

Totalsynthese optisch aktiver Steroide, XV¹⁾

Synthese des (+)-1,3-Dimethoxy-7 β -methyl-1,3,5(10)- östratrien-17-ons

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

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

Eingegangen am 8. Dezember 1976

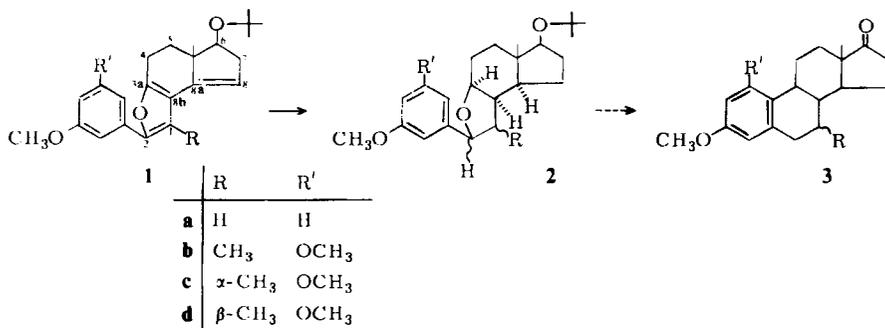
Bei der Synthese der Titelverbindung **3d** aus dem optisch aktiven Keton **5** und 2-Brom-3',5'-dimethoxypropiofenon (**4**) wird der selektive Hydrierverlauf der Olefine **1**, **8** und **12** geklärt.

Total Synthesis of Optically Active Steroids, XV¹⁾

Synthesis of (+)-1,3-Dimethoxy-7 β -methyl-1,3,5(10)-estratrien-17-one

The selective course of hydrogenation of the olefins **1**, **8**, and **12**, intermediates in the synthesis of the title compound **3d** from the optically active ketone **5** and 2-bromo-3',5'-dimethoxypropiofenone (**4**), is clarified.

Die in der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ beschriebene Hydrierung des Indenofurans **1a** ergibt an C-2 eine durch spektroskopische Methoden nicht bestimmbare Konfiguration.



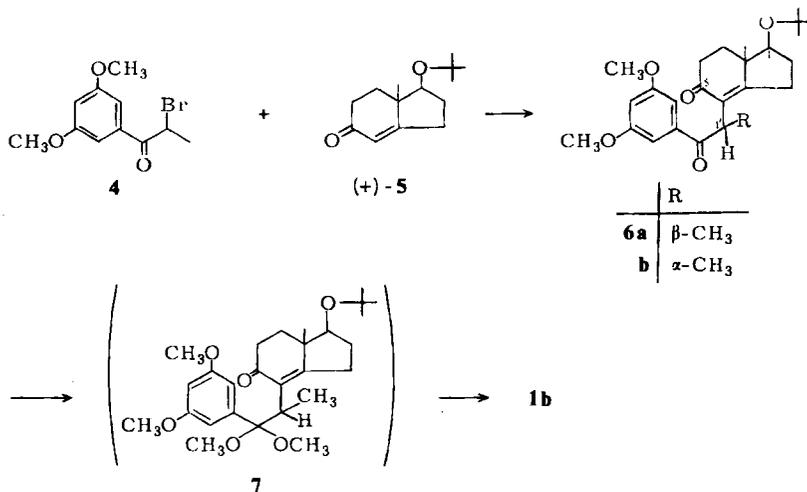
Für die Klärung des stereochemischen Resultates bei der Absättigung der 1 \rightarrow 2-Doppelbindung erscheint der Einsatz einer an C-1 methylierten Verbindung (**1b**) angezeigt. Wird in **1b** nach Reduktion der 8(8a)-Doppelbindung die 1 \rightarrow 2- schneller als die 3a(8b)-Doppelbindung hydriert und erfolgt dabei die Addition von der β -Seite, so würde man

¹⁾ XIV. Mitteil.: U. Eder, H. Gibian, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer und R. Wiechert, Chem. Ber. **109**, 2948 (1976).

in die bekannte Reihe der biologisch interessanten 7α -Methylöstrogene^{2,3)} gelangen. Bei jedem andersartigen Verlauf ist anhand der bei **2a** an C-3a und -8b abgesicherten Konfiguration mit einer 7β -Methylgruppe in **3** zu rechnen. Über das Ergebnis dieser Untersuchung soll hier berichtet werden.

Die Alkylierung des *tert*-Butylethers **5**^{4,5)} mit dem Bromid **4**⁶⁾ ergibt zu 57% ein Gemisch der an C-1' isomeren Alkylierungsprodukte **6a/6b** im Verhältnis 95:5 (nach DC geschätzt). Der Anteil an **6a** überwiegt auch nach Äquibrierung mit Natrium-methylat in Methanol, Verhältnis **6a**:**6b** = 70:30 (NMR).

6a läßt sich durch Kristallisation isolieren, reines öliges **6b** wird durch präparative Schichtchromatographie erhalten. Eine stereochemische Zuordnung ist anhand der NMR-Spektren möglich. Bei **6a** ist das Signal der 7α -CH₃-Gruppe mit $\delta = 0.79$ gegenüber 1.07 ppm bei **6b** deutlich zu höherem Feld verschoben, was mit einer starken Beeinflussung der CH₃-Gruppe durch die π -Elektronen des Aromaten erklärbar ist. Anhand dieser räumlichen Nachbarschaft des Aromaten und der 7α -CH₃-Gruppe ist aus Modell-Betrachtungen von **6a** abzuleiten, daß sich das 1'-H im Anisotropiebereich der C-5-Carbonylgruppe befinden sollte. Aus dem bei **6a** gemessenen Wert von $\delta = 4.67$ gegenüber 4.43 ppm bei **6b** ist die erwartete Tieffeldverschiebung abzulesen.



Der Furanringschluß zu **1b** gelingt durch Umsetzung des Gemisches **6a/6b** mit Orthoameisensäure-trimethylester, Methanol und *p*-Toluolsulfonsäure in 82proz. Ausbeute. Als Zwischenprodukt tritt dabei Acetal **7** auf. Bei der Hydrierung von **1b** läßt sich im Gegensatz zu **1a**¹⁾ eine partiell hydrierte Verbindung **8** isolieren. Aus dem NMR-Spektrum

²⁾ ^{2a)} J. Kalvoda, Ch. Krähenbühl, P. A. Desaulles und G. Anner, Helv. Chim. Acta **50**, 281 (1967). — ^{2b)} P. Wieland und G. Anner, ebenda **50**, 289 (1967).

³⁾ Schering AG (Erfinder K. Prezewowsky und R. Wiechert), Brit. Pat. 1208039 (3.2.1971) [C. A. **74**, P 31899 (1972)].

⁴⁾ N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish und G. Saucy, J. Org. Chem. **40**, 681 (1975).

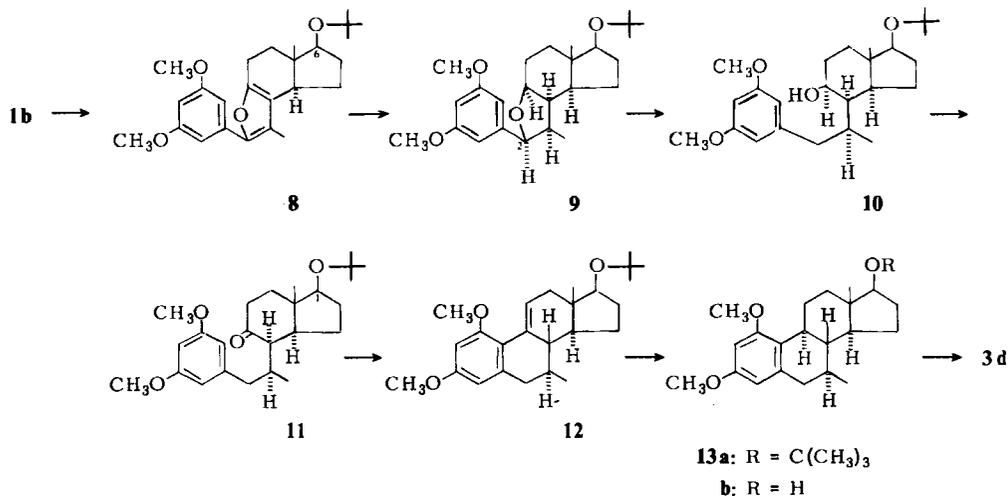
⁵⁾ R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott und P. A. Wehrli, J. Org. Chem. **40**, 675 (1975).

⁶⁾ H. Frei und H. Schmid, Liebigs Ann. Chem. **603**, 169 (1957).

von **8** ist die *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D aus dem Triplet des α -Protons an C-6 bei $\delta = 3.57$ ppm ($J = 7$ Hz) abzulesen.

Die Hydrierung von **8** unter neutralen Bedingungen bei Normaldruck führt in guter Ausbeute zum Tetrahydrofuran **9**, das nach Säurezusatz in langsamer Reaktion zu **10** weiterhydriert wird. Die Gesamtausbeute der Normaldruckhydrierung von **1b** nach **10** ist 60%. Mit besserer Ausbeute (79%) läßt sich **1b** unter neutralen Bedingungen (Pd/Kohle, Methanol) bei 40 at Wasserstoffdruck direkt in **10** überführen. Anhaltspunkte, daß bei der Hydrierung teilweise die *R*-Konfiguration an C-1' gebildet wird, haben wir nicht auffinden können.

Die Oxidation von **10** mit Jones-Reagenz⁷⁾ ergibt das Secoketon **11**, das mit 10 N HCl in Methanol mit 77% Ausb. zu **12** cyclisiert wird. Vor der Cyclisierungsreaktion findet an C-4 eine sauer katalysierte Epimerisierung zu der thermodynamisch stabileren *S*-Konfiguration (äquatoriale Seitenkette) statt, wie sich aus einem getrennten Äquilibrierungsversuch mit Natriummethylat in Methanol und anschließender saurer Cyclisierung zeigen läßt. Die Hydrierung der 9(11)-Doppelbindung in **12** mit Pd/Kohle in Essigsäure-ethylester führt mit sehr hoher Stereoselektivität (nach GC 93%) zur 9α -H-Verbindung **13a**, ein Ergebnis, das die spektroskopischen Befunde (siehe weiter unten) über die Konfiguration an C-7 stützt. Von einer 7α -Methylgruppe hätten wir einen stark negativen Einfluß auf die Selektivität der Hydrierung erwartet, da beide Molekülseiten – die Oberseite durch die 13-Methylgruppe, die Unterseite durch die 7α -Methylgruppe – eine gleich große Abschirmung erfahren sollten. Die tertiäre Butylethergruppe in **13a** wird durch 4 N HCl in siedendem Dioxan gespalten. Oxidation von **13b** mit Jones-Reagenz⁷⁾ ergibt in sehr guter Ausbeute **3d**. Die Gesamtausbeute von **12** zu **3d** beträgt 73%.



Bei den ringgeschlossenen Verbindungen **12**, **13** und **3d** ist eine sichere Konfigurationszuordnung an C-7 aus der Aufspaltung des 7-Methylsignals im NMR-Spektrum zu

⁷⁾ A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones und A. J. Lemin, J. Chem. Soc. 1953, 2548.

entnehmen. Nach Danneels und Anteunis⁸⁾ weisen axiale Methylgruppen eine etwas größere Kopplungskonstante ($J \approx 6.9-7.25$ Hz) auf als äquatoriale ($J \approx 6.2-6.5$ Hz). Der bei **12**, **13** und **3d** gefundene Wert $J = 6.5$ Hz beweist in allen Fällen das Vorliegen einer 7 β -Methylgruppe. Weiterhin läßt sich die äquatoriale Lage der 7-Methylgruppe auch aus einem gegenseitigen Vergleich der δ -Werte der 7-Methyl-Signale ableiten. So erscheint bei **3d** infolge der Entschirmung durch die 17-Ketogruppe das 7-CH₃-Signal bei tieferem Feld ($\delta = 1.03$ ppm) als bei **12** (0.90 ppm) und bei **13** (0.94 ppm). Die bei **12**, **13** und **3d** angegebene B/C-Ringverknüpfung wird durch die CD-Spektren belegt. Die gemessenen Cotton-Effekte sind übereinstimmend mit denen analoger Verbindungen gesicherter Konfiguration an C-8, C-9 und C-14⁹⁾. Im NMR-Spektrum von **11** folgt aus dem Aufspaltungsmuster des 1-H-Signals, das bei $\delta = 3.4$ ppm als Triplett mit einer Kopplung von 8 Hz erscheint, die *trans*-Verknüpfung des C/D-Teils, während sich über den Cotton-Effekt des 5-Ketons, der gegenüber dem positiven Wert einer analogen 4 β -H-Struktur¹⁾ stark vermindert ist, die 4 α -H-Konfiguration ergibt. Bei **10** zeigt das breite Multiplett des 5 α -H bei $\delta = 4.10$ ppm die äquatoriale Stellung der 5-Hydroxygruppe an und bestätigt die angegebene Konfiguration der Zentren C-8a, -8b, -1 und -3a bei **9**. Die spektrometrischen Daten von **9** und **10** sind somit in Übereinstimmung mit der Annahme einer *all-cis*-Hydrierung von **1b** und machen für die Konfiguration an C-2 bei **9** die *S*-Konfiguration wahrscheinlich.

Den Herren Drs. G. Cleve, G.-A. Hoyer und D. Rosenberg danken wir für die Aufnahme der NMR- und CD-Spektren. Unser besonderer Dank gilt Frau H. Twardowski für die sehr geschickte präparative Mitarbeit. Die Elementaranalysen wurden in unserem Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle 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 DK 1A. — CD-Spektren: Dichrograph CD 185 der Fa. Jouan, Paris.

(1*S*, 7*aS*)-(–)-1-*tert*-Butoxy-4-[(1*S*)-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)ethyl]-7*a*-methyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-5-on (**6a**) und (1*S*, 7*aS*)-(–)-1-*tert*-Butoxy-4-[(1*R*)-1-(3,5-dimethoxybenzoyl)ethyl]-7*a*-methyl-2,3,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-5-on (**6b**): Die Suspension von 10 g (+)-**5**^{4, 5)} und 1.2 g Natriumhydrid in 100 ml absol. Tetrahydrofuran wird unter Argonschutzgas 20 h unter Rückfluß gekocht. Die hellbraune, klare Lösung wird auf -20°C abgekühlt und in 3 min mit einer auf 0°C vorgekühlten Lösung von 18.45 g **4**⁶⁾ in 50 ml absol. Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 min bei -20°C und 16 h bei Raumtemp. wird mit 100 ml gesättigter Natriumdihydrogenphosphat-Lösung versetzt, das Tetrahydrofuran i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert. Das Rohprodukt chromatographiert man an Aluminiumoxid, neutral, Aktivität III, mit Hexan/Essigsäure-ethylester (0–15%) und erhält 10.69 g (57.3%) Gemisch **6a/6b**. Durch Kristallisation aus Diisopropylether werden 6.3 g **6a** vom Schmp. 112 bis 113°C und $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -198.2^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃) gewonnen.

IR (KBr): 1670 (aromat. C=O), 1655 (α,β -ungesätt. C=O), 1635 (C=C), 1608 und 1590 cm^{-1} (Aromat). — UV: λ_{max} 317 ($\epsilon = 1940$), 257 (14200), 212 nm (35600). — NMR (CDCl₃): $\delta = 0.79$

⁸⁾ D. Danneels und M. Anteunis, Org. Magn. Reson. **6**, 617 (1974).

⁹⁾ P. Crabbé, Applications de la Dispersion Rotatoire Optique et du Dichroïsme Circulaire Optique en Chimie Organique, S. 374, Gauthier-Villars, Paris 1968.

(s, 3H, 7a-CH₃), 1.15 (s, 9H, t-Butyl), 1.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 1'-CH₃), 3.50 (dd, *J* = 7 Hz, 1H, 1-H), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 4.67 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, 1'-H), 6.63 (t, *J* = 2 Hz, 1H) und 6.90 ppm (d, *J* = 2 Hz, 2H) [aromat. H].

C₂₅H₃₄O₅ (414.5) Ber. C 72.43 H 8.27 Gef. C 72.29 H 8.31

Durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 4:1, 4mal entwickelt) werden aus 500 mg Mutterlauge 67 mg reines **6b** als farbloses Öl mit $[\alpha]_D^{25} = -23.6^\circ$ (*c* = 0.5, CHCl₃) erhalten.

IR (Film): 1687 (aromat. C=O), 1660 (α,β-ungesätt. C=O), 1630 (C=C), 1605 und 1593 cm⁻¹ (Aromat). – UV: λ_{max} 314 (ε = 1900), 256 (14150), 213 nm (33850). – NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (s, 3H, 7a-CH₃), 1.15 (s, 9H, t-Butyl), 1.29 (d, *J* = 7 Hz, 3H, 1'-CH₃), 3.35 (dd, *J* = 7 Hz, 1H, 1-H), 3.79 (s, 6H, OCH₃), 4.43 (q, *J* = 7 Hz, 1H, 1'-H), 6.56 (t, *J* = 2 Hz, 1H) und 6.90 ppm (d, *J* = 2 Hz, 2H) [aromat. H].

C₂₅H₃₄O₅ (414.5) Ber. C 72.43 H 8.27 Gef. C 71.96 H 8.21

(5a*S*, 6*S*)-(–)-6-*tert*-Butoxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,5a-dimethyl-5,5a,6,7-tetrahydro-4*H*-indeno[5,4-*b*]furan (**1b**): 7.5 g **6a/6b** in 85 ml absol. Methanol und 11.25 ml Orthoameisensäure-trimethylester werden mit 75 mg *p*-Toluolsulfonsäure 24 h bei Raumtemp. gerührt, wobei **1b** teilweise ausfällt. Es wird 1 h auf 0°C gekühlt, das kristalline Produkt von der tiefblauen Lösung abfiltriert und mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man 5.91 g (82%) vom Schmp. 153–154.5°C und $[\alpha]_D^{25} = -35.6^\circ$ (*c* = 0.5, CHCl₃).

IR (KBr): 1650, 1605, 1585 cm⁻¹ (Aromat und Furan). – UV: λ_{max} 296 (ε = 19900), 248 (15200), 228 nm (33900). – NMR (CDCl₃): δ = 0.98 (s, 3H, 5a-CH₃), 1.21 (s, 9H, t-Butyl), 2.33 (s, 3H, 1-CH₃), 3.81 (t, *J* = 8 Hz, 1H, 6-H), 3.82 (s, 6H, OCH₃), 5.55 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, 8-H), 6.36 (t, *J* = 2 Hz, 1H) und 6.73 ppm (d, *J* = 2 Hz, 2H) [aromat. H].

C₂₅H₃₂O₄ (396.5) Ber. C 75.72 H 8.13 Gef. C 75.53 H 8.26

(5a*S*, 6*S*, 8a*R*)-(–)-6-*tert*-Butoxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,5a-dimethyl-5,5a,6,7,8,8a-hexahydro-4*H*-indeno[5,4-*b*]furan (**8**): 0.5 g **1b** werden in 15 ml Methanol mit 50 mg Pd/Kohle (10%) bei Normaldruck hydriert. In 3 h werden 33 ml Wasserstoff aufgenommen. Aus Methanol/Methylenchlorid erhält man 0.472 g (93.8%) vom Schmp. 168–170°C, $[\alpha]_D^{25} = -40.1^\circ$ (*c* = 0.5, CHCl₃).

IR (KBr): 1603, 1586, 1555 cm⁻¹ (Aromat und Furan). – UV: λ_{max} 295 (ε = 23500), 222 nm (21200). – NMR (CDCl₃): δ = 0.75 (s, 3H, 5a-CH₃), 1.17 (s, 9H, t-Butyl), 2.18 (s, 3H, 1-CH₃), 3.57 (t, *J* = 7 Hz, 1H, 6-H), 3.81 (s, 6H, OCH₃), 6.31 (t, *J* = 2 Hz, 1H) und 6.71 ppm (d, *J* = 2 Hz, 2H) [aromat. H].

C₂₅H₃₄O₄ (398.5) Ber. C 75.34 H 8.60 Gef. C 75.39 H 8.73

(1*R*, 2*S*, 3a*S*, 5a*S*, 6*S*, 8a*S*, 8b*S*)-(–)-6-*tert*-Butoxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,5a-dimethylperhydroindeno[5,4-*b*]furan (**9**): 0.96 g **8** werden in 30 ml Methanol mit 1 g Pd/Kohle (10%) bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. In 8 h werden 118 ml Wasserstoff aufgenommen. Nach Chromatographie an Aluminiumoxid (neutral, Akt. III) mit Hexan/Essigester (0–5%) werden 0.89 g **9** erhalten, die aus Methanol kristallisiert werden. 0.76 g (78%) vom Schmp. 96.5–99°C, $[\alpha]_D^{25} = -51.4^\circ$ (*c* = 1, CHCl₃).

IR (KBr): 1610 und 1594 cm⁻¹ (Aromat). – UV: λ_{max} 281 (ε = 2500), 275 (2410), 222 nm (11400). – NMR (CDCl₃): δ = 0.68 (d, *J* = 7 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.86 (s, 3H, 5a-CH₃), 1.14 (s, 9H, t-Butyl), 2.87 (m, 1H, 1-H), 3.32 (t, *J* = 8 Hz, 1H, 6-H), 3.79 (s, 6H, OCH₃), 4.16 (m, 1H, 3a-H), 4.99 (d, *J* = 4 Hz, 1H, 2-H), 6.31 (t, *J* = 2 Hz, 1H) und 6.47 ppm (d, *J* = 2 Hz, 2H) [aromat. H].

C₂₅H₃₈O₄ (402.6) Ber. C 74.59 H 9.52 Gef. C 74.32 H 9.49

(1*S*, 3*aS*, 4*R*, 5*S*, 7*aS*)-(+) -1-*tert*-Butoxy-4-[(1*S*)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]-7*a*-methylperhydro-5-indenol (10)

a) 1.25 g **1b** hydriert man in 40 ml Methanol mit 1.4 g Pd/Kohle (10%) bei Raumtemp. und Normaldruck. Es werden 135 ml Wasserstoff in 6 h aufgenommen. Man fügt 5 ml 1 N HCl zu und hydriert weitere 24 h, wobei 75 ml Wasserstoff verbraucht werden. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Verdünnen mit 150 ml Wasser wird mit Methylenchlorid extrahiert und mit halbgesätt. Kochsalzlösung neutralgewaschen. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Al₂O₃, Akt. III, neutral, mit Hexan/Essigester (0–20%) gereinigt und aus Diisopropylether kristallisiert. 0.76 g (60%) vom Schmp. 157–158°C, $[\alpha]_D^{25} = +46.4^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃).

IR (KBr): 3250 (OH), 1608 und 1593 cm⁻¹ (Aromat). – UV: λ_{\max} 280 ($\epsilon = 1650$), 273 (1760), 222 nm (8740). – NMR (CDCl₃): $\delta = 0.92$ (s, 3H, 7*a*-CH₃), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 1'-CH₃), 1.12 (s, 9H, Butyl), 2.74 (q, $J = 9$ Hz, 1H, 1'-H), 3.30 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 6.29 ppm (s, 3H, arom. H). – NMR ([D₅]Pyridin): $\delta = 1.10$ (s, 3H, 7*a*-CH₃), 1.16 (s, 9H, t-Butyl), 1.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 1'-CH₃), 3.28 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H), 3.71 (s, 6H, OCH₃), 4.10 (m, 1H, 5-H), 6.56 (t, $J = 2$ Hz, 1H) und 6.60 ppm (d, $J = 2$ Hz, 2H) [aromat. H].

C₂₅H₄₀O₄ (404.6) Ber. C 74.21 H 9.97 Gef. C 74.02 H 10.46

b) 6.0 g **1b** in 240 ml Methanol werden mit 2.5 g Pd/Kohle (10%) bei 40 at Wasserstoffdruck 4 h bei Raumtemp., dann 5 h bei 60°C hydriert. Das Rohprodukt wird aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 4.74 g (78%), Schmp. 156–158°C.

(1*S*, 3*aS*, 4*R*, 7*aS*)-(+) -1-*tert*-Butoxy-4-[(1*S*)-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]-7*a*-methylperhydro-5-indenon (11): Zu der auf -10°C gekühlten Lösung von 3.82 g **10** in 100 ml Aceton tropft man innerhalb von 10 min 2.5 ml 8 N Chromsäurelösung (Jones-Reagenz⁷⁾). Nach 30 min bei -10°C wird der Überschuß an Oxidationsmittel durch Zugabe von 5 ml 2-Propanol zerstört. Man verdünnt mit 200 ml Eiswasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Das Rohprodukt (3.76 g) wird aus Ether kristallin erhalten. 3.48 g (92%) vom Schmp. 106–107.5°C, $[\alpha]_D^{25} = +9.5^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃).

IR (KBr): 1705 (C=O), 1610 und 1595 cm⁻¹ (Aromat). – UV: λ_{\max} 281 ($\epsilon = 1970$), 275 (2000), 222 nm (11800). – NMR (CDCl₃): $\delta = 0.73$ (d, $J = 6$ Hz, 3H, 1'-CH₃), 1.14 (s, 9H, t-Butyl), 1.16 (s, 3H, 7*a*-CH₃), 3.40 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H), 3.78 (s, 6H, OCH₃), 6.29 ppm (s, 3H, arom. H).

C₂₅H₃₈O₄ (402.6) Ber. C 74.59 H 9.52 Gef. C 74.31 H 9.49

(+) -17β-*tert*-Butoxy-1,3-dimethoxy-7β-methyl-1,3,5(10),9(11)-östratetraen (12): 2.0 g **11** in 50 ml Methanol werden bei Eiskühlung innerhalb von 10 min mit 4 ml 10 N HCl versetzt. Nach 30 h bei 0–5°C wird in 200 ml halbgesätt. Kochsalzlösung eingerührt, mit Methylenchlorid extrahiert und mit Wasser neutralgewaschen. Das Rohprodukt wird aus Methanol kristallisiert. 1.48 g (77.5%) vom Schmp. 118.5–120.5°C, $[\alpha]_D^{25} = +68.9^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃).

IR (KBr): 1605 und 1585 cm⁻¹ (Aromat). – UV: λ_{\max} 290 ($\epsilon = 3250$), 257 (14300), 218 nm (27900). – NMR (CDCl₃): $\delta = 0.86$ (s, 3H, 13-CH₃), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 7-CH₃), 1.17 (s, 9H, t-Butyl), 3.51 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 17-H), 3.76 und 3.78 (2s, 6H, OCH₃), 6.08 (m, 1H, 11-H), 6.29 ppm (dd, $J = 2$ Hz, 2H, 2-, 4-H).

C₂₅H₃₆O₃ (384.5) Ber. C 78.08 H 9.44 Gef. C 78.23 H 9.61

(+) -17β-*tert*-Butoxy-1,3-dimethoxy-7β-methyl-1,3,5(10)-östratrien (13a): 0.5 g **12** werden in 10 ml Essigsäure-ethylester mit 25 mg Pd/Kohle (10%) bei Normaldruck und Raumtemp. hydriert. In 3 h werden 33 ml Wasserstoff verbraucht. Das Rohprodukt kristallisiert aus Hexan. 0.416 g (82.8%) vom Schmp. 121–123°C, $[\alpha]_D^{25} = +105.2^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃).

IR (KBr): 1603 und 1585 cm⁻¹ (Aromat). – UV: λ_{\max} 283 ($\epsilon = 2090$), 276 (2070), 224 nm (10400). – NMR (CDCl₃): $\delta = 0.80$ (s, 3H, 13-CH₃), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 7-CH₃), 1.16 (s, 9H,

t-Butyl), 3.41 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 17-H), 3.75 und 3.77 (2s, 6H, OCH₃), 6.25 ppm (dd, $J = 2.7$ Hz, 2H, 2-, 4-H). – CD (Dioxan): 282 ($\Delta\epsilon + 1.13$), 277 (+1.20), 238 nm (+5.38).

C₂₅H₃₈O₃ (386.5) Ber. C 77.67 H 9.91 Gef. C 77.38 H 10.03

(+)-1,3-Dimethoxy-7 β -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17-on (**3d**): 1.81 g **13a** in 50 ml Dioxan und 9 ml 4 N HCl werden 3.5 h unter Rückfluß gekocht. Man destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, extrahiert den Rückstand mit Methylenchlorid, wäscht mit halbgesätt. Kochsalzlösung neutral und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand (1.76 g) wird in 100 ml Aceton gelöst und bei 0°C mit 1.2 ml 8 N Chromsäurelösung tropfenweise versetzt. Aus der Aufarbeitung ergeben sich 1.72 g rohes **3d**, die aus Diisopropylether kristallisiert werden. 1.36 g (89%) vom Schmp. 159–161°C, $[\alpha]_D^{25} = +217^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃).

IR (KBr): 1734 (C=O), 1605 und 1587 cm⁻¹ (Aromat). – UV: λ_{\max} 283 ($\epsilon = 2030$), 278 (1960), 225 nm (9060). – NMR (CDCl₃): $\delta = 0.95$ (s, 3H, 13-CH₃), 1.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 7-CH₃), 3.75 und 3.77 (2s, 6H, OCH₃), 6.25 ppm (dd, $J = 2.7$ Hz, 2H, 2-, 4-H). – CD (Dioxan): 313 ($\Delta\epsilon + 2.66$), 303 (+3.98), 297 (+3.86), 287 (+3.53), 237 nm (+7.06).

C₂₁H₂₈O₃ (328.4) Ber. C 76.79 H 8.59 Gef. C 76.87 H 8.71

[509/76]