methanol,  $[\alpha]_D$ -Werte in Dioxan;  $c = 0.5$ ).

*Herstellung des chiralen Reduktionskomplexes* (s. Tab.)

*Variante A:* Das chirale Reagenz wurde vorgelegt, LAH in Äther zugetropft und 30 min unter Rückfluß nachgerührt. Nach Zugabe des Alkohols, erneutem 30minütigem Rühren unter Rückfluß und anschließendem Abkühlen erfolgte die Dionzugabe in Substanz unter Feuchtigkeitsausschluß bei  $-30^\circ\text{C}$ .

*Variante B:* Die LAH-Lösung wurde vorgelegt, danach wurde, wie unter A beschrieben, gearbeitet. Bei einigen Versuchen (A\* und B\*; s. Tab.) wurde der Äther der LAH-Lösung durch das jeweilige Solvens ersetzt.

*Variante C:* Versuchsbedingungen wie bei B, jedoch erfolgte die Zugabe des Dions 1 bei  $-70^\circ\text{C}$ .

*Monocyclisierung zum Spiroäther 5, 5a und zu den Pentaenolen 4, 4a; 6, 6a:* 1 g Monoolgemisch wurde in 25 ml Methanol, 50 ml Methylenchlorid sowie 0.2 ml konz. Salzsäure bei Raumtemp. 5 h gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung (Neutralisieren der Salzsäure in der organischen Phase mit Hydrogencarbonat) und Chromatographie an Kieselgel mit 20–60proz. Essigester/Hexan-Gemischen und anschließender präp. SC-Reinigung wie oben wurde der Spiroäther, wie beim Monool angegeben, vermessen. Cyclisierungsbedingungen wie beim Spiroäther, jedoch 30 min unter Rückfluß<sup>2b)</sup> führten beim  $\beta,\alpha$ -Monoolgemisch 2, 2a/3, 3a bzw. beim Spiroäther 5, 5a zum aktiven Diastereomergemisch aus 3-Methoxy-1,3,5(10),8,14-östrapentaen-17 $\beta$ -ol (4) und dem Enantiomeren 4a, 3-Methoxy-1,3,5(10),8,14-östrapentaen-17 $\alpha$ -ol (6a) sowie der enantiomeren Verbindung 6 bzw. 6a.

<sup>1</sup>H-NMR-Daten [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, Varian HA 100]

*Diketon 1:*  $s\tau = 8.91$  (3) 18-H,  $s\tau 7.28$  (4) 16-H + 15-H,  $s\tau 6.26$  (3) OCH<sub>3</sub>,  $\tau d 4.33$  (1) ( $J = 8 + 1.5$  Hz) 11-H,  $d 3.40$  (1) ( $J = 2$  Hz) 4-H,  $dd 3.34$  (1) ( $J = 8 + 2$  Hz) 2-H,  $d 2.60$  (1) ( $J = 8$  Hz) 1-H.

*$\alpha$ -Monool 3:*  $s\tau = 9.03$  (3) 18-H,  $s\tau 6.26$  (3) OCH<sub>3</sub>,  $m 5.90$  (2) 14-H + OH,  $\tau d 4.02$  (1) ( $J = 8 + 1.5$  Hz) 11-H,  $d 3.38$  (1) ( $J = 2$  Hz) 4-H,  $dd 3.34$  (1) ( $J = 8 + 2$  Hz) 2-H,  $d 2.52$  (1) ( $J = 8$  Hz) 1-H.

*$\beta$ -Monool 2:*  $s\tau = 8.98$  (3) 18-H,  $s\tau 6.26$  (3) OCH<sub>3</sub>,  $m 6.05$  (1) ( $W_{1/2} = 8$  Hz) OH,  $s\tau 5.78$  (1) ( $W_{1/2} = 14$  Hz) 17-H,  $\tau d 4.16$  (1) ( $J = 8 + 1.5$  Hz) 11-H,  $d 3.38$  (1) ( $J = 2$  Hz) 4-H,  $dd 3.33$  (1) ( $J = 8 + 2$  Hz) 2-H,  $d 2.55$  (1) ( $J = 8$  Hz) 1-H.

*9S-Spiroäther 5:*  $s\tau = 9.06$  (3) 18-H,  $s\tau 6.30$  (3) OCH<sub>3</sub>,  $d 5.83$  (1) ( $J = 3$  Hz) 14-H,  $d 3.49$  (1) ( $J = 2$  Hz) 4-H,  $dd 3.35$  (1) ( $J = 8 + 2$  Hz) 2-H,  $d 2.78$  (1) ( $J = 8$  Hz) 1-H.

*17 $\alpha$ -Pentaenol 6a:*  $s\tau = 9.08$  (3) 18-H,  $s\tau 6.22$  (3) OCH<sub>3</sub>,  $m 6.05$  (1) ( $W_{1/2} = 8$  Hz) 17-H,  $m 4.48$  (1) ( $W_{1/2} = 8$  Hz) 15-H,  $m 3.23-3.38$  (2) 2- + 4-H,  $d 2.78$  (1) ( $J = 9$  Hz) 1-H.

*17 $\beta$ -Pentaenol 4:*  $s\tau = 9.04$  (3) 18-H,  $s\tau 6.24$  (3) OCH<sub>3</sub>,  $t 6.02$  (1) ( $J = 8$  Hz) 17-H,  $t 4.52$  (1) ( $J = 2.5$  Hz) 15-H,  $m 3.24-3.33$  (2) 2- + 4-H,  $d 2.80$  (1) ( $J = 9$  Hz) 1-H.

Für die Berechnung der optischen Induktion (% opt. Ausbeute) von zwei Standardansätzen wurden die Drehwerte bzw. molaren Extinktionskoeffizienten der optisch reinen Verbindungen<sup>2a, b)</sup> zugrundegelegt.

*Vers. Nr. 15 der Tabelle (Äther, Var. A, 0-5-6):* Gemessener Drehwert 2, 2a/3, 3a:  $[\alpha]_D = +5.1^\circ$ ,  $\lambda_{\max} 265$  nm ( $\epsilon = 19450$ ) entspricht  $[\alpha]_D = +5.45^\circ$  bei  $\lambda_{\max} 265$  nm ( $\epsilon = 20800$ ).  $\alpha/\beta$ -Monoolverhältnis nach NMR: 70:30.

5, 5a:  $[\alpha]_D = +6.4^\circ$  ( $\epsilon_{226} = 7800$ )  $\cong +7.4^\circ$  ( $\epsilon_{226} = 9030$ ). Daraus folgt für den  $\alpha$ -Monoolanteil 17.6% opt. Ausbeute bzw. 3.2% für den  $\beta$ -Anteil.

$$0.3[\alpha]_{D\beta} + 0.7[\alpha]_{D\alpha} = +5.45^\circ$$

$$0.3[\alpha]_{D\beta} = +5.45 - 5.82^\circ$$

$$[\alpha]_{D\beta} = -\frac{0.37}{0.3} = 1.24^\circ; \beta\text{-Monool: } 3.2\% \text{ opt. Ausbeute.}$$

Vers. analog Vers. Nr. 18 der Tabelle (Tetrahydrofuran, 0-5-6, abweichend Variante C): **2**, **2a**, **3**, **3a**:  $[\alpha]_D = -5.1^\circ$  (18380)  $\cong -5.77^\circ$  (20800); NMR-Verhältnis: 75/25.

**5**, **5a**:  $[\alpha]_D = -5.56^\circ$  (7040)  $\cong -7.13^\circ$  (9030);  $\alpha$ -Monool: 17% opt. Ausbeute.

0.25  $[\alpha]_{D\beta} + (0.75 \times -8.01^\circ) = -5.77^\circ$ ;  $[\alpha]_{D\beta} = +0.96^\circ$ ;  $\beta$ -Monool: 2.5% opt. Ausbeute.

Das  $\beta$ -Pentaenol **4**, **4a** wurde abgetrennt.  $[\alpha]_D = +23.4^\circ$  ( $\epsilon_{310} = 21500$ )  $\cong +33.3^\circ$  ( $\epsilon_{310} = 30600$ );  $\beta$ -Monool: 2.5% opt. Ausbeute.

Das durch Cyclisierung erhaltene  $\alpha,\beta$ -Pentaenolgemisch **6**, **6a/4**, **4a** zeigte nach präp. SC-Reinigung im NMR ein Verhältnis von 70:30 und einen Drehwert von  $[\alpha]_D = +21.6^\circ$  ( $\epsilon_{310} = 27150$ )  $\cong 22.75^\circ$  ( $\epsilon_{310} = 28600$ ; Mittelwert).

0.3  $[\alpha]_{D\beta} + (0.7 \times -33.79^\circ) = +22.75^\circ$ ; 0.3  $[\alpha]_{D\beta} = +22.75 - 23.65^\circ = 0.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{D\beta} = +3.0^\circ$ ;  $\beta$ -Monool: 2.3% opt. Ausbeute. Zur Kontrolle wurde der Spiroäther **5**, **5a** zum  $\alpha$ -Pentaenol **6**, **6a** cyclisiert und vermessen.

$[\alpha]_D = -29.5^\circ$  ( $\epsilon_{210} = 24600$ )  $\cong -33.2^\circ$  ( $\epsilon_{210} = 27700$ );  $\alpha$ -Pentaenol: 16.7% opt. Ausbeute.

[46/75]