

Lösung von 3 g krist. Natriumacetat in 10 ml Eisessig fügen; nochmals kurz zum Sieden erhitzen. Erkalten lassen; Kristallbrei absaugen, mit wenig Eisessig nachwaschen. Umkristallisieren aus Eisessig: Dunkelrote bis bronzefarbige Kriställchen. Smp. 291–292°.

$C_{17}H_{16}ClNO_5$ (349,78) Ber. C 58,38 H 4,61% Gef. C 58,41 H 4,66%

7-Dimethylamino-4'-methyl-flavylum-perchlorat (VII). Analog VI aus 1,65 g 4-Dimethylamino-salicylaldehyd und 1,34 g *p*-Methylacetophenon ($1/100$ mol). Dunkelrote bis bronzefarbige Kriställchen. Smp. 295°.

$C_{18}H_{18}ClNO_5$ (353,58) Ber. C 59,40 H 4,95% Gef. C 59,36 H 4,98%

7-Dimethylamino-4'-methoxy-flavylum-perchlorat (VIII). Analog VI aus 1,65 g 4-Dimethylamino-salicylaldehyd und 1,5 g *p*-Methoxyacetophenon. Dunkelrote bis bronzefarbige Kriställchen. Smp. 296–298°.

$C_{18}H_{18}ClNO_6$ (379,81) Ber. C 56,93 H 4,78% Gef. C 56,84 H 4,91%

7-Dimethylamino-4'-hydroxy-flavylum-perchlorat (IX). Zu einer heissen Lösung von 1,65 g 4-Dimethylamino-salicylaldehyd und 1,36 g *p*-Hydroxyacetophenon in 25 ml Eisessig 2 ml Überchlorsäure (70proz.) geben und 25 Min. zum schwachen Sieden erhitzen. Langsam erkalten lassen. Kristallbrei absaugen. Umkristallisieren aus Eisessig. Dunkelrote goldig schimmernde Kriställchen. Smp. 280° (unscharf).

$C_{17}H_{16}ClNO_6$ (365,56) Ber. C 55,85 H 4,38% Gef. C 55,82 H 4,32%

7-Dimethylamino-4'-dimethylamino-flavylum-perchlorat (X). Zu einer heissen Lösung von je $1/100$ mol 4-Dimethylamino-salicylaldehyd (1,65 g) und *p*-Dimethylamino-acetophenon (1,63 g) in 25 ml Eisessig 5 ml Überchlorsäure (70proz.) geben. 25 Min. zum schwachen Sieden erhitzen. Lösung wird tiefkarminrot; Farbsalz (karminrotes Diperchlorat) beginnt auszukristallisieren. Heisse Lösung von 7,5 g krist. Natriumacetat in 15 ml Eisessig zugeben: Farbumschlag von tief karminrot nach tief blauviolett. Nach 2 Min. zum Sieden erhitzen. Abkühlen lassen; 40 ml Wasser zugeben. Über Nacht stehenlassen. Kristallbrei absaugen; mit 15 ml 30proz. Essigsäure nachwaschen. Umkristallisieren aus 20 ml Eisessig: Metallisch grünlänzende schwarzviolette Kriställchen. Smp. 272–273°.

$C_{19}H_{21}ClNO_5$ (392,85) Ber. C 58,09 H 5,39% Gef. C 58,15 H 5,46%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Kokkinos & R. Wizinger, *Helv.* 56, 983 (1973).
- [2] K. Kokkinos & R. Wizinger, *Helv.* 56, 985 (1973).
- [3] *Frdl.* V, 106 (*I. R. Geigy & Co.*, 29. 7. 1898).
- [4] H. Ludwig, R. Hoz & R. Wizinger, unveröffentlicht.
- [5] H. Schmidt & R. Wizinger, *Liebigs Ann. Chem.* 623, 204 (1959).
- [6] R. Wizinger, *Chimia* 15, 89–105 (1961).

95. Die Geometrie des aktivierten Komplexes der thermischen und ladungsinduzierten aromatischen *para* → *ortho* - Claisen-Umlagerung von Alfred Wunderli¹⁾, Janos Zsindely, Hans-Jürgen Hansen und Hans Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(7. II. 73)

Summary. Pure 10 β -(*trans*-2'-butenyl)-17 β -hydroxy-estra-1,4-dien-3-one (**6**), 10-(*trans*-2'-butenyl)-2-oxo- $\Delta^{1(9)}$,³⁽⁴⁾-hexahydronaphthalene (**13**), *trans*-2'-butenyl 17 β -hydroxy-3-estra-1,3,5-(10)-trienyl ether (**12**) and *trans*-2'-butenyl 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl ether (**14**) were pre-

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation, Universität Zürich.

pared by direct C- and O-alkylation, respectively, of the corresponding phenols (cf. [3] [10]), namely *estra-3,17 β -diol* and *5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol*.

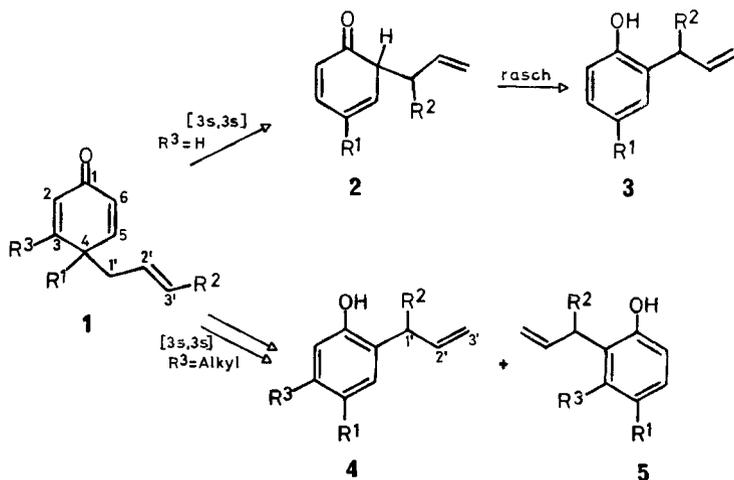
The *Claisen* rearrangement of the ether **14** (200°, 12 h) yielded 53% 1-(1'-methylallyl)- and 34% 3-(1'-methylallyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol (**15** and **16**, respectively), whereas in the thermal (120°, 14 h) and in the acid-catalysed (boron trifluoride in ether, 20°, 20 min) reaction of the corresponding diene **13** nearly equal amounts of **15** (53–54%) and **16** (46%) were formed by thermal and charge-induced aromatic [3*s*,3*s*]-sigmatropic rearrangements [2].

The steroid dienone **6**, on heating at 120°, was rearranged by [3*s*,3*s*]-sigmatropic processes to form 52% of 2-(1'-methylallyl)- and 48% of 4-(1'-methylallyl)-3,17 β -dihydroxy-*estra-1,3,5(10)*-triene (**7** and **8**, respectively). The steroid phenols **7** and **8** were carefully separated; subsequent hydrogenation (*Raney-Ni* in alcohol) and ozonolysis yielded 2-methylbutyric acid (**9**): from **7**, *S*-(+)-**9**, and from **8**, *R*-(-)-**9**, obtained in 88,5 and 88,0% optical purity (cf. [4a]). This means (cf. scheme 2 and Table 2) that both phenols are formed to the extent of at least 94% *via* a chair-like activated complex, and of at most 6% *via* a boat-like activated complex ($\Delta\Delta G_{120^\circ}^\ddagger = 2,15$ kcal/mol). Similarly, the boron trifluoride-induced rearrangement of **6** (boron trifluoride in ether, 0°, 45 min) yielded **7** and **8**, from which *S*-(+)-**9** and *R*-(-)-**9** were respectively obtained in 89% and 98% optical purity. For these induced rearrangements this corresponds to at least 94,5 and 99%, respectively, of the chair-like, and to only 5,5 and 1% of the boat-like activated complex ($\Delta\Delta G_0^\ddagger = 1,5-2,5$ kcal/mol). These results demonstrate that the activated complexes of both [3*s*,3*s*]-sigmatropic processes, *i.e.* the pure thermal reaction at 120° and the charge-induced reaction occurring at 0°, must be very similar. Thus, the boron trifluoride accelerates the *Cope*-like reactions **6** \rightarrow **7** + **8**, but does not influence the geometries of their transition states.

The *Claisen* rearrangement of the steroid ether **12** (200°, 15 h), yielding **7** and **8**, was not influenced by the chiral steroid skeleton, because no optical induction was observed (both phenols, **7** and **8**, yielded on degradation racemic 2-methylbutyric acid (**9**)).

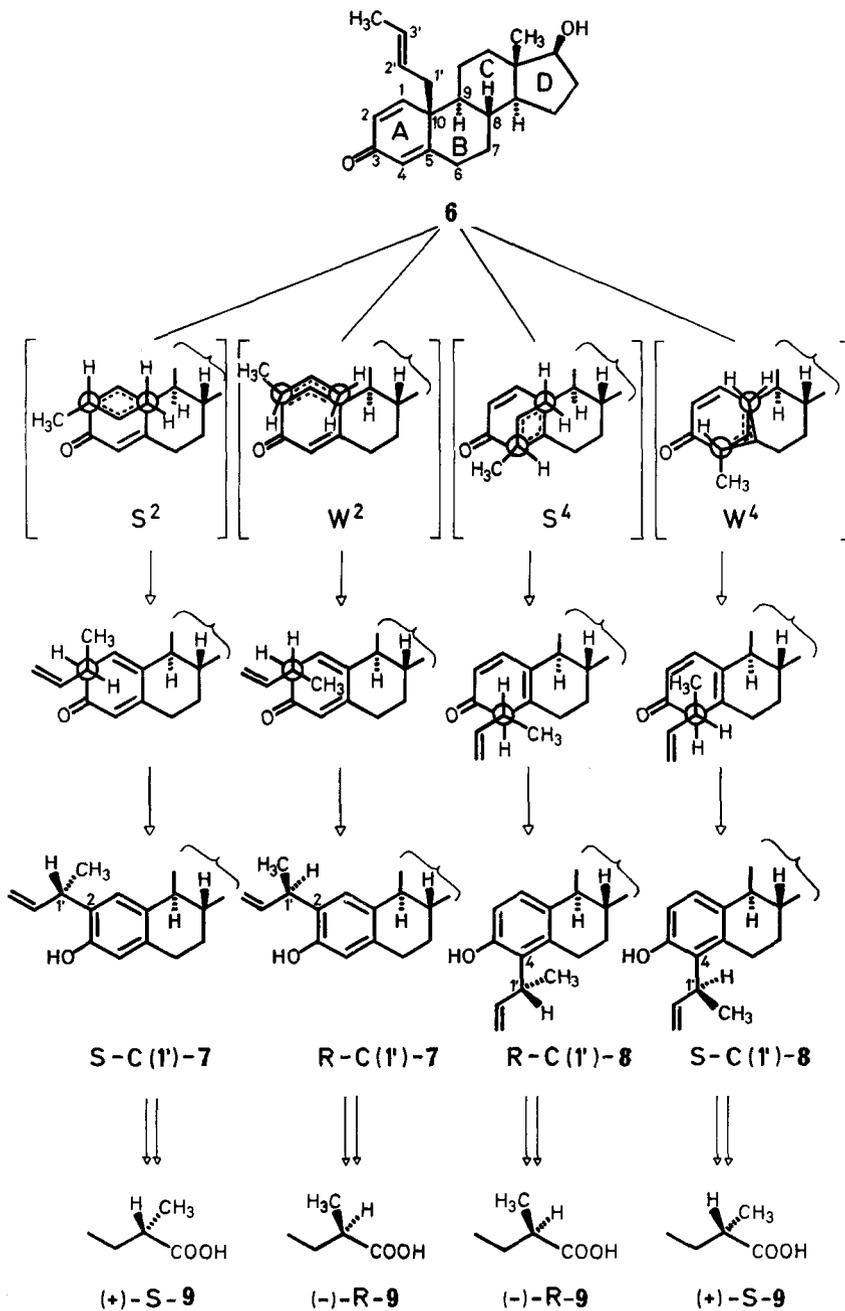
1. Einleitung. – 4-Allyl-4-alkyl-cyclohexa-2,5-dien-1-one (**1**, R¹, R² = Alkyl, R³ = H; Schema 1) lagern sich sowohl thermisch bei ca. 100° als auch säurekatalysiert bei Raumtemperatur in einer [3*s*,3*s*]-sigmatropischen Reaktion in die entsprechenden 6-Allyl-cyclohexa-2,4-dien-1-one **2** um, die sich dann rasch zu den Phenolen **3** enolisieren (vgl. [1] [2] und dort zitierte Literatur). Mit der Bestimmung der Geometrie des aktivierten Komplexes solcher aromatischer *Cope*-Umlagerungen (*para* \rightarrow *ortho*-*Claisen*-Umlagerungen) hat sich unser Laboratorium schon seit einiger Zeit be-

Schema 1. *para* \rightarrow *ortho*-*Claisen*-Umlagerung von 4-Allyl-4-alkyl-cyclohexa-2,5-dien-1-onen (**1**)



Schema 2. Edukt-Produkt-Korrelationen für die Umlagerung von 10 β -(trans-2'-Butenyl)-17 β -hydroxy- δ -stra-1,4-dien-3-on (6)

(S = Sessel-, W = Wannenk-Konformation; Indices: Wanderungstermini)

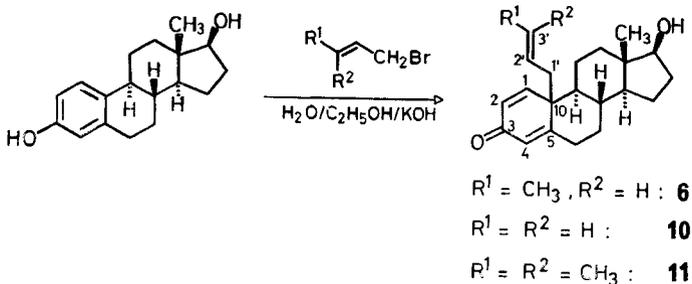


schäftigt (vgl. [3] [4]); Ausführlicheres ist aber noch nicht publiziert worden. Für aliphatische *Cope*-Umlagerungen wurde die Übergangszustandsgeometrie in mehreren Fällen experimentell bestimmt [5], wobei gefunden wurde, dass bei ungehinderter konformativer Einstellungsmöglichkeit des Hexa-1,5-dien-Systems ein sesselartiger gegenüber einem wannenartigen aktivierten Komplex stark bevorzugt wird. Theoretische Behandlungen des Problems ergaben später ähnliche Resultate [6]²⁾.

Im Falle der Dienone **1** sollte eine Bestimmung der Geometrie des bei der [3s,3s]-Umlagerung durchlaufenen aktivierten Komplexes möglich sein, wenn man z.B. von einem optisch aktiven Dienon **1** ($R^3 = \text{Alkyl}$) ausgeht, das in der Allyl-Seitenkette an C(3') einen Alkylsubstituenten ($R^2 = \text{Alkyl}$) (vgl. [4a] [9]) trägt. Aus der Stellung des Allylsubstituenten in den Produkten (**4** und/oder **5**) sowie der Bestimmung der Konfiguration an C(1') der Allylgruppe in **4** bzw. **5** lässt sich dann die Geometrie des aktivierten Komplexes (sessel- (S) und/oder wannenartig (W)) der Umlagerung bestimmen.

Für das von uns gewählte Dienon, nämlich 10β -(*trans*-2'-Butenyl)- 17β -hydroxy-östra-1,4-dien-3-on (**6** = **1**; $R^1, R^3 = \text{Ring-B, C, D-Teil des Steroidgerüsts, } R^2 = \text{CH}_3$), das die Butenylkette β -ständig trägt und durch Alkylierung von $3,17\beta$ -Dihydroxy-östra-1,3,5(10)-trien (Östradiol) mit *trans*-2-Butenylbromid zugänglich ist (vgl. [10]), sind die Reaktand-Produkt-Korrelationen für die vier möglichen aktivierten Komplexe der thermische Umlagerung in Schema 2 wiedergegeben. Wie zu ersehen ist, korreliert die Konfiguration von C(1') in den Steroidphenolen **7** und **8** direkt mit der Geometrie des aktivierten Komplexes. Zur Bestimmung der Konfiguration von C(1') in **7** und **8** muss die Seitenkette hydriert und die resultierenden Phenole oxydativ zu den optisch aktiven, in ihrer Konfiguration bekannten 2-Methylbuttersäuren (**9**) (vgl. [11]) abgebaut werden. Die optische Reinheit der aus **7** bzw. **8** hervorgehenden 2-Methylbuttersäure ist dann ein Mass für die Einhaltung der sessel- oder wannenartigen Geometrie im aktivierten Komplex. Das Verhältnis sessel- zu wannenartigen aktiviertem Komplex ist prinzipiell auch durch die direkte Bestimmung der Anteile an S -C(1')-**7** und R -C(1')-**7** bzw. R -C(1')-**8** und S -C(1')-**8**³⁾ im Umlagerungsgemisch möglich, denn beide Phenole stellen Diastereoisomere dar (vgl. ⁸⁾, S. 998).

2. Herstellung von 10β -(*trans*-2'-Butenyl)- 17β -hydroxy-östra-1,4-dien-3-on (6**) und von Modellverbindungen.** – Umsetzung von Östradiol in wässrig-alkoho-



²⁾ *Cope*-Umlagerungen, die nur über wannenartige aktivierte Komplexe verlaufen können, sind in gespannten mono-, bi- und tricyclischen Systemen sehr häufig anzutreffen [7] [8].

³⁾ Es wird einfachheitshalber nur die Konfiguration an C(1') angegeben. Die Konfiguration des restlichen Steroidgerüsts ist bei allen Verbindungen dieselbe wie beim Östradiol.

lischer Kalilauge mit *trans*-2-Butenylbromid (ca. 20% *cis*-Isomeres und 10% 3-Brom-1-buten enthaltend) bei 15° und 4stdg. intensivem Rühren lieferte nach chromatographischer Aufarbeitung bei 0° 17% kristallisiertes Dienon **6**. Unter ähnlichen Bedingungen waren auf diesem Wege früher schon die Dienone **10** und **11** hergestellt worden [10] [12].

Um im erhaltenen Steroiddienon **6** Anteile mit *cis*-konfigurierter Butenyl-Seitenkette mit Sicherheit zu entfernen, wurde das nach der Chromatographie erhaltene Produkt sechsmal aus Äther/Hexan-Mischungen umkristallisiert. Zur Reinheitskontrolle wurde nach jeder Kristallisation der Quotient aus der Intensität der Carbonylbande bei 1660 cm⁻¹ und der *trans*-Bande (-CH=CH-) bei 964 cm⁻¹ im IR.-Spektrum des Dienons in Methylenbromid bestimmt. Wie Fig. 1 zeigt ändert sich der

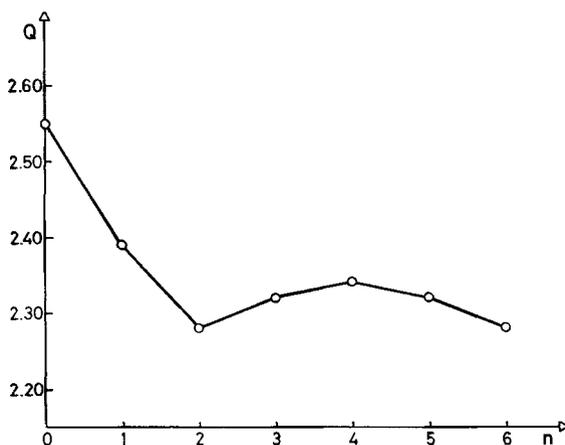
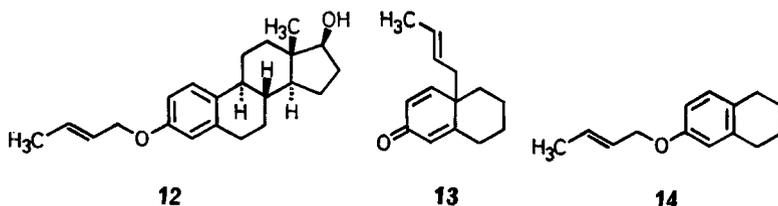


Fig. 1. Quotient (Q) aus den Intensitäten der Carbonylbande und der *trans*-Bande im IR.-Spektrum des Steroiddienons **6** in Abhängigkeit von der Anzahl (n) der Umkristallisationen

Quotient nach drei Umkristallisationen innerhalb der Messgenauigkeit nicht mehr, so dass nach sechs Umkristallisationen mit Sicherheit das reine *trans*-Dienon **6** vorlag.

Da schon früher gezeigt worden war, dass die bei der Alkylierung von Östradiol mit Allyl- bzw. 3-Methyl-2-butenylbromid entstehenden 10-Allyl- bzw. 10-(3'-Methyl-2'-butenyl)-17 β -hydroxy-östra-1,4-dien-3-one (**10** bzw. **11**) der natürlichen β -Reihe angehören [10] (vgl. auch [12]), sollte auch in **6** die Butenylkette an C(10) in β -Stellung haften. Dies wird durch die den gleichen Verlauf zeigenden ORD.-Kurven von **6**, **10** und **11** bestätigt (Fig. 2).

Um die thermische und säurekatalysierte Umwandlung des Dienons **6** mit der Umlagerung ähnlicher Systeme vergleichen zu können, wurden noch (*trans*-2'-



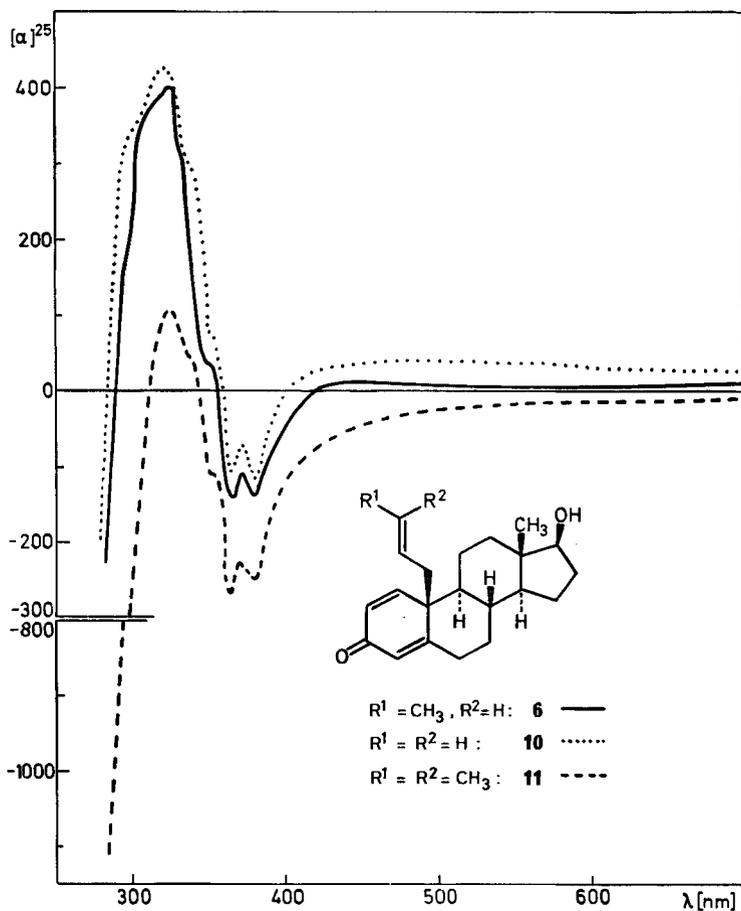


Fig. 2. ORD.-Kurven der Steroiddienone **6**, **10** und **11**

Butenyl)-(17 β -hydroxy-3-östra-1,3,5(10)-trienyl)-äther (**12**), racemisches 10-(*trans*-2'-Butenyl)-2-oxo- $\Delta^{1(9),3(4)}$ -hexahydronaphthalin (**13**) sowie der entsprechende Äther **14** [13] in der üblichen Weise hergestellt (vgl. [2] [10]). Die spektroskopischen Daten dieser Verbindungen sind im exp. Teil angegeben.

3. Resultate. – Die *thermische Umlagerung* von (*trans*-2'-Butenyl)-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-äther (**14**) bei 200° in N,N-Diäthylanilin (DÄA) während 12 Std. ergab nach chromatographischer Auftrennung an Kieselgel 53% 1-(1'-Methylallyl)- und 34% 3-(1'-Methylallyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol (**15** und **16**)⁴). Das 1-Isomere **15** zeigt im NMR.-Spektrum im Aromatenbereich ein AB-System (2 Protonen), während das 3-Isomere **16** in der Aromatenregion zwei Singulette aufweist.

Die Ergebnisse der thermischen und säurekatalysierten, ladungsinduzierten [2b] *Umlagerung* des dem Äther **14** entsprechenden Dienons **13** sind in Tab. 1 zusammen-

⁴) *McHale, Marcinkiewicz & Green* [13] isolierten bei der Umlagerung von 100 mg **14** in DÄA bei 190–200° (2,5 Std.) 7,8 mg **15** und 5,2 mg **16**.

Tabelle 1. Umlagerung von 10-(trans-2'-Butenyl)-2-oxo- $\Delta^{1(9)}$,3,4-hexahydronaphthalin (13) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen^{a)}

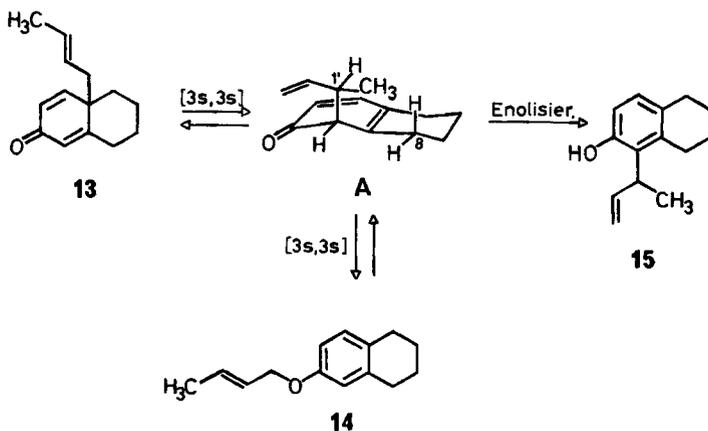
Lösungsmittel	Reaktionsbedingung			Produkte			
	Art	Temp. (°C)	Zeit (Min.)	15 (%)	16 (%)	(%)	14 (%)
Chlorbenzol	Δ	120	840	54	46	-	-
Chlorbenzol/DÄÄ (3:1)	Δ	171	40	45,5	50	1	3,5
Gasphase ^{b)}	Δ	265	<10 ⁻²	16	30,5	10,5	38,5
Chlorbenzol	BCl ₃	20	30	29	51	20	-
Chlorbenzol	BCl ₃	-60	30	39	55	6	-
Äther	BF ₃	20	20	53	46,5	0,5	-

^{a)} Genaue Reaktionsbedingungen siehe exp. Teil.

^{b)} Umlagerung im Einspritzblock des Gas-Chromatographen; vgl. auch Tab. 3, exp. Teil.

gestellt. Wie daraus ersichtlich ist, liefert **13** bei der thermischen Umlagerung bei 120° ausschliesslich die beiden Phenole **15** und **16** in vergleichbaren Anteilen. Bei höheren Temperaturen beobachtet man daneben noch etwas 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthol und interessanterweise auch (2'-Butenyl)-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-äther (**14**). Die Mengen dieser beiden letztgenannten Produkte steigen stark an, und zwar vor allem auf Kosten von **15**, wenn die Umlagerung von **13** in der Gasphase (Einspritzblock des Gas-Chromatographen) durchgeführt wird. Die Bildung des Äthers **14** ist höchstwahrscheinlich auf eine Retro-Claisen-Umlagerung des bei der Umlagerung von **13** in **15** als Zwischenprodukt auftretenden H-Dienons **A** zurückzuführen (Schema 3)⁵⁾. In **A** ist die Enolisierung zu **15** 1) auf Grund der sterischen Wechselwirkungen

Schema 3. Bildung des Äthers **14** bei der thermischen Umlagerung des Dienons **13**



zwischen der Methylgruppe an C(1') und den beiden Methylenprotonen an C(8) und 2) als heterolytische Reaktion in der Gasphase so erschwert, dass die Umwandlung **A** → **14** mit der Enolisierung wirksam konkurrieren kann (vgl. hierzu [3] [14]).

Bei der ladungsinduzierten Umlagerung von **13** mit Bortrichlorid in Chlorbenzol bei 20° tritt zu 20% Spaltung ein, die sich auch bei –60° nicht vollkommen unterdrücken lässt (vgl. [2a]). Die Spaltungsreaktion scheint vor allem auf Kosten der Bildung von **15** zu erfolgen, denn etwa in dem Masse wie die Menge an Spaltungsphenol abnimmt, steigt die Menge an **15** an. Eine sehr einheitliche Reaktion wird bei der Umlagerung von **13** mit Bortrifluorid-äthylätherat in Äther bei 20° beobachtet, wobei **15** und **16** in den gleichen Anteilen wie bei der thermischen Umlagerung bei 120° gebildet werden. Spaltungsphenol tritt praktisch nicht auf.

In Tab. 2 sind die Resultate der Umlagerungen von (trans-2'-Butenyl)-(17β-hydroxy-3-östra-1, 3, 5(10)-trienyl)-äther (**12**) und des Steroiddienons **6** angegeben. Bei der thermischen Umlagerung von **12** (Decan, 200°, 15 Std.) und von **6** (DÄA, 120°, 2,5 Std.) sowie bei der durch Bortrifluorid katalysierten, ladungsinduzierten Um-

⁵⁾ Die umgekehrte Reaktionsfolge, nämlich die thermische Umlagerung von *meta*-substituierten Phenyl-2'-butenyl-äthern über ein H-Dienon des Typs **A** in 4-(2'-Butenyl)-phenole wurde schon früher von uns beschrieben [3] [14].

lagerung von **6** (Bortrifluorid-äthylätherat in Äther, 0°, 45 Min.) werden die Steroidphenole **7** und **8** in vergleichbaren Mengen (in nahezu quantitativer Gesamtausbeute) gebildet.

Tabelle 2. Resultate der Umlagerungen von (trans-2'-Butenyl)-(17 β -hydroxy-3-östra-1,3,5(10)-trienyl)-äther (**12**) und 10 β -(trans-2'-Butenyl)-17 β -hydroxy-östra-1,4-dien-3-on (**6**)^{a)}

	Steroidphenole					
	Aus der Umlagerung von 12 bei 200°		Aus der Umlagerung von 6 bei 120°		Aus der Umlagerung von 6 mit BF ₃ bei 0°	
	7	8	7	8	7	8
Ausbeute (%) ^{b)}	54	46	52	48	61	39
Ausbeute an 2-Methylbuttersäure (9) aus dem Ozonabbau von 7 bzw. 8 (%)	41	19	27	15	42	20
[α] _D von 9 ^{c)}	0°	0°	+ 21,55°	- 21,6°	+ 21,8°	- 23,7°
[α] ₃₆₅ von 9 ^{c)}	0°	0°	+ 69,65°	- 68,2°	+ 69,6°	- 78,3°
Optische Reinheit ^{d)}						
aus [α] _D (%)	-	-	90	90	91	99
aus [α] ₃₆₅ (%)	-	-	87	85,5	87	98
Anteil Sesselform ^{e)}			94	94	94,5	99
Anteil Wannenförmigkeit ^{e)}			6	6	5,5	1

a) Ausführliche Angaben vgl. Tab. 4, exp. Teil.

b) Phenole **7**+**8** = 100% gesetzt.

c) Messungen in Wasser bei 25°; angegeben sind die korrigierten Werte; vgl. Tab. 4.

d) Optische Reinheit bezogen auf (-)-R-2-Methylbuttersäure [11].

e) Berechnet aus den Mittelwerten der optischen Reinheiten.

Um eine quantitative Aussage über die Geometrie des durchlaufenen Übergangszustandes (sessel- und/oder wannen-artiger aktivierter Komplex) bei der Umlagerung von **6** in **7** und **8** zu erhalten, ist es notwendig, das Ausmass der optischen Induktion an C(1') sowie die absolute Konfiguration an C(1') der Steroidphenole **7** und **8** zu kennen (vgl. Einleitung, Schema 2). Zu diesem Zweck wurden **7** und **8** aus der Umlagerung des Äthers **12** und des Dienons **6** an neutralem Aluminiumoxid (Akt. III) mit Äther/Benzol-Mischungen (1:1 bis 3:7) quantitativ aufgetrennt, wobei **7** den grösseren R_f-Wert zeigte (vgl. exp. Teil).

Die Stellung der 1'-Methylallylgruppe am Ring A der Steroidphenole ergibt sich eindeutig aus deren NMR.-Spektren in Deuteriochloroform⁶⁾. Das Phenol **7** weist im Aromatenbereich zwei breite Singulette bei 6,93 und 6,42 ppm auf, während **8** in dieser Region ein AB-System mit einer Kopplungskonstanten von $J_{AB} = 8,5$ Hz besitzt.

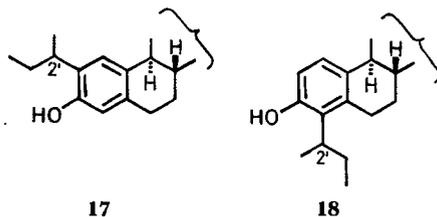
Beim nachfolgenden Abbau der Phenole **7** und **8** zu 2-Methylbuttersäure (**9**) (vgl. Schema 2) sind mehrere Faktoren zu beachten:

⁶⁾ Angaben in ppm, bezogen auf internes Tetramethylsilan = 0.

1) **7** und **8** müssen nach der Auftrennung in reiner Form vorliegen, bzw. der Anteil von **8** in **7** und von **7** in **8** muss exakt bestimmbar sein.

2) Bei der Umlagerung von **6** in **7** sowie **8** treten, bedingt durch den S- bzw. W-Übergangszustand, diastereoisomere Formen von **7** und **8** auf (d.s. S- und R-C(1')-**7** bzw. R- und S-C(1')-**8**³⁾; vgl. Schema 2). Zwischen diesen diastereoisomeren Formen darf bei der chromatographischen Auftrennung nicht diskriminiert werden, da ihre Anteile das Verhältnis S- zu W-Übergangszustand wiedergeben.

3) Bei der Hydrierung von **7** und **8** zu den entsprechenden *sec*-Butylsteroidphenolen **17** und **18** darf an C(2') in **17** bzw. **18** (entsprechend C(1') in **7** bzw. **8**) keine Epimerisierung eintreten.



4) Der ozonolytische Abbau von **17** und **18** zu 2-Methylbuttersäure (**9**) darf nicht zu einer teilweisen Racemisierung von **9** führen, da die optische Reinheit von **9** den Anteil an S- und W-Übergangszustand der Umlagerung **6** → **7** + **8** widerspiegelt (vgl. Schema 2).

Ad 1): Die Reinheitsprüfung der Steroidphenole **7** und **8** erfolgte qualitativ durch Dünnschichtchromatographie (DC.) an Aluminiumoxid-beschichteten Platten (Äther/Methylenchlorid 2:1⁷⁾) und quantitativ durch Gas-Chromatographie (GC.) der silylierten Steroidphenole **7** und **8** (vgl. hierzu [15] [16]) an einer mit OV-101 beladenen Glaskapillarkolonne nach *Grob* [17]⁸⁾. Die aufgetrennten Phenole **7** und **8** aus der thermischen Umlagerung des Äthers **12** waren im DC. einheitlich. Aus der thermischen Umlagerung des Dienons **6** erhielt man nach der Auftrennung ein Phenol **7**, das im GC. ≤ 0,5% **8** zeigte, während im Phenol **8** laut GC. 3,0% **7** enthalten waren. Die Phenole **7** und **8** aus der durch Bortrifluorid katalysierten Dienon-Phenol-Umlagerung von **6** enthielten nach der Trennung laut GC. ≤ 0,5% **8** in **7** bzw. 11,0% **7** in **8** (vgl. auch Tab. 4, exp. Teil).

Ad 2): Um eine Diskriminierung zwischen den diastereoisomeren Phenolen S- und R-C(1')-**7** bzw. -**8** bei der chromatographischen Auftrennung so weit wie möglich zu vermeiden, wurden die Phenolgemische **7** und **8** nahezu quantitativ aufgetrennt und

⁷⁾ Die experimentell bestimmte Erfassungsgrenze von **8** in **7** und *vice versa* betrug bei Überladung der DC.-Platten ca. 3%.

⁸⁾ Die silylierten diastereoisomeren Phenole S- und R-C(1')-**7** bzw. -**8** zeigten an der OV-101-Kolonne jeweils nur *einen* Pik. Auch die aus der Umlagerung von **12** erhaltenen und – wie das Abbauergebnis zeigt (vgl. Tab. 2) – im Verhältnis 1:1 vorliegenden, diastereoisomeren Phenole **7** bzw. **8** ergaben im GC. jeweils nur *einen* Pik. Die diastereoisomeren Phenole S- und R-C(1')-**7** bzw. -**8** lassen sich also gas-chromatographisch nicht quantitativ bestimmen, weshalb man auf den epimerisierungs- und racemisierungsfreien Abbau zu **9** angewiesen ist. Mit Hilfe der GC. lassen sich aber die silylierten Phenole **7** und **8** mit einer Erfassungsgrenze von 0,5% **8** in **7** und *vice versa* bestimmen.

ohne Reinigung weiter verarbeitet. Im Falle der aus der thermischen Umlagerung von **6** erhaltenen Phenole betrug die schliesslich noch vorhandene Mischfraktion 0,5% der Gesamtmenge⁹⁾. Unter der Annahme, dass sich in der Mischfraktion gerade die in geringerer Menge entstandenen Diastereoisomeren *R*-C(1')-**7** bzw. *S*-C(1')-**8** befinden, würde dies bedeuten, dass die gefundenen Werte für den *S*-Übergangszustand um höchstens 0,5% zu hoch wären. Dass bei der Chromatographie der Phenolgemische **7** und **8** keine nachweisbare Diskriminierung eintritt, zeigen die Ergebnisse der thermischen Ätherumlagerung: Der Anteil an Mischfraktion von **7** und **8** betrug hier 30%. Die aus dem Abbau von **7** bzw. **8** resultierende 2-Methylbuttersäure (**9**) zeigte in beiden Fällen erwartungsgemäss keine messbare optische Aktivität. Bei einer chromatographischen Trennung von *S*-C(1')-**7** und *R*-C(1')-**7** bzw. von *R*-C(1')-**8** und *S*-C(1')-**8** hätte **9** optisch aktiv sein müssen.

Ad 3): Die Hydrierung von **7** und **8** zu den entsprechenden 2- bzw. 4-*sec*-Butylöstradiolen **17** und **18** wurde in Gegenwart von *Raney*-Nickel (hergestellt nach [18]) in Alkohol durchgeführt. Unter diesen Bedingungen beobachtete *Cram* [19] bei der Hydrierung einer ähnlichen Verbindung, nämlich des optisch reinen (–)-1'-Methylallyl-benzols (3-Phenyl-1-buten) am wenigsten Racemisierung (2,5%) (vgl. auch [20] [21]), während bei der Hydrierung mit Edelmetallkatalysatoren bis zu 11% Racemisierung auftrat. Um sicher zu gehen, dass auch in unserem Fall bei der Hydrierung von **7** und **8** mit *Raney*-Nickel in Alkohol praktisch keine Epimerisierung an C(1') eintritt, wurde **7** in Gegenwart von vordeutertem *Raney*-Nickel (vgl. exp. Teil) in *O*-Deuterioäthanol mit Deuteriumgas behandelt. Eine allfällige Epimerisierung an C(1') sollte unter diesen Bedingungen zu einem Deuteriumeinbau an C(2') in **17** (\cong C(1') in **7**) führen, der sich leicht massenspektrometrisch nachweisen lässt, da der Basispik (*m/e* 299) im Spektrum von **17** durch Brechung der C(2'), C(3')-Bindung (Abspaltung von Äthyl) zustandekommt¹⁰⁾. Im Massenspektrum von **17** beträgt die relative Intensität des zum *M*⁺ – 29 gehörenden, natürlichen Isotopenpiks bei *m/e* 300 30%, während diese Intensität unter den gleichen experimentellen Bedingungen bei der deuterierten Verbindung **17** auf 35% steigt. An C(2') können demnach maximal 5% Deuterium eingebaut worden sein. Dieser Wert ist als obere Grenze anzusehen, da bei der Deuterierung der Doppelbindung von 3-Phenyl-1-buten mit Deuteriumgas in Gegenwart von *Raney*-Nickel in Alkohol bis zu 2,8% Deuterium pro aromatisches Wasserstoffatom in den Phenylkern eingebaut werden [20].

Ad 4): Der Abbau der Phenole **17** und **18**, die aus der Hydrierung von **7** und **8** resultierten, erfolgte durch Ozonolyse der Verbindungen bei ca. –70° in Methylenchlorid/Methanol 1:1 mit einem Ozonüberschuss. Nach der Entfernung der Lösungsmittel wurden die Ozonide durch 1stdg. Kochen mit 15proz. Wasserstoffperoxidlösung in Wasser zersetzt und die gebildete 2-Methylbuttersäure (**9**) durch Wasser-

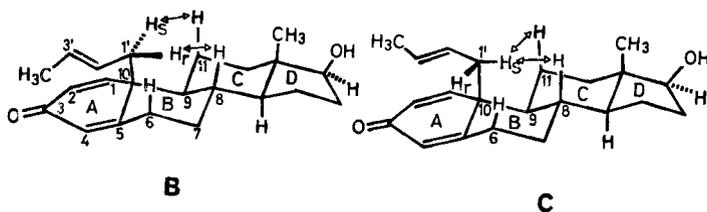
⁹⁾ Der Anteil an Mischfraktion betrug bei der Chromatographie der Phenole **7** und **8** aus der durch Bortrifluorid katalysierten Dienon-Phenol-Umlagerung von **6** 12% der Gesamtphenolmenge.

¹⁰⁾ Der Molekularionen-Pik (*m/e* 330) beim deuterierten **17** lässt sich für eine Deuteriumbestimmung an C(2') nicht heranziehen, da im Massenspektrum neben dem erwarteten *d*₂-**17**-Pik auch *d*₃-**17**- sowie *d*₁-**17**-Pike auftreten. Dies ist nur durch einen H/D-Austausch an der C(2'), C(3')-Doppelbindung in **7** vor der eigentlichen Deuterierung zu erklären. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei der Deuterierung von 3-Phenyl-1-buten gemacht [20].

dampfdestillation und Auffangen in verdünnter Natronlauge isoliert (vgl. exp. Teil¹¹). Kontrollversuche zeigten, dass (+)-**9** unter diesen Bedingungen keinen Verlust an optischer Aktivität erleidet.

Die in Tab. 2 zusammengefassten Messwerte zeigen, dass sowohl die thermische (120°) als auch die durch Bortrifluorid katalysierte ladungsinduzierte Umlagerung (bei 0°) von **6** zu **7**, und auch zu **8**, stark bevorzugt (94–99%) über einen S-artigen aktivierten Komplex erfolgt. Für die thermische Umlagerung beträgt, gemäss den Werten in Tab. 2, die Differenz in den Freien Aktivierungsenergien zwischen S- und W-Übergangszustand mindestens $2,1_8$ kcal/mol und für die ladungsinduzierte Umlagerung $1,5$ – $2,5$ kcal/mol¹²).

Es stellt sich die Frage, inwieweit das Steroidgerüst, insbesondere sterische Wechselwirkungen zwischen den Wasserstoffatomen an C(1') der Butenylkette und an C(8) und C(11) des Steroidkörpers, für diese Differenz verantwortlich gemacht werden kann. Die Konformationen **B** und **C** des Steroiddienons **6** können in erster Näherung als Modelle für den S- (\cong **B**) bzw. W-Übergangszustand (\cong **C**) bei der Umlagerung des Butenylrestes nach C(2) (Bildung von **7**) angesehen werden. In **B** besteht eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen H_r an C(1') und H an C(8) sowie zwischen H_s an C(1') und H an C(11), während in **C** eine solche zwischen H_s an C(1') und H an C(8) und C(11) massgebend ist. Aus *Dreiding*-Modellen lässt sich entneh-



men, dass die Abstände zwischen H_r und H an C(8) und H an C(11) in **B** vergleichbar sind mit dem Abstand zwischen H_s und H an C(8) und C(11) in **C**. Ähnliche Betrachtungen gelten für die Umlagerung des Butenylrestes nach C(4) (Bildung von **8**). Die Aktivierungsenergie-differenz zwischen W- und S-Übergangszustand kann also nicht auf einem Einfluss des Steroidgerüsts beruhen. Diese Annahme wird durch die Beobachtung gestützt, wonach bei der thermischen Umlagerung des Modelldienons **13** (ohne Ring C und D) bei 120° die entsprechenden Phenole **16** und **15** im gleichen Verhältnis wie **7** und **8** aus **6** gebildet werden. Ferner spricht die Tatsache, dass bei der Umlagerung von **6** zu **7** wie auch zu **8** der S-Übergangszustand in gleichem Masse be-

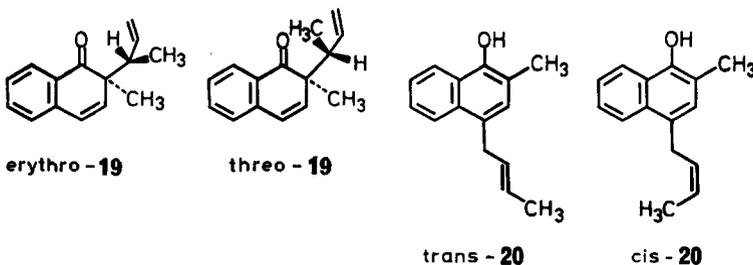
¹¹) Die Reinheit der erhaltenen 2-Methylbuttersäure (**9**) wurde jeweils gas-chromatographisch bestimmt und dieser Wert bei der Berechnung der optischen Reinheit von **9** berücksichtigt. **9** enthielt in der Regel noch geringe Mengen Ameisensäure und Essigsäure. – Zur Kontrolle wurde **9** noch in den Bromphenacyl-ester übergeführt und dieser durch DC. gereinigt und mit unabhängig synthetisiertem (+)-Bromphenacyl-ester von (+)-**9** verglichen. Die so bestimmte optische Reinheit von **9** stimmte mit der auf Grund der GC.-Resultate korrigierten optischen Reinheit von **9** überein.

¹²) Der Wert, der sich aus dem Abbau von **8** aus der ladungsinduzierten Reaktion von **6** ergibt (99% S-Übergangszustand), ist weniger zuverlässig, da **8** nach der Auftrennung noch 11,0% **7** enthielt.

vorzugt ist, gegen eine Beeinflussung der Übergangszustandsanordnung durch das restliche Steroidgerüst.

Bei der *Cope*-Umlagerung von *meso*-3,4-Dimethyl-1,5-hexadien bei 225° wurde eine Differenz in der Freien Aktivierungsenergie zwischen S- und W-Übergangszustand von 5,7 kcal/mol experimentell bestimmt [5a], während die Umlagerung von (+)-*R-trans*-3-Methyl-3-phenyl-1,5-heptadien bei 250° einen entsprechenden Wert von 4 kcal/mol lieferte [5b]. Der für die Umlagerung von **6** gefundene Wert von 2,1 kcal/mol liegt deutlich niedriger, was möglicherweise auf einem Einfluss des Cyclohexadienonringes beruht. Bei den sesselartigen Übergangszuständen S² und S⁴ (vgl. Schema 2) kommt der Allylteil des Butenylsystems über den Cyclohexadienonring zu liegen, so dass sterische Wechselwirkungen zwischen diesen beiden Teilen den S-Übergangszustand relativ zum W-Übergangszustand energetisch anheben könnten. Solche Wechselwirkungen fehlen bei offenkettigen *Cope*-Umlagerungen (s.o.).

Ferner zeigt eine genaue Betrachtung von Schema 2, dass S² und W⁴, und ebenso S⁴ und W², dieselbe Anordnung der Butenylkette besitzen, mit dem einzigen Unterschied, dass sie bei den S-Übergangszuständen jeweils gestaffelt zum Dienonring und Ring B, und bei den W-Übergangszuständen jeweils ekliptisch zum Dienonring und Ring B angeordnet ist, d. h. die Ausbildung von S² oder W⁴ bzw. von S⁴ oder W² sollte wenigstens zum Teil durch die Unterschiede der Konformationsenergien mit gestaffelter bzw. ekliptischer Butenylkette im Edukt **6** beeinflusst werden. Als Grenzwert dieser Differenz in den Konformationsenergien kann näherungsweise diejenige von *syn*-periplanarem und *syn*-clinalem Butan genommen werden, die bei 120° etwa 4 kcal/mol beträgt [22]. Der gefundene berechnete Wert für $\Delta\Delta G_{120^\circ}$ (S²/W⁴) = $\Delta\Delta G_{120^\circ}$ (S⁴/W²) von 2,1 kcal/mol liegt deutlich niedriger. Dass konformative Effekte bei thermischen Dienon-Phenol-Umlagerungen von Allyl-cyclohexadienonen eine wesentliche Rolle spielen, ergibt sich auch aus der Umlagerung der Dienone *erythro*- und *threo*-**19**, über die noch ausführlich berichtet wird [4d] (vgl. [4c]). Beide diastereoisomeren Dienone **19** ergeben bei der Umlagerung bei 60 bzw. 85° zur Hauptsache die *trans*- und *cis*-konfigurierten Butenyl-naphthole **20**, wobei *threo*-**19** sich zu 73,8% über einen S-artigen und zu 26,2% über einen W-artigen aktivierten Komplex ($\Delta\Delta G_{85^\circ}$ = 0,75 kcal/mol), und *erythro*-**19** sich zu 99,9% über einen S- und zu 0,1% über einen W-Übergangszustand ($\Delta\Delta G_{60^\circ}$ = 4,7 kcal/mol) umlagern. Diese thermischen Umwandlungen stellen *ortho* → *para*-Claisen-Umlagerungen dar.



Von besonderem Interesse ist der Befund, dass sich die rein thermisch bewirkte und die durch Bortrifluorid bewirkte, ladungsinduzierte Dienon-Phenol-Umlagerung von **6** hinsichtlich ihrer Stereochemie vollkommen entsprechen und mit übereinstim-

menden Anteilen der S- und W-Übergangszustände ablaufen. Damit ist gezeigt, dass beide Umlagerungsmodi von gleichem Typ sind und der Einfluss des Bortrifluorids sich lediglich auf die Geschwindigkeiten der Umlagerungen $6 \rightarrow 7$ und $6 \rightarrow 8$ auswirkt (vgl. [2]).

Schon früher wurde gezeigt, dass die thermische *Claisen*-Umlagerung von Allylphenyläthern ebenfalls bevorzugt über einen sesselartigen aktivierten Komplex erfolgt [3]. Dies gilt sicher auch für die thermische Umlagerung des Äthers **12**. Da sowohl das der Umlagerung dieses Äthers entstammenden **7** wie auch **8** beim Abbau *rac*-2-Methylbuttersäure (**9**) geben, muss angenommen werden, dass die Umlagerung der Butenylkette zu gleichen Anteilen auf der α - und auf der β -Seite des Östradiolgerüsts abläuft, d.h. keine optische Induktion stattfindet.

Wir danken Herrn Prof. M. Hesse und Herrn N. Bild für Massenspektren, Herrn Prof. W. v. Philipsborn für seine Hilfe bei der Aufnahme von NMR.-Spektren, sowie Herrn H. Frohofer und seiner analytischen Abteilung für Analysen und IR.-Spektren. Unser besonderer Dank gilt Herrn Prof. K. Grob für seine wertvolle Mithilfe bei der Lösung gas-chromatographischer Probleme und Herrn Dr. A. Fürst von der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für die Überlassung der ORD.-Kurven von 10 β -Allyl- und 10 β -(3'-Methyl-2'-butenyl)-17 β -hydroxy-östra-1,4-dien-3-on. Herrn G. Stucki danken wir für experimentelle Mitarbeit.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise von der Dr.-Helmut-Legerlotz-Stiftung und vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. – Smp. auf dem Kofler-Block, nicht korrigiert. – IR.-Spektren, wenn nicht anders vermerkt, in CCl₄; Angaben in cm⁻¹. – NMR.-Spektren, wenn nicht anders vermerkt, in CCl₄ bei 60 oder 100 MHz. Chemische Verschiebungen (Bereiche oder Signalzentren) in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard = 0; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplet, *q* = Quartett, *qi* = Quintett, *sex* = Sextett, *m* = Multiplett. – Massenspektren (MS.) an einem Atlas-CH4-Gerät bei 70 eV; Angaben der Pike in *m/e* (%). – Die Drehungen optisch aktiver Substanzen wurden mit einem Zeiss Kreispolarmeter (0,01°) bzw. mit einem Zeiss LEP gemessen; Angaben von λ in nm. – Abdampfoperationen mit dem Rotationsverdampfer bei 20–30°/12 Torr. Die Destillation kleiner Substanzmengen erfolgte im Kugelrohr (Luftbad). Alle verwendeten Lösungsmittel wurden in analysenreiner Qualität eingesetzt.

Analytische Dünnschichtchromatogramme (DC.) an Kieselgel HF₂₅₄ (Merck) und Alox (Fluka) auf Glasplatten; präparative Dünnschichtchromatographie (präp. DC.) an Kieselgel PF₂₅₄ (Merck). Sprühreagenzien: 5proz. soda-alkalische Kaliumpermanganatlösung und 15proz. alkoholische Phosphormolybdänsäurelösung. Säulenchromatographie an Kieselgel (0,05–0,2 mm, Merck) sowie an Aluminiumoxid neutral, Akt. III (Woelm). – Analytische Gas-Chromatogramme (GC.) an C. Erba-Geräten (Modelle D und GI; FID). Verwendete Trennsäulen: 4% XE-60 auf silanisiertem Chromosorb G (80/100 mesh, 2 m × 2 mm) und Glaskapillaren nach Grob [17], beladen mit OV-101 für die silylierten Steroidphenole bzw. OS-124 + H₃PO₄ für die 2-Methylbuttersäure. Die quantitative Auswertung der GC. erfolgte mit einem elektrischen Integrator (C. Erba) oder Disc-Integrator. Besondere Eichkurven wurden nicht erstellt.

Die thermischen Umlagerungen wurden ausgeführt in einem Ölthermostaten mit einer Temperaturkonstanz von $\pm 0,1^\circ$. – Die Ozonolysen erfolgten mit einem Gerät nach Welsbach.

1. Herstellung der Ausgangsverbindungen

1.1. (trans-2'-Butenyl)-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-äther (**14**) (vgl. [13]): 2,22 g (15,0 mmol) 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthol wurden in bekannter Weise [3] mit 1,5 g (16,5 mmol) 2-Butenylchlorid (Gemisch aus 80% *trans*- und 20% *cis*-Verbindung) umgesetzt. Nach Destillation bei 100–110°/0,01 Torr erhielt man 2,30 g (76%) **14** als farbloses Öl. Der Äther war DC.-rein. IR.: 1645 (>C=C<), 1612, 1580 und 1503 (Aromat), 963 (*trans* –CH=CH–). NMR. (60 MHz):

6,90–6,35 (*m*; 3 arom. H), 5,85–5,50 (*m*; je 1 H an C(2') und C(3')), 4,50–4,15 (*m*; 2H an C(1')), 2,85–2,45 (*m*; je 2H an C(5) und C(8)), 1,90–1,55 (*m*; 2H an C(6), 2H an C(7) und 3H an C(4')).

$C_{14}H_{18}O$ (202,30) Ber. C 83,12 H 8,97% Gef. C 83,56 H 9,08%

1.2. (trans-2'-Butenyl)-(17 β -hydroxy-3-*östra*-1,3,5(10)-trienyl)-äther (**12**): 354 mg (1,30 mmol) 3,17 β -Dihydroxy-*östra*-1,3,5(10)-trien wurden in bekannter Weise [3] mit 120 mg (1,30 mmol) reinem trans-2-Butenylchlorid (vgl. [23]) umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wurde nicht reagiertes Ausgangsmaterial chromatographisch an Kieselgel (Pentan/Äther, 7:3) entfernt. Man erhielt nach Umkristallisation aus Hexan 300 mg (71%) **12** in farblosen Prismen; Smp. 103–104°; Rf = 0,23 (Kieselgel; Pentan/Äther, 7:3). IR. (KBr): 3546 (—OH), 1613, 1572, 1501 (Aromat), 973 (*trans* —CH=CH—), 876 (isol. arom. H), 808 (2 benachb. arom. H). NMR. (60 MHz): 6,92 (breites *d*, *J*_{ortho} \cong 8 Hz; H an C(1)), 6,55–6,30 (*m*; 2H an C(2) und C(4)), 5,80–5,40 (*m*; je 1H an C(2') und C(3')), 4,40–4,15 (*m*; 2H an C(1')), 3,70–3,30 (*m*; H an C(17)), 2,90–2,50 (*m*; 2H an C(6)), 1,73 (*d* mit Feinstr., *J*_{4,3'} \cong 4,5 Hz; 3H an C(4')), 2,40–0,90 (*m*; übrige H des Steroidgerüsts + OH), 0,73 (*s*; 3H an C(18)). $[\alpha]_{D}^{22} = +79,8^\circ$; $[\alpha]_{D}^{25} = +65,3^\circ$ (Dioxan, *c* = 1,73).

$C_{22}H_{30}O_2$ (326,48) Ber. C 80,93 H 9,26% Gef. C 80,56 H 9,35%

1.2.1. In einem weiteren Ansatz wurde 1 g (3,65 mmol) 3,17 β -Dihydroxy-*östra*-1,3,5-trien mit 660 mg (7,30 mmol) 2-Butenylchlorid (Gehalt an *cis*-Isomerem ca. 20%) umgesetzt. Die Ausbeute an DC.-reinem Äther **12** betrug 1,2 g (99%).

1.3. 10-(trans-2'-Butenyl)-2-oxo-*A*^{1(9),3(4)}-hexahydronaphthalin (**13**): 14,8 g (0,10 mol) 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthol wurden in 100 ml 1M Kalilauge gelöst und mit 40 g Sorbit versetzt. Unter starkem Vibromischen tropfte man innerhalb von 15 Min. 9,75 ml (0,10 mol) 2-Butenylchlorid (Gehalt an *cis*-Isomerem ca. 20%) zu. Nach 3 Std. Reaktionszeit gab man nochmals 1 ml (0,01 mol) 2-Butenylchlorid dazu. Nach weiteren 3 Std. wurde mehrmals mit Pentan extrahiert und die Pentanextrakte mit 10proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser wurde über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Pentans erhielt man 11 g Rückstand, der an der 30fachen Menge Kieselgel mit Pentan/Äther 9:1 chromatographiert wurde. Als letzte Fraktion erhielt man **13**, das zur Reinigung nochmals chromatographiert wurde; Ausbeute an DC.-reinem Dienon **13** 1,2 g (6%). Da **13** thermolabil war, wurde es nicht destilliert, sondern nur im Hochvakuum getrocknet. IR.: 1656 (>C=O , Dienon), 1621 (>C=C<), 960 (*trans* —CH=CH—). NMR. (60 MHz): 6,60 (*d*, *J*_{4,3} = 10 Hz; H an C(4)), 6,08 (*d* \times *d*, teilweise verdeckt, *J*_{3,2} \cong 2 Hz; H an C(3)), 6,02 (breites *s*; H an C(1)), 5,90–4,70 (*m*; je 1H an C(2') und C(3')), 2,90–1,00 (*m*; 2H an C(1'), 8H an C(5, 6, 7, 8) und 3H an C(4')), 1,53 (*d* mit Feinstr.; 3H an C(4')).

1.4. 10 β -(trans-2'-Butenyl)-17 β -hydroxy-*östra*-1,4-dien-3-on (**6**): 6,12 g (22,5 mmol) 3,17 β -Dihydroxy-*östra*-1,3,5-trien wurden in 63 ml Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 2,52 g (45 mmol) Kaliumhydroxid in 180 ml Wasser versetzt. Bei 15° (thermostatisiertes Wasserbad) wurden unter intensivem Vibromischen innerhalb von 20 Min. 6,08 g (4,65 ml; 45 mmol) 2-Butenylbromid (*Fluka*) zugegotropft. Nach 4stdg. Reaktionsdauer wurden nochmals 0,56 g Kaliumhydroxid und 1 ml 2-Butenylbromid zugesetzt. Nach einer weiteren Std. wurde auf 0° abgekühlt und der Ansatz mehrmals mit Äther bei 0° extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man zog den Äther im Vakuum ab und chromatographierte den Rückstand bei 0° an 105 g mit 10proz. Ammoniaklösung behandeltem und anschliessend neutral gewaschenem und bei 140° getrocknetem Kieselgel mit Pentan/Äther 1:1. Das Dienon **6** erschien als letzte Fraktion. Sobald das reine Dienon im Eluat auftrat, wurde es mit reinem Äther aus der Säule gewaschen. Man erhielt 700 mg kristallisiertes **6** und 600 mg Mischfraktionen, die nochmals chromatographiert wurden. Die Gesamtausbeute an kristallisiertem Dienon betrug 1,19 g (16%). Durch fünfmalige Wiederholung des beschriebenen Ansatzes erhielt man insgesamt 7,49 g (17%) kristallisiertes Dienon **6**.

Um das im Dienon **6** eventuell vorhandene *cis*-Isomere mit Sicherheit abzutrennen, wurde noch sechsmal aus Äther/Hexan umkristallisiert. Zur Reinheitskontrolle diente die Änderung des Quotienten *Q* aus den Intensitäten der Carbonylbande bei 1660 und der *trans*-(—CH=CH—)-Bande bei 964 im IR.-Spektrum von **6**¹³⁾. In allen Fällen wurden Lösungen von **6** in Methylen-

¹³⁾ Es wird dabei vorausgesetzt, dass die in der Seitenkette *cis*- und *trans*-konfigurierten Dienone **6** die gleiche Intensität der Carbonylbande im IR.-Spektrum aufweisen.

bromid ($c = 0,012$ mol/l) verwendet. Man erhielt, in der Reihenfolge der Umkristallisationen, für Q folgende Werte: 2,55 (Ausgangsmaterial), 2,39, 2,28, 2,32, 2,32, 2,28 (s. Fig. 1). Die Ausbeute an reinstem *trans*-Dienon **6** vom Smp. 132–137°¹⁴) betrug 4,7 g. Rf-Werte (Kieselgel): 0,21 (Methylenchlorid/Äther, 1:1), 0,28 (Chloroform/Aceton, 4:1), 0,15 (Chloroform/Äther, 3:2), 0,23 (Essigester/Cyclohexan, 2:1); an Alox: 0,09 (Chloroform/Äther, 3:1), 0,12 (Chloroform/Äther, 3:2), 0,17 (Chloroform/Äther, 2:1), 0,31 (Chloroform/Essigester, 1:1). IR. ($\text{CCl}_4(\text{CH}_2\text{Br}_2)$): 3620 (3597) ($-\text{OH}$), 1670 (1660) (>C=O , Dienon), 965 (964) (*trans* $-\text{CH}=\text{CH}-$); zwei weitere intensive Banden liegen bei 1056 (1050), und 891 (887). NMR. (100 MHz, CDCl_3): 7,00 (d , $J_{1,2} = 10$ Hz; H an C(1)), 6,29 ($d \times d$, $J_{2,1} = 10$ Hz, $J_{2,4} \approx 2$ Hz; H an C(2)), 6,13 (breites s ; H an C(4)), 5,41 ($d \times q$, etwas überlagert, $J_{3',2'} = 15$ Hz, $J_{3',4'} = 6$ Hz; H an C(3')), 4,88 ($d \times t$ mit Feinstr., etwas überlagert, $J_{2',3'} = 15$ Hz, $J_{2',1'} = 6,5$ Hz; H an C(2')), 3,80–3,45 (m ; H an C(17)), 2,65 (breites $d \times d$, $J_{gem} = 14$ Hz, $J_{1',2'} = 7$ Hz; eines der beiden H an C(1')), 1,52 (d mit Feinstr., $J_{4',3'} = 6$ Hz; 3H an C(4')), 2,50–0,80 (m ; restl. H des Streoidgerüsts + OH + 1 H an C(1')), 0,82 (s ; 3H an C(18)). UV. (Alkohol): $\lambda_{max} = 247\text{--}250$ nm ($\epsilon = 13600$). $[\alpha]_D^{24} = +16,7^\circ$ (Dioxan, $c = 0,97$). MS.: 326 (M^+ , 60), 311 (10), 272 (100), 256 (15), 213 (30).

1.5. (+)-*S*-2-Methylbuttersäure ((+)-**9**) [11]: (–)-2-Methyl-1-butanol (*Fluka*) wurde sorgfältig über eine Büchi-Drehbandkolonne fraktioniert und die bei 128°/721 Torr erhaltene Fraktion (18,2 g; $[\alpha]_D^{22} = -4,8^\circ$ (in Subst.)), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -5,90^\circ$ [24]; opt. Reinheit 81,3%) nach Literaturvorschrift [11] zur (+)-*S*-2-Methylbuttersäure ((+)-**9**) oxydiert. Man erhielt 15,7 g (75%) der Säure, die, um letzte Spuren von Wasser zu entfernen, mit Benzol 2 Std. in einer Wasserabscheidungsapparatur unter Rückfluss gekocht wurde. Die wasserfreie Säure siedete bei 72°/12 Torr. $[\alpha]_{589}^{22} = +17,0^\circ$ (in Subst.); $[\alpha]_{865}^{23} = +68,9^\circ$, $[\alpha]_{406}^{22} = +52,7^\circ$, $[\alpha]_{436}^{22} = +43,5^\circ$, $[\alpha]_{546}^{22} = +25,2^\circ$, $[\alpha]_{578}^{22} = +22,1^\circ$, $[\alpha]_{589}^{22} = +20,7^\circ$ (Wasser, $c = 2,22$). In 0,1N Salzsäure betrug $[\alpha]_{546}^{26} = +24,9^\circ$ und $[\alpha]_{589}^{27} = +20,5^\circ$ ($c = 2,4$). Die optisch reine (–)-*R*-2-Methylbuttersäure hat nach *Freudenberg & Lwowski* [11] $[\alpha]_D^{25} = -19,8^\circ$ (in Subst.). Demnach besass die erhaltene Säure eine optische Reinheit von 86%. Nach *Poethke* [25] beträgt der Drehwert reiner (–)-*R*-2-Methylbuttersäure in Wasser $[\alpha]_D^{20} = -24,0^\circ$ ($c = 0,9$). Danach betrug die optische Reinheit der Säure ebenfalls 86%. IR. (Film): 1709 ($-\text{COOH}$).

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$ (102,14) Ber. C 83,21 H 8,96% Gef. C 82,94 H 9,19%

Der nach Standardmethoden hergestellte *p*-Bromphenacyl-ester der optisch aktiven (+)-2-Methylbuttersäure ((+)-**9**) zeigte folgende $[\alpha]_D^{25}$ -Werte: 365: +65,8°, 405: +53,9°, 436: +41,9°, 546: +18,0°, 578: +15,0°, 589: +14,1° (Alkohol, $c = 0,33$). IR. (KBr): 1743 (Ester), 1700 (konj. Keton). NMR. (100 MHz): 7,67, 7,52 (d , d , *AB*-System, $J_{AB} = 8$ Hz; 4 arom. H), 5,13 (s ; CH_2 des Phenacylrestes), 2,45 (*sex*, $J_{2,3} \approx J_{2,\text{CH}_3} = 7$ Hz; H an C(2)), 2,00–1,20 (m ; 2H an C(3)), 1,19 (d , $J_{\text{CH}_3,2} = 7$ Hz; CH_3 an C(2)), 0,95 (t , $J_{4,3} = 7$ Hz; 3H an C(4)).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ (299,17) Ber. C 51,19 H 5,05 Br 26,71% Gef. C 52,49 H 5,27 Br 26,48%

2. Umlagerungen der Äther und Dienone

2.1. *Thermische Umlagerung von (trans-2'-Butenyl)-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-äther (14)* (vgl. [13]): 2,30 g (11,35 mmol) **14** wurden in 4,6 ml *N,N*-Diäthylanilin (DÄA) gelöst und im Bombenrohr unter Vakuum 12 Std. auf $200 \pm 0,5^\circ$ erhitzt. Man nahm den Inhalt in Pentan auf, entfernte das DÄA durch Ausschütteln mit 2N Schwefelsäure und extrahierte die Phenole mit *Claisen*-Lauge. Die *Claisen*-Lauge-Phasen wurden mit Pentan gewaschen, unter Eiskühlung mit 20proz. Salzsäure angesäuert und die Phenole in Äther aufgenommen. Destillation bei 100–120°/0,01 Torr lieferte 2,0 g (87%) eines Gemisches von 1- und 3-(1'-Methylallyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol (**15** bzw. **16**). Im DC. (Kieselgel, Benzol) zeigte **15** einen Rf-Wert von 0,50 und **16** einen solchen von 0,35. Die präparative Auftrennung an Kieselgel (Benzol) lieferte 790 mg DC.-reines **15**, 380 mg DC.-reines **16** und 680 mg eines 1:1-Gemisches von **15** und **16**. Die Ausbeute von **15** betrug also 61%, diejenige von **16** 39%.

1-(1'-Methylallyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol (**15**): IR.: 3509 (OH), 1629 (>C=C<), 1595 und 1481 (Aromat), 1015, 926 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 811 (in CS_2 ; 2 benachb. arom. H). NMR. (60 MHz): 6,61 und 6,32 (*AB*-System, $J_{AB} = 8$ Hz; H an C(3) und C(4)), 6,35–5,70 (m ; H an C(2')), 5,35–

¹⁴) **6** schmilzt unter Zersetzung (Umlagerung), so dass der Smp. nicht als Reinheitskriterium verwendet werden kann. Der angegebene Wert wurde durch rasches Aufheizen bestimmt.

4,90 (*m*; 2H an C(3')), 5,03 (*s*; OH, durch Trifluoressigsäure verschoben), 4,00–3,50 (*m*; H an C(1')), 2,80–2,40 (*m*; je 2H an C(5) und C(8)), 1,90–1,50 (*m*; je 2H an C(6) und C(7)), 1,32 (*d*, $J_{\text{CH}_3,1'} = 7$ Hz; CH_3 an C(1')).

3-(1'-Methylallyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol (**16**): IR.: 3623 (OH frei), 3534 (OH gebunden), 1631 (>C=C<), 1497 (Aromat), 997 und 915 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 864 und 945 (2 isol. aromat. H). NMR. (60 MHz): 6,58 und 6,18 (2 breite *s*; H an C(1) und C(4)), 6,10–5,60 (7-Linien *m*; H an C(2')), 5,13 (*s*; OH), 5,15–4,75 (*m*; 2H an C(3')), 3,57 (*qi* mit Feinstr., $J_{1',2'} \approx J_{1',2'} \approx 6,5$ Hz; H an C(1')), 2,75–2,30 (*m*; je 2H an C(5) und C(8)), 1,80–1,45 (*m*; je 2H an C(6) und C(7)), 1,27 (*d*, $J_{\text{CH}_3,1'} = 7$ Hz; CH_3 an C(1')).

2.1.1. 3-sec-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol (**22**) aus **16**: 376,5 mg (1,86 mmol) **16** wurden in 50 ml reinem Äthanol in Gegenwart von etwa 200 mg Raney-Nickel, das während 1 Std. vorhydriert worden war, bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 83%. **22** wurde durch Destillation bei 110–120°/0,01 Torr gereinigt. Das Destillat kristallisierte: Smp. 69–69,5°; Ausbeute 335 mg (88%). IR.: 3623 und 3448 (OH frei und geb.), 1623, 1580 und 1511 (Aromat), 845 (2 isol. aromat. H). NMR. (60 MHz): 6,58 und 6,17 (2 breite *s*; H an C(1) und C(4)), 4,32 (*s*; OH), 2,75 (Teil eines 6-Linien *m*; H an C(2')), 2,75–2,40 (*m*; je 2H an C(5) und C(8)), 2,00–1,30 *m*; je 2H an C(6), C(7) und C(3')), 1,15 (*d*, $J_{1',2'} = 6,8$ Hz; 3H an C(1')), 0,83 (*t*, $J_{4',3'} = 7$ Hz; 3H an C(4')).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ (204,31) Ber. C 82,30 H 9,87% Gef. C 82,57 H 9,98%

2.1.2. 1-sec-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol (**21**) aus **15**: 788 mg (3,90 mmol) **15** wurden, wie unter 2.1.1 beschrieben, in 50 ml reinem Alkohol in Gegenwart von etwa 400 mg Raney-Nickel hydriert. Nach 26 Min. betrug die Wasserstoffaufnahme 87%. Nach Destillation bei 110–120°/0,01 Torr erhielt man 729 mg (93%) **21** als leicht gelb gefärbtes Öl. IR.: 3597 (OH), 1587 und 1481 (Aromat), 795 (2 benachb. aromat. H). NMR. (60 MHz): 6,52 und 6,17 (*AB*-System, $J_{AB} = 8$ Hz; je 1H an C(3) und C(4)), 4,13 (*s*; OH), 2,87 (Teil eines 6-Linien *m*; H an C(2')), 2,80–2,55 (*m*; je 2H an C(5) und C(8)), 2,00–1,40 (*m*; je 2H an C(6), C(7) und C(3')), 1,24 (*d*, $J_{1',2'} = 7$ Hz; 3H an C(1')), 0,79 (*t*, $J_{4',3'} = 7$ Hz; 3H an C(4')).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ (204,31) Ber. C 82,30 H 9,87% Gef. C 81,82 H 9,67%

2.2. Thermische Umlagerung von (trans-2'-Butenyl)-(17 β -hydroxy-3-*östra*-1,3,5(10)trienyl)-äther (**12**): 1,2 g (3,68 mmol) **12** aus 2.1.1 wurden mit Äther in ein Bombenrohr gespült, der Äther abgedampft und durch 12 ml Decan (über Aluminiumoxid Akt. I filtriert) ersetzt. Man evakuierte zweimal und schmolz das Bombenrohr bei 0,01 Torr ab. Nach 15stdg. Erhitzen auf $200 \pm 0,5^\circ$ wurde der Inhalt mit wenig Äther auf eine kurze Kieselgel-Säule gegeben und das Decan durch Waschen mit Pentan entfernt. Man eluierte das Steroidphenol-Gemisch mit Aceton; Rohausbeute 1,2 g (100%). Zur Auftrennung von 2- und 4-(1'-Methylallyl)-3,17 β -dihydroxy-*östra*-1,3,5(10)-trien (**7** bzw. **8**) chromatographierte man an 150 g Aluminiumoxid (neutral, Akt. III) mit Äther/Benzol 1:1. Man erhielt zuerst ca. 400 mg **7**, dann ca. 700 mg Mischfraktion und ca. 400 mg **8** (alle Fraktionen lösungsmittelhaltig). Die Mischfraktion wurde nochmals an 90 g Aluminiumoxid chromatographiert. Das DC.-reine **7** wurde aus wenig Äther/Hexan umkristallisiert; farblose faserige Kristalle vom Smp. 113°, Ausbeute 462 mg (38%). **8** wurde ebenfalls aus Äther/Hexan umkristallisiert; harte, gelbliche Prismen, Smp. 199–200°, Ausbeute 389 mg (32%).

2-(1'-Methylallyl)-3,17 β -dihydroxy-*östra*-1,3,5(10)-trien (**7**): leicht löslich in Äther, Essigester, Chloroform, Methylchlorid, Tetrachlorkohlenstoff. Rf-Werte (Alox): 0,34 (Chloroform/Äther 2:1), 0,25 (Chloroform/Äther 3:2), 0,45 (Chloroform/Aceton 7:3), 0,42 (Chloroform/Essigester 1:1), 0,23 (Äther/Pentan 9:1), 0,34 (Äther/Aceton 500:1). IR. (CHCl_3): 3584, 3472, 3333 (OH frei und gebunden), 1631 (>C=C<), 1613, 1570, 1498 (Aromat), 1010 und 913 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 890 und 864 (2 isol. aromat. H); IR. (KBr): 3390 (OH), 1634 (>C=C<), 1613 und 1508 (Aromat), 1007 und 907 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 887 und 866 (2 isol. aromat. H). NMR. (60 MHz, CDCl_3): 6,93 und 6,42 (2 breite *s*; H an C(1) und C(4)), 5,30–5,70 (*m*; H an C(2')), 5,28 (*s*; OH), 5,20–4,90 (*m*; 2H an C(3')), 3,90–3,40 (*m*; je 1H an C(1') und C(17)), 2,90–2,50 (*m*; 2H an C(6)), 1,34 (*d*, $J_{\text{CH}_3,1'} = 7$ Hz; CH_3 an C(1')), 2,40–1,00 (*m*; übrige H des Steroidgerüsts und OH), 0,75 (*s*; 3H an C(18)). MS.: 326 (M^+ , 100), 311, 271, 267, 253, 239, 226, 213, 159, 145, 133.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (326,48) Ber. C 80,93 H 9,26% Gef. C 80,91 H 9,18%

4-(1'-Methylallyl)-3,17 β -dihydroxy-östra-1,3,5(10)-trien (**8**): Schwer löslich in Äther, Essigester, Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff; gut löslich in Methanol. Rf-Werte (Alox): 0,25 (Chloroform/Äther 2:1), 0,18 (Chloroform/Äther 3:2), 0,40 (Chloroform/Aceton 7:3), 0,36 (Chloroform/Essigester 1:1), 0,15 (Äther/Pentan 9:1), 0,24 (Äther/Aceton 500:1). IR. (CHCl₃): 3571 und 3472 (OH), 1626 (>C=C<), 1587 und 1475 (Aromat); IR. (KBr): 3521 und 3247 (OH), 1631 (>C=C<), 1585 und 1493 (Aromat), 997 und 912 (—CH=CH_2), 826, 820, 801 (2 benachb. arom. H). NMR. (60 MHz, CDCl₃): 7,01 und 6,56 (AB-System, $J_{AB} = 8,5$ Hz; je 1 H an C(1) und C(2)), 6,45–5,95 (m; H an C(2')), 5,55–5,00 (m; 2H an C(3') und OH), 4,00–3,40 (m; je 1 H an C(1') und C(17)), 3,00–2,50 (m; 2H an C(6)), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz; CH₃ an C(1')), 2,50–1,00 (m; übrige H des Stereoidgerüsts und OH), 0,77 (s; 3H an C(18)). MS.: 326 (M^+ , 100), 311, 299, 267, 253, 239, 226, 213, 159, 145, 133.

C₂₂H₃₀O₂ (326, 48) Ber. C 80,93 H 9,26% Gef. C 81,22 H 8,93%

2.2.1. 2-sec-Butyl-3,17 β -dihydroxy-östra-1,3,5(10)-trien (**17**): 381,6 mg (1,17 mmol) **7** wurden in 50 ml reinem Äthanol in Gegenwart von 300 mg Raney-Nickel, wie unter 2.1.1 beschrieben, hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 6 Min. beendet und betrug 85%. Man erhielt nach Umkristallisation aus Hexan + wenig Äther 350 mg (92%) **17** in feinen, farblosen Nadeln vom Smp. 95–96°. Die Rf-Werte von **17** waren dieselben wie die von **7** (vgl. 2.2.). IR. (CHCl₃): 3584 und 3330 (OH; frei und gebunden), 1613, 1580 und 1499 (Aromat), 891 und 861 (2 isol. arom. H). MS.: 328 (M^+ , 100), 313, 300 (30), 299 (100), 271, 253, 228, 215.

C₂₂H₃₂O₂ (328,48) Ber. C 80,44 H 9,83% Gef. C 80,44 H 10,06%

2.2.2. 4-sec-Butyl-3,17 β -dihydroxy-östra-1,3,5(10)-trien (**18**). Man hydrierte 359,6 mg (1,10 mmol) **8** in Gegenwart von 300 mg Raney-Nickel wie unter 2.2.1 beschrieben. Die Wasserstoffaufnahme war nach 5 Min. beendet und betrug 97%. Umkristallisation aus Äther + wenig Hexan lieferte 326 mg (91%) **18** vom Smp. 195°. Die Rf-Werte vom **18** waren dieselben wie die von **8** (vgl. 2.2.). IR. (CHCl₃): 3610 und 3330 (OH; frei und gebunden), 1587 und 1486 (Aromat); in KBr: 822 und 797 (2 benachb. arom. H). MS.: 328 (M^+ , 100), 299 (70), 271, 253, 228, 215.

C₂₂H₃₂O₂ (328,48) Ber. C 80,44 H 9,83% Gef. C 80,37 H 9,85%

2.3. Thermische Umlagerung von 10-(trans-2'-Butenyl)-2-oxo- $\Delta^{1(9),3(4)}$ -hexahydronaphthalin (**13**): 20 mg des Dienons **13** wurden in 1 ml trockenem Chlorbenzol gelöst und während 14 Std. auf 120° erhitzt. Laut GC. entstanden 54% 1- und 46% 3-(1'-Methylallyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol (**15** bzw. **16**). Die Identifikation von **15** und **16** erfolgte durch GC.-Vergleich mit den authentischen Verbindungen aus 2.1.

Die Umlagerung von **13** in einer Mischung von Chlorbenzol und DÄA (3:1; 20 mg **13** in 1,3 ml) bei 171° während 40 Min. ergab 45,5% **15** und 50% **16** neben 3,5% (2'-Butenyl)-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-äther (**14**) und 1% 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthol.

In Tab. 3 ist die Produktzusammensetzung der Umlagerung von **13** im Injektorblock des Gas-Chromatographen bei verschiedenen Temperaturen angegeben.

Tabelle 3. Thermische Umlagerung des Dienons **13** im Gas-Chromatographen bei verschiedenen Injektorblock-Temperaturen

Temp. (°C)	Äther 14 (%)	(1- bzw. 3-(1'-Methylallyl)- 15 16)	Spaltungs- phenol (%)	Neben- pro- dukte (%)
195	18,5	26,0	4,5	1,0
210	19,0	24,5	5,0	2,9
240	33,5	17,5	9,0	1,5
265	38,5	16,0	10,5	4,5
295	36,0	16,0	14,5	5,0
320	29,5	14,0	19,5	6,0

2.4. Bortrichlorid- und Bortrifluorid-induzierte Umlagerung von 10-(trans-2'-Butenyl)-2-oxo- $\Delta^{1(9),3(4)}$ -hexahydronaphthalin (**13**). – 2.4.1. 20 mg des Dienons **13** wurden in 1 ml Chlorbenzol gelöst und bei Raumtemp. mit 8 mg Bortrichlorid, gelöst in 0,1 ml Chlorbenzol, versetzt. Nach

30 Min. versetzte man mit etwas Wasser und schüttelte mehrmals mit Kochsalzlösung aus. Man trocknete über Natriumsulfat und analysierte gas-chromatographisch. Es hatten sich 29% **15**, 51% **16** und 20% *5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthol* gebildet. – Führte man die gleiche Reaktion bei -60° durch, so erhielt man 39% **15**, 55% **16** und 6% *5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthol*.

2.4.2. 20,2 mg **13** wurden in 1 ml trockenem Äther gelöst und bei Raumtemp. mit $\frac{2}{3}$ Mol-Äqu. *Bortrifluorid* (0,21 ml einer 5proz. Lösung in Äther) versetzt. Nach 20 Min. war im DC. kein **13** mehr nachweisbar. Nach Ausschütteln mit Wasser ergab die GC.-Analyse 53,0% **15** und 46,5% **16**. Der Anteil an Spaltungsphenol betrug 0,5%. Alle Produkt-Identifikationen erfolgten durch Vergleich mit authentischem Material auf gas-chromatographischem Weg.

2.5. *Thermische Umlagerung von 10 β -(trans-2'-Butenyl)-17 β -hydroxy-östra-1,4-dien-3-on (6)*: 2,001 g **6** wurden in 40 ml frisch dest. DÄA gelöst und unter reinem Stickstoff während 2,5 Std. auf 120° erhitzt¹⁵⁾. Nach dieser Zeit war im DC. (Alox) kein Dienon mehr nachweisbar, und es waren nur die beiden Steroidphenole **7** und **8** zu erkennen. Man nahm den Ansatz in Äther auf und entfernte das DÄA durch Ausschütteln mit 2N Schwefelsäure. Man wusch neutral und trocknete über Natriumsulfat. Das Steroidphenol-Gemisch (**7** und **8**) wurde durch 3malige sorgfältigste Chromatographie an Aluminiumoxid (neutral; Akt. III) mit Benzol/Äther 7:3 aufgetrennt. Dabei chromatographierte man das erste Mal an 300 g, das zweite Mal die Mischfraktionen aus der ersten Chromatographie (845 mg) an 130 g, und schliesslich die Mischfraktionen aus der zweiten Chromatographie (250 mg) an 38 g Aluminiumoxid. Man erhielt 1,000 g **7**, 1,017 g **8** und 0,012 g Mischfraktion, die zur Hauptsache aus **8** bestand¹⁶⁾. Insgesamt betrug die Ausbeute an **7** ca. 52% und die an **8** ca. 48%. Für die gas-chromatographische Reinheitsprüfung wurden **7** und **8** in die entsprechenden Bis-trimethylsilyläther übergeführt: Je ca. 20 mg **7** und **8** wurden mit 0,5 ml N,N-Bis-trimethylsilyl-acetamid und 2 Tropfen Trimethyl-chlorsilan 2 Std. bei Raumtemp. stehengelassen [15] und anschliessend gas-chromatographisch untersucht. Laut GC.-Analyse enthielt **7** $\leq 0,5\%$ **8**, während im Steroidphenol **8** der Gehalt an **7** 3% betrug. **7** und **8** wurden durch katalytische Hydrierung, wie unter 2.2.1 beschrieben, in 2- bzw. 4-sec-Butyl-3,17 β -dihydroxy-östra-1,3,5(10)-trien (**17** bzw. **18**) übergeführt.¹⁷⁾

2.5.1. *Thermische Umlagerung von 10 β -(trans-2'-Butenyl)-17 β -hydroxy-östra-1,4-dien-3-on (6) in Decan*: 975 mg **6** wurden mit 10 ml Decan unter Hochvakuum in ein Bombenrohr eingeschmolzen und 130 Min. bei 120° gehalten¹⁵⁾. Anschliessend wurde der Ansatz in einen Kolben übergeführt und das Decan im Vakuum bei 50° abgezogen. Ausser den Phenolen **7** und **8** konnten im DC. (Alox; Methylenchlorid/Äther, 3:2) keine weiteren Produkte im Umlagerungsgemisch nachgewiesen werden. Die Auftrennung von 2- und 4-(2'-Methylallyl)-3,17 β -dihydroxy-östra-1,3,5(10)-trien (**7** bzw. **8**) erfolgte wie unter 2.5 beschrieben. Man erhielt nach Trocknung im Hochvakuum 590 mg (60,5%) **7**, 372 mg (38,2%) **8** sowie 40 mg Mischfraktion (ca. 1:1). **7** bzw. **8** zeigten, auch bei starker Überladung, im DC. keine Beimengung des anderen Isomeren. Anschliessend wurden **7** und **8**, wie unter 2.2.1. beschrieben, katalytisch hydriert¹⁷⁾.

2.6. *Durch Bortrifluorid-äthylätherat bewirkte Umlagerung von 10 β -(trans-2'-Butenyl)-17 β -hydroxy-östra-1,4-dien-3-on (6)*: Zu einer Lösung von 2,4 g (7,3 mmol) **6** in 150 ml trockenem Äther wurde während 15 Min. eine Lösung von 0,71 g Bortrifluorid-äthylätherat in 10 ml Äther (5 mmol) bei 0° , unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre, getropft. Nach weiteren 30 Min. Rühren bei 0° wurde mit viel Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und 3mal mit Wasser gewaschen. Anschliessend wurde über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und der Äther abgedampft¹⁸⁾. Der Rückstand (1,76 g) wurde an 200 g Aluminiumoxid (neutral, *Woelm*, Akt. II, Benzol/Äther, 7:3) chromatographiert. Man verfuhr dabei wie unter 2.5 beschrieben. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhielt man 700 mg (29,2%) **7**, 450 mg (18,8%) **8**, sowie 160 mg Mischfraktionen. Laut GC.-Analyse (vgl. 2.5) enthielt das Steroidphenol **7** $\leq 0,5\%$ des anderen Isomeren (**8**), während im Phenol **8** der Gehalt an **7** 11% betrug. Durch katalytische Hydrierung (*Raney-*

¹⁵⁾ Vgl. dazu 4.1.

¹⁶⁾ Die Gesamtmenge der Steroidphenole **7** und **8** übersteigt die Menge des eingesetzten Dienons **6**, da die Phenole noch etwas Lösungsmittel enthielten.

¹⁷⁾ Vgl. dazu 4.2.

¹⁸⁾ Neben den beiden Umlagerungsprodukten **7** und **8** waren im DC. ausser geringen Mengen Spaltungsphenol keine anderen Verbindungen erkennbar.

Tabelle 4. Abbauresultate der Phenole aus den Ansätzen 2.1, 2.2, 2.5, 2.5.1 und 2.6

Eingesetztes Phenol	Ausbeute an 9 mg	Gas-chromatographische Reinheit von 9 (%)	Drehung von 9 ^{a)}		Korrigierte Drehwerte (bezügl. GC.-Reinheit von 9) [α] _D	Korrigierte Drehwerte (bezügl. Reinheit von 9) [α] ₃₆₅	Korrigierte Drehwerte (bezügl. Reinheit von 9) [α] _D	Korrigierte Drehwerte (bezügl. Reinheit von 9) [α] ₃₆₅	Optische Reinheit von 9 (%) aus den korrigierten Drehwerten ^{b)} aus [α] _D	aus [α] ₃₆₅
			[α] _D	[α] ₃₆₅						
21 aus 2.1	28,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22 aus 2.1	28,5	21,4	-	-	-	-	-	-	-	-
17 aus 2.2	40,2	40,8	0°	0°	0°	0°	0°	0°	0°	0°
18 aus 2.2	18,6	19,0	-	-	0°	0°	0°	0°	0°	0°
17 aus 2.5	29,1	26,7	95	+20,1°	+65,4° (c = 2,29)	+21,2°	+68,8°	+21,2°	+68,8°	88,3
	28,5	26,5	95	+20,8°	+67,0° (c = 2,21)	+21,9°	+70,5°	+21,9°	+70,5°	91,2
18 aus 2.5	19,0	15,3	95	-19,1°	-62,8° (c = 0,70)	-20,1°	-66,1°	-23,3°	-70,3°	97,1
	19,0	15,3	95	-17,8°	-59,0° (c = 0,44)	-18,7°	-62,1°	-19,9°	-66,1°	82,9
17 aus 2.5.1	44,2	24,3	89 ^{c)}	+13,6°	(c = 2,41)	+14,9°	-	-	-	62 ^{d)}
18 aus 2.5.1	20,9	18,6	92 ^{c)}	-12,0°	(c = 1,15)	-12,0°	-	-	-	50 ^{d)}
17 aus 2.6	48,0	41,7	91	+19,8°	+63,3° (c = 0,65)	+21,8°	+69,6°	+21,8°	+69,6°	90,8
18 aus 2.6	22,8	19,8	92	-16,8°	-55,6° (c = 0,51)	-18,5°	-61,1°	-23,7°	-78,3°	98,8

a) Messungen in Wasser bei 20°; Mittel aus 10 Messungen.

b) Bezogen auf die Literaturwerte für optisch reine (-)-R-2-Methylbuttersäure [11] (vgl. auch [25]).

c) Nach Veresterung mit Diazomethan.

d) Diese Werte wurden den unter [4a] erwähnten Resultaten zugrundegelegt.

Nickel, Alkohol; vgl. 2.2.1) erhielt man aus **7** 2-sec-Butyl-3,17 β -dihydroxy-östra-1,3,5(10)-trien (**17**) und aus **8** das entsprechende *Isomere* **18**¹⁷⁾.

3. Oxydativer Abbau der hydrierten Umlagerungsprodukte **21** und **22** sowie **17** und **18** aus den Ansätzen 2.2, 2.5, 2.5.1 und 2.6:

Für den Abbau aller oben genannten Verbindungen wurde nach der im folgenden beschriebenen Arbeitsvorschrift verfahren; die Resultate sind in Tab. 4 zusammengestellt. 200–400 mg des Phenols wurden in 20–30 ml Methylenchlorid Methanol-Gemisch 1:1 (*v/v*) gelöst und die Lösung in einen 100-ml-Ozonisierkolben übergeführt. Während 1/2 Std. wurde reiner Sauerstoff, anschliessend ein Sauerstoff-Ozon-Gemisch (ca. 27 mg Ozon pro l Gemisch) mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 1 l Gas pro Min. durchgeleitet. Die Temperatur wurde während der Ozonolyse auf –70 bis –75° (2-Propanol/Trockeneis) gehalten. Nach 20–30 Min. waren jeweils 300% der theoretisch berechneten Ozonmenge (3 Mol Ozon pro Mol Phenol) zugeführt. Anschliessend wurde nochmals während 15 Min. reiner Sauerstoff durchgeleitet, das Lösungsmittel vorsichtig im Rotationsverdampfer abgezogen (Badtemp. 20°) und der Rückstand mit 10 ml 15proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Nach Zugabe von einigen Tropfen 10proz. Natronlauge wurde unter Rückfluss gekocht, wobei das Ozonolysat unter Sauerstoffentwicklung in Lösung ging. Nach 1 Std. Reaktionsdauer wurde mit 10proz. Natronlauge alkalisch gemacht und das überschüssige Wasserstoffperoxid mit einer 2proz. Kaliumpermanganatlösung zersetzt. Nach Abfiltrieren des Brausteins wurde das Filtrat eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, quantitativ in eine Wasserdampfdestillationsapparatur übergeführt und mit 20proz. Phosphorsäure angesäuert. Bei 160° Ölbadtemp. wurde in einem Stickstoffstrom destilliert, wobei das Destillat in 0,1N Natronlauge aufgefangen wurde. Das verdampfende Wasser im Destillierkolben wurde kontinuierlich ersetzt. Nachdem das Destillat keine Säure mehr enthielt, wurde noch ca. 15 Min. weiter destilliert (Destillationsdauer 1–2 Std., Gesamtmenge 300–400 ml Destillat). Die alkalische Lösung wurde stark eingengt und mit wenig Wasser in einen 25-ml-Extraktor transferiert. Nach Sättigen mit Kaliumchlorid und Ansäuern mit 5 ml 20proz. Phosphorsäure wurde die Lösung 16 Std. mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, über eine *Vigreux*-Kolonnen eingengt und der Rückstand im Kugelrohr bei 70–80°/12 Torr destilliert. Die so erhaltene 2-Methylbuttersäure enthielt in der Regel noch geringe Mengen von Essigsäure (DC. Kieselgel, Methylacetat/2,5proz. Ammoniak, 95:5) und anderen Verunreinigungen, deren Anteil quantitativ gas-chromatographisch bestimmt wurde (vgl. Tab. 4).

4. Kontrollversuche

4.1. *Prüfung der thermischen Stabilität von (trans-2'-Butenyl)-(17 β -hydroxy-3-östra-1,3,5(10)-trienyl)-äther (12)*: 17,6 mg **12** wurden mit 0,2 ml Decan unter Vakuum in ein Bombenrohr eingeschmolzen und während 130 Min. auf 120° erhitzt (Umlagerungsbedingungen des Dienons **6**). Nach dieser Zeit konnten keine Umlagerungsprodukte festgestellt werden (DC.-Befund); die Verbindung **12** blieb unverändert.

4.2. *Katalytische Deuterierung von 2-(2'-Methylallyl)-3,17 β -dihydroxy-östra-1,3,5(10)-trien (7)*: 16 mg **7** (aus Ansatz 2.2) wurden in 2,5 ml Deuterioäthanol (–OD) mit 85 mg deuteriertem Raney-Nickel¹⁹⁾ mit Deuterium-Gas katalytisch deuteriert. Aufnahme 0,83 mol Deuterium. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde vom Produkt ein MS. aufgenommen: 332 (22), 331 (24), 330 (20), 300 (35), 299 (100).

4.3. *Racemisierungstest mit (+)-2-Methylbuttersäure ((+)-9)*: Die nach 1.5 hergestellte optisch aktive Säure (+)-**9** wurde den gleichen Reaktionsbedingungen unterworfen, unter denen die Roh-Ozonolysate der Steroidphenole (vgl. Abschnitt 3) aufgearbeitet wurden (Kochen mit Wasserstoffperoxid, Kaliumpermanganat, Eindampfen, Wasserdampfdestillation, usw.). Die zurück-isolierte (41%) 2-Methylbuttersäure ((+)-**9**) zeigte keinen messbaren Verlust an optischer Aktivität.

¹⁹⁾ Der für die Hydrierungen der Steroidphenole verwendete Katalysator wurde 4mal in Deuteriumoxid und 2mal in Deuterioäthanol aufgeschlämmt und dekantiert und unter Deuterioäthanol aufbewahrt.

4.4. *4-Bromphenacylester der (+)- und der (-)-2-Methylbuttersäure aus Versuch 2.5.*: Die für die polarimetrischen Messungen verwendeten wässrigen Lösungen der Säuren (vgl. Abschnitt 3) wurden direkt für die in der üblichen Weise vorgenommene Herstellung der entsprechenden 4-Bromphenacylester eingesetzt. Die Rohprodukte wurden durch präp. DC. (Kieselgel; Benzol) gereinigt.

4-Bromphenacylester von (+)-9: Smp. 52° (Reinheit 98%, GC.); $[\alpha]_D^{20} = +14,1^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} = +65,8^\circ$. (Alkohol, $c = 0,33$). Unter Berücksichtigung des Drehwertes für den 4-Bromphenacylester der unabhängig synthetisierten Säure (+)-9 ergibt sich eine optische Reinheit von 86%.

4-Bromphenacylester von (-)-9: Smp. 52° (Reinheit 97%, GC.); $[\alpha]_D^{20} = -14,2^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} = -63,7^\circ$ (Alkohol, $c = 0,37$). Unter Berücksichtigung des Drehwertes für den 4-Bromphenacylester der unabhängig synthetisierten Säure (+)-9 ergibt sich eine optische Reinheit von 87%.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. Miller in B. S. Thyagarajan's «Mechanisms of Molecular Migrations», Interscience Publishers, New York 1968, Vol. 1, p. 247.
- [2] a) R. Barner, J. Borgulya, R. Madeja, P. Fahrni, H.-J. Hansen & H. Schmid, *Helv.* 56, 14 (1973); b) U. Widmer, J. Zsindely, H.-J. Hansen & H. Schmid, *Helv.* 56, 75 (1973).
- [3] Gy. Fráter, A. Habich, H.-J. Hansen & H. Schmid, *Helv.* 52, 335 (1969).
- [4] a) H.-J. Hansen & H. Schmid, *Chemistry in Britain* 5, 111 (1969); b) *idem*, *Chimia* 24, 89 (1970); c) H. Schmid, J. Zsindely & H.-J. Hansen, XXIIrd. International Congress of Pure and Applied Chemistry, Boston, USA, 1971, Vol. 1, p. 251; d) T. Winkler, A. Wunderli & H.-J. Hansen, *Helv.*, in Vorbereitung.
- [5] a) W. von E. Doering & W. R. Roth, *Tetrahedron* 18, 67 (1962); *idem*, *Angew. Chem.* 75, 27 (1963); b) R. K. Hill & N. W. Gilman, *Chem. Commun.* 1967, 619; c) R. P. Lutz, S. Bernal, R. J. Boggio, R. O. Harris & M. W. McNicholas, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 3985 (1971); d) W. R. Roth, *Chem. Weekblad* 63, 9 (1967).
- [6] a) J. A. Berson & P. B. Dervan, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 7597 (1972); b) J. A. Berson, P. B. Dervan & J. A. Jenkins, *ibid.* 94, 7598 (1972); c) M. J. S. Dewar, *Tetrahedron* 22, Suppl. 8, I, 75 (1966); d) K. Fukui & H. Fujimoto, *Tetrahedron Letters* 1966, 251; e) R. B. Woodward & R. Hoffmann, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 4389 (1965); f) M. Simonetta & G. Favini, *Tetrahedron Letters* 1966, 4837; g) M. Simonetta, G. Favini, C. Mariani & P. Gramaccioni, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 1280 (1968).
- [7] R. Merényi, J. F. M. Oth & G. Schröder, *Chem. Ber.* 97, 3150 (1964); G. Schröder, J. F. M. Oth & R. Merényi, *Angew. Chem.* 77, 774 (1965); W. von E. Doering, B. M. Ferrier, E. T. Fossel, J. H. Hartenstein, M. Jones, Jr., G. Klumpp, R. M. Rubin & M. Saunders, *Tetrahedron* 23, 3943 (1967).
- [8] R. B. Woodward & Th. Katz, *Tetrahedron* 5, 70 (1959); I. R. Bellobono, P. Beltrame, M. G. Cattania & M. Simonetta, *Tetrahedron* 26, 4407 (1970); V. A. Mironov, T. M. Fadeeva & A. A. Akhrem, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* 1968, 436 (cf. *Chem. Abstr.* 69, 66669 (1968)).
- [9] H.-J. Hansen, Dissertation, Universität Zürich 1968; P. Vittorelli, T. Winkler, H.-J. Hansen & H. Schmid, *Helv.* 51, 1457 (1968).
- [10] R. Barner, A. Boller, J. Borgulya, E. G. Herzog, W. von Philipsborn, C. von Planta, A. Fürst & H. Schmid, *Helv.* 38, 94 (1965).
- [11] K. Freudenberg & W. Lwowski, *Liebigs Ann. Chem.* 594, 76 (1955); M. Winitz, S. M. Birnbaum & J. P. Greenstein, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 3106 (1955).
- [12] A. Fürst, A. Boller & E. G. Herzog, Vortrag A9-36, IUPAC-Kongress, Juli 1963, London.
- [13] D. McHale, S. Marzinkiewicz & J. Green, *J. chem. Soc. (C)* 1966, 1427.
- [14] J. Borgulya, H.-J. Hansen, R. Barner & H. Schmid, *Helv.* 46, 2444 (1963).
- [15] J. F. Klebe, H. Finkbeiner & D. M. White, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 3390 (1966).
- [16] K. Grob & G. Grob, *J. chromatogr. Sci.* 7, 584 (1969); J. A. Völlmin, *Chromatographia* 3, 233 (1970); *idem*, *Clin. chim. Acta* 34, 207 (1971).
- [17] K. Grob, *Helv.* 48, 1362 (1965).
- [18] *Organic Syntheses* 21, 15 (1941).
- [19] D. J. Cram, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 5518 (1952).

- [20] *W. A. Bonner & J. B. McKay*, J. Amer. chem. Soc. 82, 5350 (1960).
 [21] *H. L. Goering & W. I. Kimoto*, J. Amer. chem. Soc. 87, 1748 (1965).
 [22] *E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal & G. A. Morrison*, «Conformational Analysis», Interscience Publ., New York 1965, p. 9.
 [23] *L. F. Hatch & S. S. Nesbitt*, J. Amer. chem. Soc. 72, 727 (1950).
 [24] *P. A. Levene & L. A. Mikeska*, J. biol. Chemistry 84, 571 (1929).
 [25] *W. Poethke*, Arch. Pharm. 275, 571 (1937).

96. Modellberechnung der EMK und der Ionenselektivität von Membranelektroden-Messketten

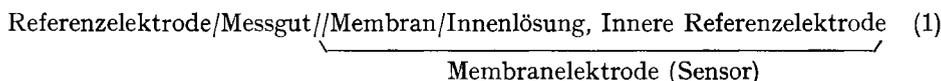
von **H.-R. Wuhrmann, W. E. Morf** und **W. Simon**

Laboratorium für Organische Chemie, Eidg. Technische Hochschule, Zürich, Schweiz

(5. VI. 72)

Summary. Based upon a set of clearly specified assumptions, a universal integral equation is derived which describes the steady-state EMF of an electrochemical cell containing any type of ion-selective membrane electrode. The various modes of delineating the phenomenon *ion-selectivity* by an explicit function are shown. For all types of analytically important ion-sensitive electrodes, the selectivity between monovalent cations and anions, respectively, can be neatly and comprehensively rationalized. These theoretically derivable expressions are compiled.

1. Einleitung. – Im letzten Jahrzehnt haben ionenselektive Glas-, Festkörper- und Flüssigmembranelektroden auf breiter Basis Eingang in die Praxis gefunden [1–5]. Zur selektiven Erfassung der Aktivität von Ionen in einer Messlösung wird im allgemeinen die EMK einer nach dem Schema (1) aufgebauten Messkette (Fig. 1) bestimmt:



Die Auswertung der Messungen erfolgt üblicherweise mit Hilfe der semiempirischen Beziehung (2) [6]:

$$\text{EMK} = E_0 + E = E_0 + \frac{RT}{z_i F} \ln \frac{a_i' + \sum_{j \neq i} K_{ij}^{\text{Pot}} (a_j')^{z_i/z_j}}{a_i'' + \sum_{j \neq i} K_{ij}^{\text{Pot}} (a_j'')^{z_i/z_j}} \quad (2)$$

Es bedeuten:

- E_0 temperaturabhängige Referenzpotentialdifferenz
E Potentialdifferenz zwischen Innenlösung und Messgut (Membranpotentialdifferenz)
 RT/F *Nernst'scher* Faktor
 a_i', a_i'' Aktivität des zu messenden Ions I im Messgut bzw. in der Innenlösung
 z_i Ladung des Ions I
 a_j', a_j'' Aktivität eines Störions J im Messgut bzw. in der Innenlösung
 z_j Ladung des Störions J
 K_{ij}^{Pot} Selektivität (Selektivitätskonstante) der Membran