

Totalsynthese optisch aktiver Steroide, XI¹⁾

Synthese von (—)-Des-A-Steroiden

Ulrich Eder, Gerhard Sauer, Jürgen Ruppert, Gregor Haffer und Rudolf Wiechert *

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

Eingegangen am 5. Februar 1975

Optisch aktive (7a*S*)-7a-Alkyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-1,5-dione **1** werden durch Anbau einer Ketobutylseitenkette zu **4**, Umwandlung in die Cyclopenta[*f*][1]benzopyrane **13**, selektive Hydrierung und Hydrolyse-Ringschlußreaktion in (—)-Des-A-Steroide **17** übergeführt.

Total Synthesis of Optically Active Steroids, XI¹⁾

Synthesis of (—)-De-A-Steroids

Optically active (7a*S*)-7a-alkyl-5,6,7,7a-tetrahydro-indan-1,5-diones **1** were transformed in to (—)-de-A-steroids **17** by introduction of a ketobutyl-side chain to give **4**, conversion to the cyclopenta[*f*][1]benzopyranes **13**, selective hydrogenation, and hydrolysis ring closure reaction.

In vorhergehenden Arbeiten wurde die asymmetrische Synthese von Steroidvorprodukten beschrieben^{1–4)}. Die durch chirale Cyclisierung^{2,5)} außerordentlich elegant zugänglich gewordenen optisch aktiven Tetrahydroindane (CD-Bausteine) implizieren als weitere Aufgabenstellung die synthetische Vervollständigung des steroidalen Tetra-cyclus.

Die Indanderivate **1** bzw. **2** sind als CD-Bausteine für Synthesen von nichtaromatischen Steroiden schon mehrfach verwendet worden^{6a–f)}. Als weiterführendes Anbauprinzip ist u. a. auch eine direkte Alkylierung am C-4 gewählt worden^{6a–c)}; die anschließende Hydrierung der 3a,4-Doppelbindung im Alkylierungsprodukt liefert dann in 50–70proz. Ausbeute ein *trans*-Perhydroindan, das durch Aldolkondensation in ein Des-A-Steroid übergeführt werden kann.

Uns erscheint der von Grinenko et al.^{6a–c)} für den Aufbau der Des-A-Steroide eingeschlagene Weg über die Triketone **4** wegen der Einfachheit bestechend, jedoch ist wie

¹⁾ X. Mitteil.: G. Haffer, U. Eder, G. Sauer und R. Wiechert, Chem. Ber. 108, 2665 (1975), vorstehend.

²⁾ U. Eder, G. Sauer und R. Wiechert, Angew. Chem. 83, 492 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 10, 496 (1971).

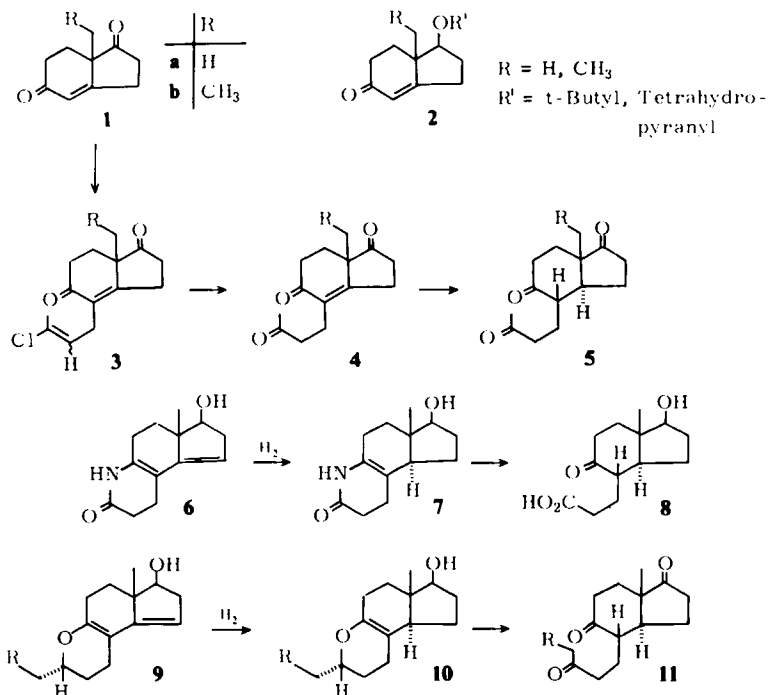
³⁾ G. Sauer, U. Eder und G.-A. Hoyer, Chem. Ber. 105, 2358 (1972).

⁴⁾ J. Ruppert, U. Eder und R. Wiechert, Chem. Ber. 106, 3636 (1973).

⁵⁾ Z. G. Hajos und D. R. Parrish, J. Org. Chem. 39, 1615 (1974).

⁶⁾ ^{6a)} O. I. Fedorova, G. S. Grinenko und V. I. Maksimov, Dokl. Akad. Nauk SSSR 171, 880 (1966) [C. A. 67, 11644x (1967)]. — ^{6b)} O. I. Fedorova, G. S. Grinenko und V. I. Maksimov, Zh. Org. Khim. 4, 611, 614 (1968) [C. A. 69, 3061f, 3062g (1968)]. — ^{6c)} O. I. Fedorova, G. S. Grinenko und V. I. Maksimov, Zh. Obshch. Khim. 40, 690 (1970) [C. A. 73, 15073g (1970)]. — ^{6d)} Z. G. Hajos, D. R. Parrish und E. P. Oliveto, Tetrahedron Lett. 1966, 6495. — ^{6e)} Z. G. Hajos, R. A. Mitchell, D. R. Parrish und E. P. Oliveto, J. Org. Chem. 32, 3008 (1967). — ^{6f)} Z. G. Hajos und D. R. Parrish, J. Org. Chem. 38, 3239, 3244 (1973).

bei allen über eine direkte Hydrierung der 3a,4-Doppelbindung verlaufenden Synthesen die Ausbeute an *trans*-Produkt noch wenig befriedigend.



Anhand neuerer Erkenntnisse aus den Arbeiten von *Nominé* et al.⁷⁾ und *Saucy* et al.⁸⁾, die bei der Hydrierung der tricyclischen Heteroverbindungen **6** bzw. **9** fast ausschließlich die *trans*-Produkte **7** bzw. **10** erhielten, sollte bei dem *Grinenko*-Weg eine Ausbeute-steigerung an *trans*-Perhydroindanprodukt möglich sein, wenn den Verbindungen **6** bzw. **9** analoge Strukturen aus **4** hergestellt und in die Hydrierung eingesetzt werden können. Über die synthetische Realisierung dieser Vorstellungen wird hier berichtet.

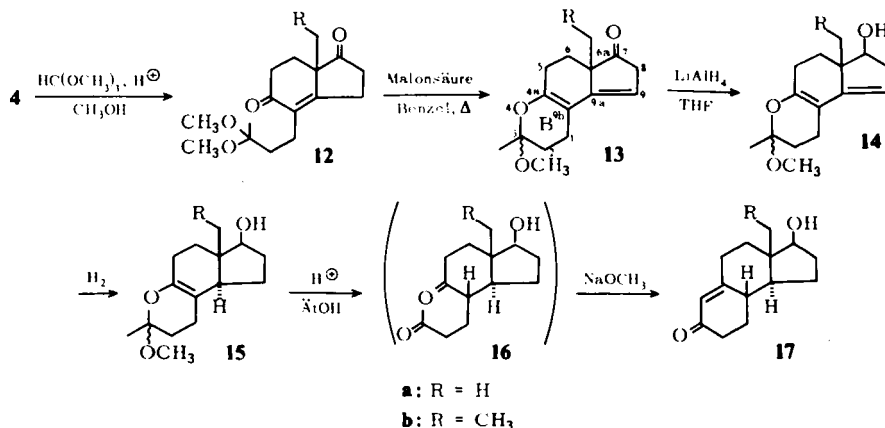
Die Alkylierung der optisch aktiven Diketone **1** mit 1,3-Dichlor-2-buten (*trans*:*cis* = 7:3) wird mit Kalium-*tert*-butylat in Dimethoxyäthan bei 0°C durchgeführt; chromatographische Reinigung der dunkelbraunen Rohprodukte ergibt in 70proz. Ausbeute die öligen Derivate **3**. In welchem Verhältnis in **3** die *trans*- und die *cis*-Konfiguration an der Chlorbutenylgruppe vorliegt, kann weder aus dem Gaschromatogramm (keine Trennung) noch aus dem NMR-Spektrum, bei dem alle charakteristischen Signale nur einfach auftreten, abgelesen werden. In den Alkylierungsprodukten **3** sollte aber, da eine 7:3-Mischung des 1,3-Dichlor-2-butens verwendet wird, ein vergleichbares Isomerenverhältnis enthalten sein. Die anschließende Hydrolyse der Chlorvinylgruppe in **3** zu einer Ketogruppe wird im Zweiphasensystem Methylenechlorid/konz. Schwefelsäure bei -10°C in ausgezeichneter Ausbeute erreicht; bezogen auf die Tetrahydroindandione **1** werden so die Triketone **4** in einer Gesamtausbeute von 60–63% erhalten.

⁷⁾ G. *Nominé*, G. *Amiard* und V. *Torelli*, Bull. Soc. Chim. France **1968**, 3664.

⁸⁾ G. *Saucy*, R. *Borer* und A. *Fürst*, Helv. Chim. Acta **54**, 2034, 2121 (1971).

Für die Überführung der Triketone **4** in für die Hydrierung geeignete Edukte mit einem Diensystem werden die Ketone **4** mit Orthoameisensäure-trimethylester, Methanol und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure behandelt. Die in sehr guter Ausbeute erhältlichen kristallinen Dimethylacetale **12** lassen sich durch Einwirkung von Malonsäure in siedendem Benzol in die Dienoläther **13** umwandeln. Da die Reaktion **12** → **13** zu einem Gleichgewicht führt, erweist es sich für einen vollständigen Umsatz als nötig, das bei der Reaktion freiwerdende Methanol zusammen mit wenig Benzol durch Destillation zu entfernen.

An dem durch Ringschluß gebildeten Chiralitätszentrum an C-3 der Cyclopenta[*f*]-[1]benzopyrane **13** werden beide Konfigurationen zu gleichen Anteilen gebildet. Das NMR-Spektrum von **13a**, gemessen in [*D*₅]Pyridin, weist für die OCH₃-Gruppe zwei gleich intensive Singulets bei $\delta = 3.25$ und 3.28 ppm und für die anguläre 6a-Methylgruppe zwei Singulets bei $\delta = 1.14$ und 1.17 ppm auf. Im NMR-Spektrum von **13b**, gemessen in [*D*₆]Benzol, erkennt man die gleichartige Aufspaltung der OCH₃-Gruppe (2 s, 3.10 und 3.14 ppm) und des Methylsignals der angulären Äthylgruppe (2 t; *J* = 7 Hz, 0.80 und 0.83 ppm). Der überraschende Befund, daß in den NMR-Spektren von **13** das Signal der 3-Methylgruppe nicht aufgespalten erscheint, kann wahrscheinlich dadurch erklärt werden, daß vom Ring B bei beiden Konfigurationen jeweils die Konformation mit einer axialen Methoxygruppe bevorzugt wird. Aus Modellbetrachtungen ist dann für die bei beiden Konfigurationen am C-3 vorliegende äquatoriale Methylgruppe eine nahezu gleiche Umgebung, d. h. eine gleiche chemische Verschiebung abzuleiten.



Auf das Ergebnis des entscheidenden Syntheseschrittes, der selektiven Hydrierung des Diensystems, ist ein beträchtlicher Einfluß von dem am C-7 stehenden Substituenten zu erwarten⁹⁾. Anhand der Erkenntnisse bei der Hydrierung von Steroid-8,14-dienen¹⁰⁾ kann mit einer Erhöhung der Ausbeute an *trans*-Produkt gerechnet werden, wenn in **13** die 7-Ketogruppe in eine Hydroxygruppe umgewandelt wird.

⁹⁾ L. Velluz, J. Valls und G. Nominé, *Angew. Chem.* **77**, 185 (1965); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **4**, 181 (1965).

¹⁰⁾ D. K. Banerjee, S. Chatterjee, C. M. Pillai und M. V. Bhatt, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 3769 (1956); H. Smith, *Chem. Ind. (London)* **1960**, 1022; T. Miki, K. Hiroga und T. Asako, *Proc. Chem. Soc. (London)* **1963**, 139.

Die nach Reduktion von **13** (LiAlH_4 , THF) erhältlichen Alkohole **14** werden ohne weitere Reinigung in die Hydrierung mit Pd-Kohle in Essigsäure-äthylester eingesetzt. Nach der schnellen Aufnahme von 1 Moläquivalent Wasserstoff kommt die Hydrierung praktisch zum Stillstand; eine Überreduktion ist unter diesen Bedingungen nicht beobachtet worden.

Die Struktur und die stereochemische Einheitlichkeit von **15a** läßt sich eindeutig durch das NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ Benzol) belegen. Wie bei **13a** und **14a** treten je zwei Singulets für die OCH_3 -Gruppe ($\delta = 3.17$ und 3.20 ppm) und für die anguläre 6a-Methylgruppe ($\delta = 0.80$ und 0.87 ppm) auf, durch das für die *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D typische Triplett des 7-Protons bei $\delta = 3.50$ ppm ($J = 8$ Hz) wird die Konfiguration am C-9a eindeutig abgesichert.

Von der Verbindung **15b** wird wegen der großen Zersetzlichkeit kein eindeutiges NMR-Spektrum erhalten, jedoch ist aus dem Ergebnis der Weiterverarbeitung zum Des-A-Steroid **17b** klar abzuleiten, daß die Hydrierung von **14b**, verglichen mit der von **14a**, eine gleich hohe Stereospezifität aufweisen muß. Die Enoläther **15** lassen sich nur unter beträchtlichen Verlusten durch Chromatographie an Aluminiumoxid rein isolieren. Aus diesem Grunde wird das Hydrierungs-Rohprodukt gleich in die Enolätherspaltung mit 1 N HCl in Äthanol eingesetzt, die nach 30–50 min bei Raumtemperatur beendet ist. Auf eine Isolierung der Seco-Verbindungen **16** haben wir, um Ausbeuteverluste zu vermeiden, verzichtet. Durch Zugabe von Natriummethylat zur sauren Hydrolyselösung wird dann ein pH-Wert von 8.5–9 eingestellt und durch Erhitzen der Ringschluß zu den bekannten, optisch aktiven Des-A-Steroiden **17**¹¹⁾ erreicht. Durch Kristallisation und Chromatographie der Mutterlauge werden die Ketone **17** in einer Ausbeute von 75% erhalten (bezogen auf **4**). Die Gesamtausbeute von den Tetrahydroindanen **1** aus beträgt somit 45–47%.

Den Herren Drs. G. Cleve, G.-A. Hoyer, D. Rosenberg und A. Seeger danken wir für die Aufnahme und Diskussion der Spektren, Frau H. Twardowski für sehr geschickte präparative Mitarbeit. Die Elementaranalysen wurden in unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium unter Leitung von Herrn Dipl.-Ing. J. Huber ausgeführt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztisch. – NMR-Spektren: TMS als interner Standard, HA 100 der Fa. Varian. – IR-Spektren: Perkin-Elmer Modell 621. – UV-Spektren: in Methanol, Beckman DK1A.

(7a*S*)-4-(3-Chlor-2-butenyl)-7a-methyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-1,5-dion (**3a**): Die Lösung von 50 g **1a** ($[\alpha]_D^{23} = +362^\circ$, $c = 1$ in Benzol) in 350 ml absol. 1,2-Dimethoxyäthan wird bei Eiskühlung innerhalb von 10 min zu der gerührten und mit Argon begasten Suspension von 44.5 g Kalium-*tert*-butylat in 250 ml absol. 1,2-Dimethoxyäthan getropft. Nach 20 min werden 45 ml frisch dest. 1,3-Dichlor-2-buten (*trans*:*cis* = 7:3) zugegeben. Man rührt 16 h bei Eiskühlung, säuert mit $1 \text{ N H}_2\text{SO}_4$ bis pH 5 an, destilliert das Dimethoxyäthan i. Vak. ab und nimmt den Rückstand in 500 ml Methylchlorid auf. Das nach Neutralwaschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat erhaltene Rohprodukt wird an 2.5 kg Kieselgel mit Hexan/Aceton (0–40%) chromatographiert. Ausb. 54.6 g (70.6%) hellgelbes Öl, $[\alpha]_D^{21} = +216$ ($c = 1$, in Benzol).

¹¹⁾ *Roussel-Uclaf*, Paris (Erf. J. Prost-Marechal und G. Tomasik), D. O. S. 1668642 (9. 1. 1968) [C. A. 71, 50390p (1969)].

IR (Flüssigkeitsfilm): 1745 (5-Ring-C=O), 1668 (C=O), 1650 cm^{-1} (C=C). – UV: λ_{max} 248 nm ($\epsilon = 8560$). – NMR (CDCl_3): $\delta = 1.29$ ppm (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}$), 5.43 (t, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CCl}$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ (252.6) Ber. C 66.51 H 6.78 Cl 14.03 Gef. C 66.03 H 6.99 Cl 15.21

(7*aS*)-7*a*-Äthyl-4-(3-chlor-2-butenyl)-5,6,7,7*a*-tetrahydroindan-1,5-dion (**3b**): 50 g **1b** ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +256^\circ$, $c = 1$ in Benzol) werden wie vorstehend mit 42.5 g Kalium-*tert*-butylat und 45 ml 1,3-Dichlor-2-buten in 600 ml absol. 1,2-Dimethoxyäthan umgesetzt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Ausb. 50.9 g (68.2%) hellgelbes Öl, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +162^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).

IR (Flüssigkeitsfilm): 1742 (5-Ring-C=O), 1667 (C=O), 1645 cm^{-1} (C=C). – UV: λ_{max} 251 nm ($\epsilon = 9100$). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.93$ ppm (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.07 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}$), 5.43 (t, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CCl}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$ (266.6) Ber. C 67.51 H 7.19 Cl 13.30 Gef. C 66.82 H 7.47 Cl 14.31

(7*aS*)-7*a*-Methyl-4-(3-oxobutyl)-5,6,7,7*a*-tetrahydroindan-1,5-dion (**4a**): Die Lösung von 54.6 g **3a** in 500 ml Methylenchlorid wird auf -10 bis -15°C abgekühlt. Unter starkem Rühren läßt man innerhalb von 10 min 270 ml auf 0°C gekühlte konz. Schwefelsäure zulaufen, rührt noch 20 min bei -10°C nach, gießt in 3 Liter Eis/Wasser und extrahiert mit Essigsäure-äthylester. Das Rohprodukt wird aus Isopropyläther kristallisiert. Ausb. 42.9 g (84.8%), Schmp. $72-73.5^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +249^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).

IR (KBr): 1735 (5-Ring-C=O), 1708 (C=O), 1655 (α,β -ungesätt. C=O), 1645 cm^{-1} (C=C). – UV: λ_{max} 250 nm ($\epsilon = 11200$). – NMR (CDCl_3): $\delta = 1.30$ ppm (s, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H, CH_3CO).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.2) Ber. C 71.77 H 7.74 Gef. C 71.32 H 7.84

(7*aS*)-7*a*-Äthyl-4-(3-oxobutyl)-5,6,7,7*a*-tetrahydroindan-1,5-dion (**4b**): 36.8 g **3b** werden in 350 ml Methylenchlorid bei -15°C mit 185 ml konz. Schwefelsäure wie vorstehend behandelt. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel mit Hexan/Aceton (0–40%) ergibt 31.6 g (92.1%) farbloses Öl. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +174^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).

IR (Flüssigkeitsfilm): 1750 (5-Ring-C=O), 1710 (C=O), 1655 (α,β -ungesätt. C=O), 1643 cm^{-1} (C=C). – UV: λ_{max} 251 nm ($\epsilon = 11650$). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.91$ ppm (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 2.11 (s, 3H, CH_3CO).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (248.2) Ber. C 72.55 H 8.12 Gef. C 72.12 H 8.21

(7*aS*)-4-(3,3-Dimethoxybutyl)-7*a*-methyl-5,6,7,7*a*-tetrahydroindan-1,5-dion (**12a**): 20 g **4a** in 200 ml Methanol und 20 ml Orthoameisensäure-trimethylester werden mit 2.8 ml 0.5proz. methanol. *p*-Toluolsulfonsäurelösung versetzt. Nach 1 h bei Raumtemp., wobei die Hauptmenge an **12a** ausfällt, wird 2 h auf -20°C abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert, mit wenig eiskaltem Methanol ausgewaschen und das Rohprodukt aus Äther umkristallisiert. Ausb. 21.2 g (89.4%), Schmp. $122-124^\circ\text{C}$ (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +212^\circ$ ($c = 1$, in Benzol).

IR (KBr): 1740 cm^{-1} (5-Ring-C=O), 1655 (α,β -ungesätt. C=O), 1642 (C=C). – UV: λ_{max} 248 nm ($\epsilon = 11600$). – NMR ($[\text{D}_6]\text{Benzol}$): $\delta = 0.8$ ppm (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}-\text{O}$), 3.18 (s, 6H, CH_3O).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (280.2) Ber. C 68.54 H 8.63 Gef. C 68.51 H 8.87

(7*aS*)-7*a*-Äthyl-4-(3,3-dimethoxybutyl)-5,6,7,7*a*-tetrahydroindan-1,5-dion (**12b**): 11.2 g **4b**, gelöst in 112 ml Methanol und 11.2 ml Orthoameisensäure-trimethylester, versetzt man mit 1.6 ml 0.5proz. methanol. *p*-Toluolsulfonsäurelösung. Nach 1 h bei Raumtemp. rührt man in 500 ml eiskalte gesätt. Natriumcarbonatlösung ein, extrahiert mit Äther und kristallisiert das Rohprodukt aus Äther. Ausb. 11.6 g (87.3%), Schmp. $88-91^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +160^\circ$ ($c = 1$, in Benzol).

IR (KBr): 1739 cm^{-1} (5-Ring-C=O), 1660 (α,β -ungesätt. C=O), 1645 (C=C). – UV: λ_{max}

250 nm ($\epsilon = 11500$). – NMR ($[D_6]$ Benzol): $\delta = 0.69$ ppm (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.38 (s, 3H, CH_3C-O), 3.21 (s, 6H, CH_3O).

$C_{17}H_{26}O_4$ (294.2) Ber. C 69.36 H 8.90 Gef. C 69.26 H 9.20

(6*aS*)-3-Methoxy-3,6*a*-dimethyl-1,2,3,5,6,6*a*,7,8-octahydrocyclopenta[[f]]*1*]benzopyran-7-on (**13a**): Zur siedenden Lösung von 12.85 g **12a** in 150 ml absol. Benzol werden 50 mg Malonsäure gegeben und innerhalb von 90 min 50 ml Lösungsmittel abdestilliert. Nach Waschen mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Abdestillieren des Benzols i. Vak. erhält man 11.3 g (99.3%) nach Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/Essigester = 4:1) einheitliches **13a** als farbloses Öl, das direkt in die Reduktion eingesetzt wird. Eine analytische Probe von **13a** wird durch Chromatographie an Al_2O_3 (Akt.-St. III, neutral) mit Hexan/Essigester (0–25%) erhalten. $[\alpha]_D^{23} = -194^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).

IR (Flüssigkeitsfilm): 1740 cm^{-1} (5-Ring-C=O), 1645 (–O–C=C–C=C). – UV: λ_{max} 250 nm ($\epsilon = 16100$). – NMR ($[D_5]$ Pyridin): $\delta = 1.14$ und 1.17 ppm (2s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, 3- CH_3), 3.25 und 3.28 (2s, 3H, OCH_3), 5.43 (m, 1H, =CH–).

$C_{15}H_{20}O_3$ (248.2) Ber. C 72.56 H 8.12 Gef. C 72.72 H 8.43

(6*aS*)-6*a*-Äthyl-3-methoxy-3-methyl-1,2,3,5,6,6*a*,7,8-octahydrocyclopenta[[f]]*1*]benzopyran-7-on (**13b**): 6.8 g **12b** setzt man wie vorstehend in 100 ml absol. Benzol mit 30 mg Malonsäure um, wobei 6.01 g (99.1%) **13b** als farbloses Öl (dünnschichteinheitlich) erhalten werden. Die Chromatographie an Al_2O_3 (Akt.-St. III, neutral) mit Hexan/Essigester (0–25%) ergibt die analytische Probe. $[\alpha]_D^{23} = -55^\circ$ ($c = 1$, in Benzol). – IR (Flüssigkeitsfilm): 1740 cm^{-1} (5-Ring-C=O), 1643 (–O–C=C–C=C). – UV: λ_{max} 250 nm ($\epsilon = 15600$). – NMR ($[D_6]$ Benzol): $\delta = 0.80$ und 0.83 ppm (2t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.28 (s, 3H, 3- CH_3), 3.10 und 3.14 (2s, 3H, CH_3O), 5.35 (m, 1H, =CH–).

$C_{16}H_{22}O_3$ (262.2) Ber. C 73.25 H 8.45 Gef. C 73.35 H 8.81

(6*aS*)-3-Methoxy-3,6*a*-dimethyl-1,2,3,5,6,6*a*,7,8-octahydrocyclopenta[[f]]*1*]benzopyran-7- β -ol (**14a**): 11.75 g **13a**, gelöst in 90 ml absol. Tetrahydrofuran, werden in 10 min zur gerührten, eisgekühlten Suspension von 1.2 g Lithiumaluminiumhydrid in 80 ml absol. THF getropft. Nach weiteren 30 min bei Eiskühlung gibt man nacheinander 1.2 ml Wasser, 1.2 ml 15proz. Natronlauge und 3.6 ml Wasser zu, filtriert die Feststoffe ab, wäscht diese mit Äther und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Ausb. 11.35 g (96.6%) farbloses Öl (dünnschichteinheitlich). Eine analytische Probe wird durch Chromatographie an Al_2O_3 (Akt.-St. III, neutral) mit Hexan/Essigester (0–60%) erhalten. $[\alpha]_D^{23} = -57.2^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).

IR (Flüssigkeitsfilm): 3400 cm^{-1} (OH), 1645 (–O–C=C–C=C). – UV: λ_{max} 249 nm ($\epsilon = 14600$). – NMR ($[D_6]$ Benzol): $\delta = 1.06$ und 1.08 ppm (2s, 3H, 6*a*- CH_3), 1.29 (s, 3H, 3- CH_3), 3.11 und 3.14 (2s, 3H, OCH_3), 5.06 (m, 1H, =CH–), 3.9 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 7-H).

$C_{15}H_{22}O_3$ (250.2) Ber. C 71.97 H 8.86 Gef. C 72.08 H 9.20

(6*aS*)-6*a*-Äthyl-3-methoxy-3-methyl-1,2,3,5,6,6*a*,7,8-octahydrocyclopenta[[f]]*1*]benzopyran-7- β -ol (**14b**): 6.3 g **13b** werden wie vorstehend mit 0.7 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert; es werden 6.04 g (96%) farbloses Öl erhalten. Chromatographie an Al_2O_3 (Akt.-St. III, neutral) mit Hexan/Essigester (0–60%) ergibt die analytische Probe. $[\alpha]_D^{23} = -53^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).

IR (Flüssigkeitsfilm): 3430 cm^{-1} (OH), 1647 (–O–C=C–C=C). – UV: λ_{max} 249 nm ($\epsilon = 15100$). – NMR ($[D_6]$ Benzol): $\delta = 1.06$ und 1.08 ppm (2t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.29 (s, 3H, 3- CH_3), 3.10 und 3.15 (2s, 3H, OCH_3), 3.95 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 7-H), 5.13 (m, 1H, =CH–).

$C_{16}H_{24}O_3$ (264.2) Ber. C 72.69 H 9.15 Gef. C 72.08 H 9.73

(6*aS*)-3-Methoxy-3,6*a*-dimethyl-1,2,3,5,6,6*a*,7,8,9,9*a*-decahydrocyclopenta[[f]]*1*]benzopyran-7- β -ol (**15a**): 13.9 g **14a** werden in 200 ml Essigsäure-äthylester mit 1 g Pd/C (10%) hydriert. In

1 h werden 1395 ml H_2 aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab, engt ein und erhält 13.80 g (99.4%) dünnschichteneinheitliches **15a** als farbloses Öl. Die analytische Probe wird durch sehr verlustreiche Chromatographie an Al_2O_3 (Akt.-St. III, neutral) mit Hexan-Essigsäure-äthylester (0–60%) erhalten. $[\alpha]_D^{23} = -11.5^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).

IR (Flüssigkeitsfilm): 3420 cm^{-1} (OH), 1678 (Enoläther). – NMR ($[D_6]$ Benzol): 0.80 und 0.87 (2s, 3H, CH_3), 1.3 (s, 3H, CH_3-C-O-), 3.17 und 3.20 (2s, 3H, OCH_3), 3.50 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 7-H). – MS: $m/e = 252 M^+$, 237, 221, 220, 205, 181, 167, 149, 119, 107, 91, 85, 72.

Des-A-17 β -hydroxy-9-östren-5-on (17a): Die Lösung von 12.9 g **15a** in 130 ml Äthanol wird mit 2 ml 1 N HCl 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach DC ist **15a** quantitativ in **16a** umgewandelt. Man gibt dann 750 mg festes Natriummethylat zu, kocht 1 h unter Rückfluß, säuert mit 1 N H_2SO_4 bis pH 4–5 an, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und nimmt den Rückstand in 300 ml Methylenchlorid auf. Nach Neutralwaschen mit Wasser wird das Methylenchlorid i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Aceton kristallisiert. Ausb. 7.35 g, Schmp. 113–114°C, $[\alpha]_D^{23} = -44.5^\circ$ ($c = 1$ in $CHCl_3$). Aus der Mutterlauge werden nach Chromatographie und Kristallisation weitere 2.47 g **17a** vom Schmp. 112–114°C erhalten; Gesamtausb. 87.5%.

Des-A-13 β -äthyl-17 β -hydroxy-9-gonen-5-on (17b): 23.1 g **14b** werden in 230 ml Essigsäure-äthylester mit 1.5 g Pd/C (10%) hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beträgt in 2 h 2280 ml. Das nach Abfiltrieren vom Katalysator und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. gewonnene **15b** löst man in 230 ml Äthanol und 3.5 ml 1 N HCl, rührt 50 min bei Raumtemp., fügt 1.2 g Natriummethylat zu und kocht 1.5 h unter Rückfluß. Aus dem nach Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukt werden durch Kristallisation und Chromatographie der Mutterlaugen insgesamt 18.1 g (88.9%) vom Schmp. 151–153°C (aus Aceton) erhalten. $[\alpha]_D^{23} = -68^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).

[47/75]