

38. Steroide und Sexualhormone

249. Mitteilung [1]

Zur Umwandlung von Dehydroabietinsäure in 14 α -Methylsteroiden I
Die Partialsynthese von 5-Methoxy-17-oxo-14 α -methyl-
 $\Delta^{5,7,9}$ -des-A-östratrien

von **Toni Wirthlin, Hansuli Wehrli** und **Oskar Jeger**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(8. I. 74)

Summary. A 18-step transformation of dehydroabietic acid (**1**) into ketone **40**, convenient starting material for the preparation of 14 α -methylsteroids, is described.

Seit über 20 Jahren berichteten verschiedene Arbeitsgruppen über Versuche zur Umwandlung von Dehydroabietinsäure (**1**) [2]¹⁾ in tetracyclische Verbindungen vom Steroidtypus (vgl. u. a. [6–14]). Aus den diesbezüglichen Arbeiten resultierte eine Anzahl von Reaktionssequenzen zur Lösung einzelner Teilprobleme. Bisher ist jedoch nicht bekannt geworden, dass ein Verfahren zur Umwandlung der leicht zugänglichen Dehydroabietinsäure (**1**) in Stereoidverbindungen zum erfolgreichen Abschluss gebracht werden konnte. In rationeller Ausnützung bekannter Ergebnisse [3–14] beschreiben wir in der vorliegenden Mitteilung eine Überführung von Dehydroabietinsäure (**1**) in 5-Methoxy-17-oxo-14 α -methyl- $\Delta^{5,7,9}$ -des-A-östratrien (**40**)²⁾. Dieses sollte sich nach einem von *Velluz et al.* [15] im Verlaufe von totalsynthetischen Versuchen in der 14-Desmethylreihe entwickelten Verfahren unter Anellierung des fehlenden A-Ringes zu 14 α -Methylsteroiden³⁾ umsetzen lassen⁴⁾⁵⁾. Synthetisch sind derartige Verbindungen bisher lediglich mittels eines aufwendigen Abbaues der Seitenkette und Modifikationen des A-Ringes aus Lanosterin bereitet worden [18–23]. Eine partialsynthetische Darstellung aus einem 14-Desmethylsteroid, d. h. eine Einführung der zusätzlichen 14-Methylgruppe in das Steroidgerüst,

1) Für Versuche, aus denen eine Umwandlung der strukturell mit **1** verwandten Podocarpsäure in 4 α -Methyl-4 β -carboxy-18-nor-5 α -steroiden resultierten, vgl. [3–5].

2) Die Verbindungen dieser Arbeit mit 1,2-Cyclopentanonaphthalingerüst werden als des-A-Steroide bezeichnet und entsprechend nummeriert. Dagegen gelten Verbindungen mit dem ursprünglichen Abietinsäuregerüst als Phenanthrenderivate und werden entsprechend nummeriert (vgl. Formel **2a**, *Schema 1*). Die Ringbezeichnungen A–D entsprechen denjenigen der Steroide.

3) Bei den wenigen bekannten, natürlichen 14 α -Methylsteroiden (vgl. z. B. [16]) dürfte es sich um Produkte eines anormal ablaufenden biologischen Lanosterinabbaues handeln [17].

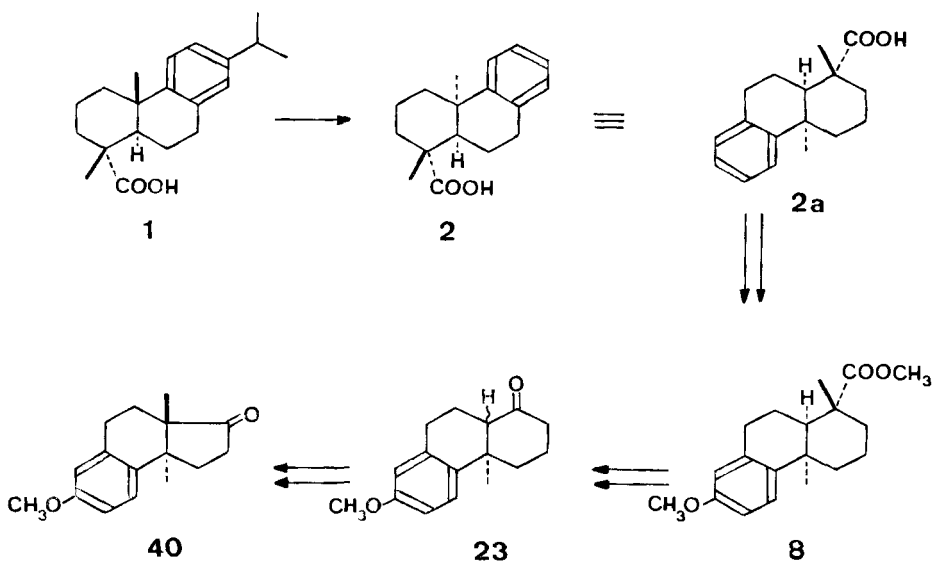
4) Über die Umwandlung von **40** in 3-Oxo-17 β -hydroxy-14 α -methyl- Δ^4 -östren soll später berichtet werden.

5) Vgl. dazu auch die im Anschluss an die vorliegende Arbeit beschriebene Umwandlung der an C(13) zu **40** epimeren Verbindung **41** in 3-Oxo-17 β -acetoxy-14 α -methyl- Δ^4 -8 α ,9 β ,10 α ,13 α -östren, dessen Struktur und räumlicher Aufbau durch Röntgenanalyse sichergestellt worden ist [25a–b].

wäre z.B. nach dem von *Woodward et al.* [24] im Rahmen einer Lanosterinsynthese beschriebenen Verfahren denkbar.

Den eigentlichen Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit bildeten die von *Ohta & Ohmori* [26] sowie von *Wenkert et al.* [27] [28] veröffentlichten Ergebnisse von AlCl_3 -katalysierten Versuchen zur Desisopropylierung der Dehydroabietinsäure (**1**) und ihrer Derivate zu Desisopropylverbindungen vom Typus **2** (*Schema 1*). Da die bezüglich **2** in gegen 50% Ausbeute ablaufende Reaktion unter Konfigurationsumkehrung an der angulären Methylgruppe von **1** erfolgt⁶⁾, muss es sich bei **2**, gemäss den Autoren [26–28], um das Produkt einer zweifachen *Friedel-Crafts*-Spaltung und einer anschliessenden *Friedel-Crafts*-Kondensation handeln. Dabei wird die Isopropylgruppe durch Wasserstoff ersetzt, der B-Ring des Abietinsäure-Gerüsts intermediär geöffnet und unter Inversion der angulären Methylgruppe wiederum geschlossen. Das von uns bei der Umwandlung der Verbindung **2** in **40**²⁾ zu verfolgende Arbeitskonzept ergab sich nach Drehung der Formel von **2** um 180° in der Zeichenebene (vgl. **2a**) praktisch von selbst: Der aromatische A-Ring der Diterpensäure, der dem B-Ring²⁾ von **40** entspricht, musste, im Hinblick auf die bereits jetzt geplante spätere Anellierung des Steroid-A-Ringes⁴⁾, an C(7)²⁾ in geeigneter Weise, z. B. mit einer

Schema 1

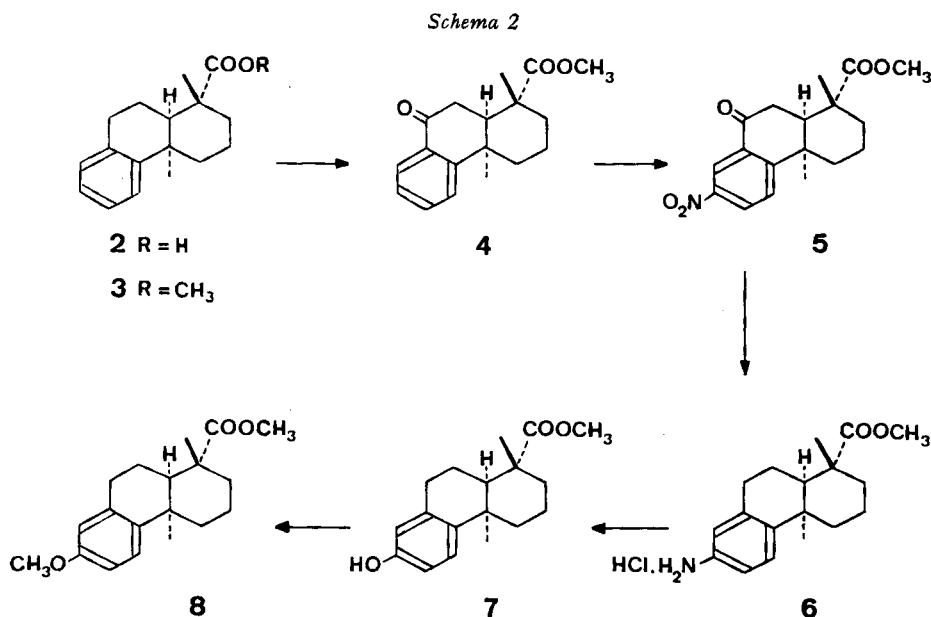


Methoxygruppe funktionalisiert werden (\rightleftharpoons **8**). In der zweiten Phase der Synthese hatte anschliessend der Abbau der geminalen 1-Methyl-1-carbonsäuregruppierung²⁾ zum 1-Keton²⁾ (vgl. **23**; *Schema 1*) zu erfolgen. Schliesslich musste noch der sechs-

⁶⁾ Das zu erwartende Produkt der Desisopropylierungsreaktion, die eigentliche Desisopropyldehydro-abietinsäure mit unveränderter Konfiguration der angulären Methylgruppe, wurde dagegen nur in ca. 6% Ausbeute gefasst.

gliedrige nachmalige D-Ring²⁾ unter zusätzlicher Einführung der β -ständigen 18-Methylgruppe²⁾ um ein Kohlenstoffatom verengt werden (**23** \rightleftharpoons **40**). Zur Lösung dieser Aufgaben konnten wir, wie bereits angedeutet, zum grössten Teil auf bekannte Terpenabbausequenzen bzw. auf Reaktionsfolgen der Steroidtotalsynthese zurückgreifen, die nun anschliessend im Detail besprochen werden.

Das erste Teilprojekt (vgl. **2** \rightarrow **8**; *Schema 1*), d. h. die Einführung der C(7)-Methoxygruppe²⁾, wurde nach einem Verfahren realisiert, das von *Wenkert et al.* [10] in der zu **2** an C(4a)²⁾ epimeren Reihe entwickelt wurde. Dazu wurde der aus **2** bereitete Methylester **3** [26] vorerst mit CrO₃ zum 9-Keton **4**²⁾ oxydiert, wobei durch Veränderung der Reaktionsbedingungen eine, gegenüber den Literaturangaben [10], beträchtliche Ausbeutesteigerung erzielt wurde (*Schema 2*). Die anschliessende Nitrierung lieferte, dank dem dirigierenden Effekt der 9-Ketogruppe²⁾, selektiv und in hoher Ausbeute das Nitroketon **5**, dessen Struktur und insbesondere die Stellung der Nitrogruppe aus den spektroskopischen Daten hervorgeht⁸⁾. Auch bei der nachfolgenden katalytischen Hydrierung gelang, gegenüber der in der Literatur für das



C(4a)-epimere Amin [10] angegebenen Ausbeute, eine wesentliche Verbesserung, indem nach der in salzsaurem Äthanol vorgenommenen katalytischen Hydrierung

⁷⁾ Die NMR-, IR.- und MS.-Daten der neuen Verbindungen stimmen mit den vorgenommenen Strukturzuordnungen überein und werden in der Regel nur im exp. Teil der vorliegenden Mitteilung diskutiert.

⁸⁾ So ergaben sich für die NMR.-Signale der aromatischen Protonen von **5** chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten, die sehr gut mit den nach den empirischen Regeln von *Dailey* [29] berechneten Werten übereinstimmten. Weiterhin entspricht das UV.-Spektrum von **5** weitgehend demjenigen von 7-Nitro-1-tetralon.

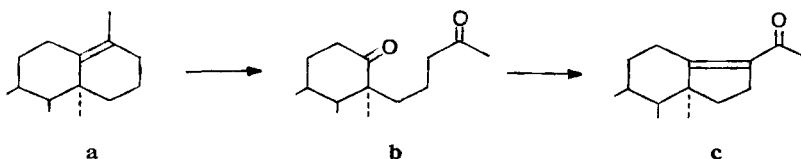
von **5** nicht wie beschrieben das freie Amin, sondern direkt das Hydrochlorid **6** gefasst wurde. Durch Diazotierung und Verkochung wurde **6** in das Phenol **7** übergeführt, das schliesslich mit Dimethylsulfat zum Methoxyderivat **8** veräthert wurde.

An sich könnten nun durch weitere Modifikationen des B-Ringes (Steroidnomenklatur²⁾ von **8**, gemäss dem von *Velluz et al.* [15] entwickelten totalsynthetischen Verfahren, der Steroid-A-Ring²⁾ aufgebaut werden. Ein solches Vorgehen würde jedoch später – vor der Verengung des D-Ringes²⁾ – aufwendige Operationen zum Schutze der Ring-A-Funktionen (z. B. 3-Oxogruppe bzw. 4,5-Doppelbindung) erfordern. Aus diesem Grunde entschieden wir uns zugunsten eines umgekehrten Vorgehens, bei dem primär der um ein Kohlenstoffatom zu grosse D-Ring²⁾ von **8** bezüglich Substitution an C(1)²⁾ modifiziert (*Schema 3*) und anschliessend unter Einführung der angulären Methylgruppe C(18)²⁾ zum Fünfring verengt werden sollte.

Zur Entfernung der geminalen 1-Methyl-1-carboxylgruppierung unter simultaner Einführung der 1-Oxofunktion²⁾ (vgl. **8** \rightleftharpoons **23**); *Schema 1*) existieren in der Abietinsäurereihe, verschiedene, zum grössten Teil vielstufige Verfahren [6] [30–33], die sich jedoch für unsere Zwecke als zu aufwendig erwiesen. Von Interesse war dagegen eine erstmals von *Huffmann* [11] beschriebene Decarboxylierung von Dehydroabietinsäure (**1**) mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in Benzol. Dabei war das exocyclische Methylenderivat **9** in angeblich 80proz. Ausbeute erhalten und anschliessend zum Keton **12** ozonisiert worden (*Schema 3*). Später stellte sich jedoch heraus, dass es sich bei dem aus dieser Decarboxylierung anfallenden Rohprodukt nicht um die reine Verbindung **9**, sondern um ein Gemisch von **9** mit den (bzgl. Lage der Doppelbindung) Stellungsisomeren **10** und **11** gehandelt hatte [34]. Ergänzende Arbeiten unter Einbezug von zusätzlichen Substraten zeigten dann schliesslich, dass bei der $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -Decarboxylierung von Verbindungen vom 4 α , β -Methyl-Typus **1**²⁾, unabhängig von der Konfiguration des jeweiligen Eduktes an C(10a)²⁾, immer dieselbe Produktverteilung beobachtet wird [35–39]. In allen untersuchten Fällen wurden jeweils *ca.* 40%⁹⁾ des Δ^1 -exo-Derivates (vgl. **9**)²⁾ sowie daneben noch je *ca.* 30% der isomeren Verbindungen der Typen **10** und **11** gefasst. Im Gegensatz zu den obigen Produktverteilungen ergab eine analoge Decarboxylierung der C/D-*cis*-²⁾Modellverbindung **2** mit α -ständiger 4 α -Methylgruppe²⁾ in 75proz. Gesamtausbeute ein Kohlenwasserstoffgemisch, in welchem die für unsere Zwecke primär interessante¹⁰⁾ Verbindung **14** mengenmässig

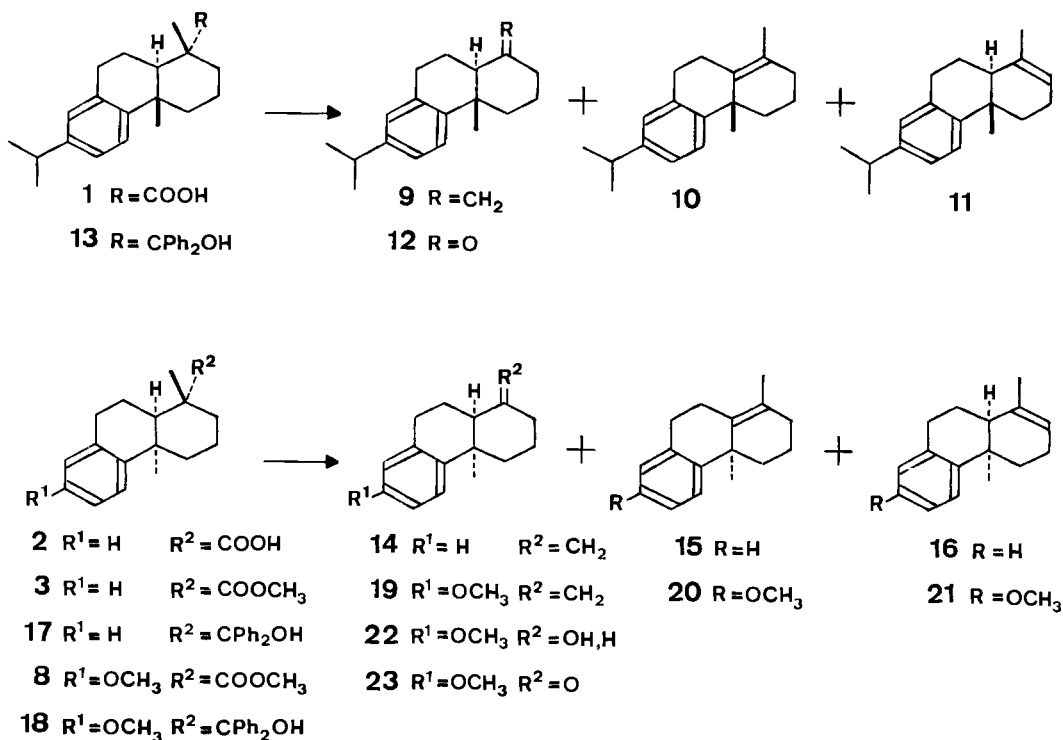
⁹⁾ Die für die Zwecke der Produktverteilung angeführten %-Angaben beziehen sich nicht auf das für die entsprechende Decarboxylierungs- bzw. Fragmentierungsreaktion eingesetzte Edukt, sondern auf das bei den entsprechenden Reaktionen anfallende ternäre Olefin-Gemisch [= 100%; Bestimmung anhand integrierter NMR.-Signale im ternären Gemisch bzw. durch analytische Gaschromatographie].

¹⁰⁾ Eine Weiterverarbeitung des Produktes mit der tetrasubstituierten Doppelbindung (vgl. **a**), das über das Diketon **b** in das α,β -ungesättigte Keton **c** umgewandelt werden könnte, ergäbe einen Zugang zu 14 α -Methylpregnanen.



lediglich zu 20%⁹⁾ vertreten war [40]. Die restlichen Anteile setzten sich zusammen aus den Isomeren **15** (24%⁹⁾) und **16** (56%⁹⁾). Aufgrund dieser bereits im Modell-experiment extrem ungünstigen Ausbeuteverhältnisse wurde auf die Esterhydrolyse und anschliessende Pb(OAc)₄-Decarboxylierung von **8** verzichtet. Stattdessen wendeten wir uns der Pb(OAc)₄-Fragmentierung [41], der aus Verbindungen wie z. B. **1** leicht zugänglichen Carbinole (vgl. z. B. **13**) zu, wobei die Grenzen und Möglichkeiten dieses Verfahrens zuerst an einfachen Modellverbindungen festgelegt wurden (Schema 3). Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde als erstes Derivat das aus **1** bereits von

Schema 3



Zeiss bereitete Diphenylmethanolderivat **13** [42] mit Pb(OAc)₄ in siedendem Benzol fragmentiert. Dabei erhielt man in 79proz. Gesamtausbeute, bei allerdings stark abweichender Produktverteilung, ein Gemisch derselben Olefine, die schon bei der Decarboxylierung von **1** gefasst worden waren. Eindeutiges Hauptprodukt war dabei, neben **10** (18%⁹⁾) und **11** (4%⁹⁾), das Methylidenderivat **9** (78%⁹⁾). Dieses für die Synthese von **40** an sich günstige Resultat änderte sich jedoch dramatisch, als, an Stelle der 4α-Methyl-10α-Verbindung **13**²⁾, das aus **3** durch Umsatz mit Phenyllithium bereitete 4α-Methyl-10α-diphenylcarbinol **17**²⁾ einer Pb(OAc)₄-Fragmentierung unterzogen wurde. Bei 80% Gesamtausbeute wies man dabei die erwünschte

exo-Methylidenverbindung **14** nur noch zu 43%⁹⁾ im Rohgemisch nach, das im übrigen aus 24%⁹⁾ **15** und 33%⁹⁾ **16** bestand^{11) 12)}.

Nach den vorangehend beschriebenen Vorversuchen war es weiter nicht überraschend, dass die Fragmentierung des aus **8** auf dem üblichen Wege bereiteten Diphenylcarbinols **18**, das sich bei sterisch gleichem Aufbau von der Verbindung **17** nur durch den Mehrgehalt der Methoxygruppe unterscheidet, ein zu **17** → **14** + **15** + **16** völlig analoges Resultat ergab. Das für die Fortsetzung der Synthese wesentliche 1-Methyliden-Fragmentierungsprodukt **19**²⁾ konnte aus dem in 86% Gesamtausbeute anfallenden ternären Olefingemisch zu 41%⁹⁾ nachgewiesen und durch Chromatographie abgetrennt werden. Daneben wurden die (bzgl. Lage der Doppelbindung) Stellungsisomeren **20** (21%⁹⁾) und **21** (38%⁹⁾) nachgewiesen, isoliert und NMR.-spektroskopisch, soweit notwendig, identifiziert. Das exocyclische Produkt **19** unterzog man anschliessend einer Ozonolyse. Das gegenüber oxydativen Reagenzien bemerkenswert reaktionsträge Ozonid wurde vorteilhafterweise mit LiAlH₄ zu einer binären Mischung der epimeren 1-Alkohole (vgl. **22**)²⁾ reduziert, die sich ohne vorherige Auftrennung mit CrO₃ zum gewünschten 1-Keton **23**²⁾ oxydieren liess, womit, als weitere Synthesephase, der Abbau der geminalen Substituenten am Kohlenstoffatom C(1)²⁾, wenn auch in nicht unbedingt vorteilhafter Gesamtausbeute, verwirklicht war.

Um die mit 41% ausgewiesene, nicht völlig befriedigende Ausbeute an **19** allenfalls verbessern zu können, wurden zusätzliche Untersuchungen in zwei Richtungen geführt. Einmal wurde am Modell versucht, das aus den Olefinen **14**, **15** und **16** bestehende Fragmentierungsgemisch durch Behandlung mit HCl in Methanol zu äquilibrieren. Dabei musste jedoch festgestellt werden, dass die 1-Methylidenverbindung **14**²⁾ unter Äquilibrierungsbedingungen quantitativ in die isomeren Produkte **15** bzw. **16** umgewandelt wurde, zwischen denen sich ein Gleichgewicht einstellte¹³⁾. Damit verblieb für die an sich zweifellos wünschenswerte Verbesserung der Ausbeuteverhältnisse der Fragmentierungsreaktion¹⁴⁾ praktisch nur noch eine Möglichkeit, die experimentell überprüft werden musste (*Schema 4*). Aufgrund der bisher durchgeführten Fragmentierungen der Alkohol **13**, **17** und **18** ist es noch nicht möglich die

¹¹⁾ Wird aus **3**, an Stelle des Diphenylcarbinols **17**, durch LiAlH₄-Reduktion der entsprechende primäre Alkohol dargestellt und fragmentiert, so ergibt sich bei einer auf 50% reduzierten Gesamtausbeute die Verbindung **14** nur noch zu 18%⁹⁾ [**15** (20%⁹⁾); **16** (62%⁹⁾)] [40].

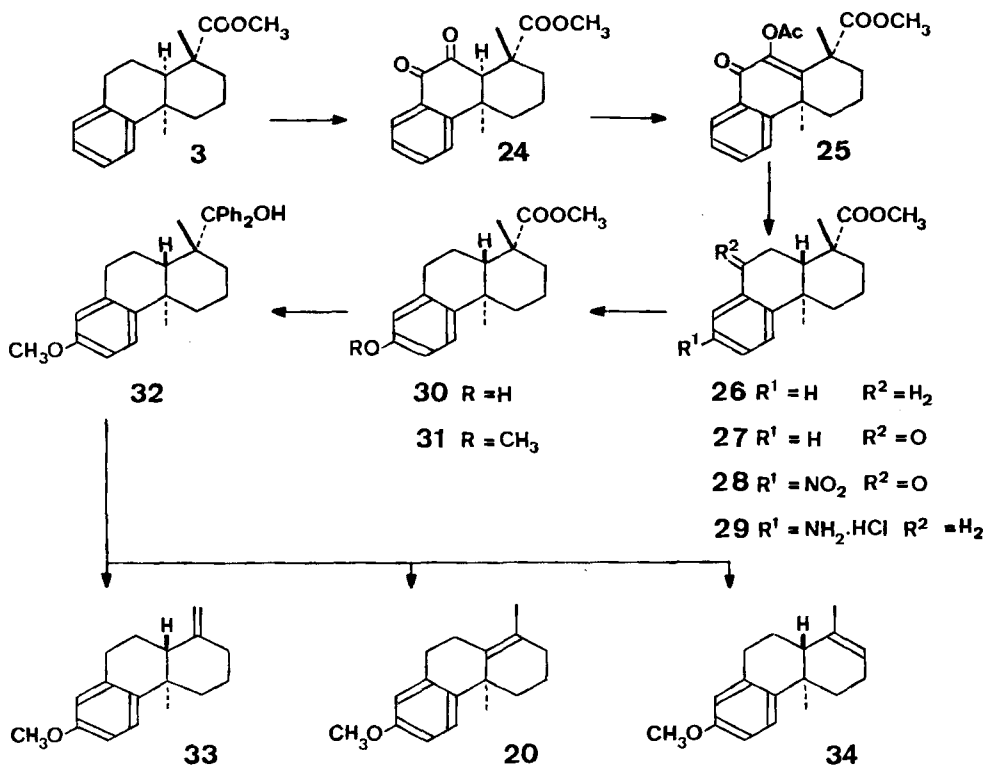
¹²⁾ Aus den obigen Fragmentierungsversuchen mit **13** bzw. **17** als Ausgangsmaterialien könnte man den Schluss ziehen, dass eine völlige Umstellung des bisher im Hinblick auf die Darstellung von **40** verfolgten Konzeptes ausbeutemässige Vorteile erbringen würde: Durch eine Vorverlegung des Pb(OAc)₄-Fragmentierungsschrittes, d.h. durch eine Fragmentierung des aus Dehydroabietinsäure (**1**) zugänglichen Alkohols **13**, würde sich wohl die Ausbeute am erwünschten 1-Methylidenderivat (vgl. **9**)²⁾ ungefähr verdoppeln lassen. Orientierende Vorversuche mit **9** haben jedoch gezeigt, dass die nun anschliessend durchzuführende AlCl₃-katalysierte Desisopropylierung ein gegenüber **1** → **2** vergleichsweise komplexeres Gemisch liefert, das sich überdies kaum auftrennen liess [40].

¹³⁾ Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit Literaturangaben über Äquilibrierungsversuche an ähnlichen Substratgemischen [34–36] [43], wobei allerdings in einigen Fällen [34–36] die Versuche vor Erreichung des Gleichgewichtszustandes abgebrochen worden sind (vgl. dazu [43]).

¹⁴⁾ Vgl. dazu auch die im Hinblick auf eine Umstellung der gesamten Reaktionssequenz (Vorziehen des Fragmentierungsschrittes vor die Desisopropylierung) unternommenen Vorversuche (Fussnote 12 der vorliegenden Mitteilung).

zur Diskussion stehende Reaktion bezüglich Produktverteilung zu rationalisieren, d.h. es konnten, selbst in Kenntnis der vorhandenen Resultate, keine Kriterien gefunden werden, die eine allgemeine Vorhersage der zu erwartenden Produktanteile ermöglicht hätten. Deshalb war es in hohem Masse wünschenswert, die zu **18** an C(10a)²) epimere Verbindung **32** in die Untersuchungen einzubeziehen (Schema 4).

Schema 4



Die dazu erforderliche synthetische Darstellung von **32** konnte, ausgehend von Dehydroabietinsäure (**1**), an sich auf verschiedenen Wegen erfolgen. Orientierende Vorversuche [40] liessen jedoch den folgenden Zugang als ausbeutemässig am ergiebigsten erscheinen: Der als Ausgangsmaterial eingesetzte Ester **3** wurde unter energiereichen Bedingungen mit CrO₃ in Essigsäure zum α -Diketon **24** oxydiert, das man anschliessend in das Enolacetat **25** umwandelte. Eine unter geeigneten Bedingungen durchgeführte katalytische Hydrierung von **25** ergab darauf die 10 $\alpha\beta$ -Verbindung **26**¹⁵⁾, die nochmals mit CrO₃ unter gegenüber **3** \rightarrow **24** mildereren Bedingungen zum Keton **27** oxydiert wurde¹⁶⁾. Das Ketoderivat **27** liess sich schliesslich auf dem in der

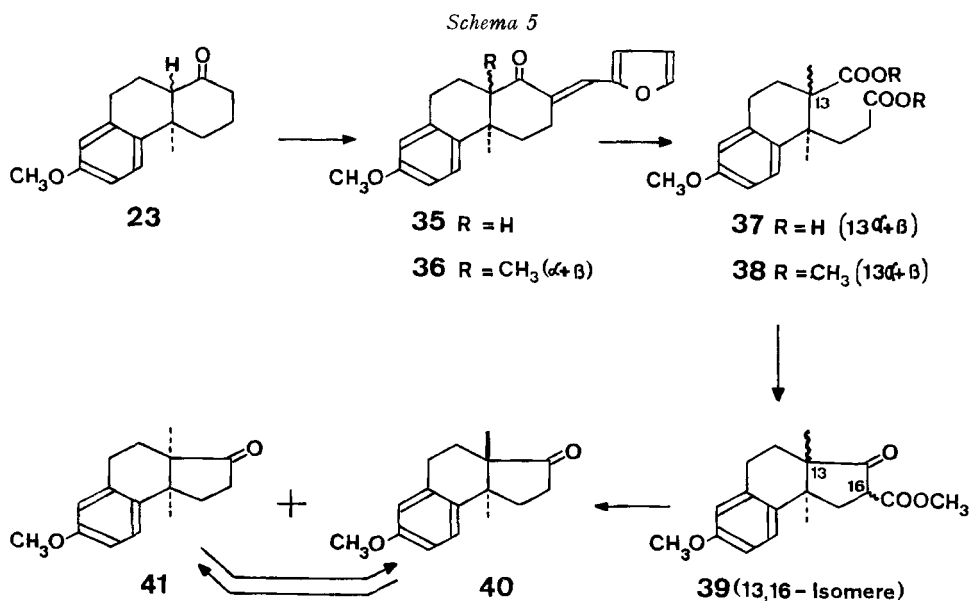
¹⁵⁾ Dass **26** eindeutig die 10 $\alpha\beta$ -Konfiguration²⁾) aufweist, ergibt sich aus der Tatsache, dass **26** mit der 10 $\alpha\alpha$ -Verbindung **3**²⁾) nicht identisch ist. **3** und **26** unterscheiden sich durch ihre Smp., opt. Drehungen und NMR.-Spektren. Dagegen geben beide Verbindungen erwartungsgemäss in den Massenspektren Anlass zu praktisch identischen Fragmentierungssequenzen.

(10 α)-Reihe²⁾ vorgezeichneten Weg (vgl. **4** \rightarrow **5** \rightarrow **6** \rightarrow **7** \rightarrow **8** \rightarrow **18**) über das Nitroketon **28**, das nicht vollständig charakterisierte Aminhydrochlorid **29**, das Phenol **30** sowie dessen Methyläther **31** in das für den verbleibenden Fragmentierungsversuch benötigte Diphenylcarbinol **32** umwandeln. Die Fragmentierung der Verbindung **32** lieferte dann in 74% Gesamtausbeute das erwartete Olefinen-Gemisch **33** + **20** + **34**. Da jedoch bereits aus dem NMR.-Spektrum des Gemisches hervorging, dass die für die Zwecke der Synthese von **40** interessante Verbindung **33** nur einem 20%-Anteil des Gemisches entsprach (**20**:25%; **34**:55%)⁹⁾, wurde auf dessen Auftrennung verzichtet. Damit war aber auch klar geworden, dass die vergleichsweise günstigere, immerhin einen Produktanteil von 41%⁹⁾ an **19** erreichende Fragmentierung von **18**, in die vorliegende Synthese integriert werden musste¹⁷⁾.

Im Verlaufe der letzten Phase der Umwandlung von Dehydroabietinsäure in **40**, musste noch der D-Ring (Steroidbezeichnung)²⁾ von **23** zum Fünfring verengt und die β -ständige Methylgruppe C(18)²⁾ eingeführt werden (vgl. **23** \rightleftharpoons **40**; *Schema 1*). Dabei konnte im Prinzip frei gewählt werden, welche der beiden Operationen zuerst vorzunehmen war. Da von *Robinson et al.* im Verlaufe einer Isoequileninsynthese [44–46] gezeigt wurde, dass C(13)-Methylierungen unter den üblichen Bedingungen, zumindest bei Ring A/B aromatischen 17-Oxo-18-nor-Steroiden der 14-Desmethylreihe selektiv zu C/D-*cis* verknüpften Alkylierungsprodukten führen, entschieden wir uns zugunsten des anderen Vorgehens, d. h. für eine primäre Durchführung der Methylierung. Auch hier hatte man wiederum die Wahl zwischen zwei Verfahren. Bei der von *Johnson et al.* beschriebenen basenkatalysierten C(13)-Monoalkylierung von 17 α -Oxo-18-nor-D-homo-Steroiden [47] resultieren je nach Substrat in wechselnden Verhältnissen C/D-*cis*- bzw. C/D-*trans*-verknüpfte Alkylierungsprodukte, wobei vorgängig zur Alkylierung die gleichfalls reaktive 17-Stellung z. B. über ein Furfurylidenderivat (vgl. **23** \rightarrow **35**) geschützt werden muss. Später beschrieb *Whitlock & Overman* [48] eine direkte Monomethylierung von racemischem 1-Keton **23**²⁾. Dabei wird aus dem entsprechenden $\Delta^{1(10a)}$ -Enolbenzoat²⁾ mit Base spezifisch das Enol freigesetzt und mit Jodmethylzinkjodid die 10 α -Methylgruppe²⁾ eingeführt. Bei dieser Reaktion kann, im Gegensatz zum Verfahren nach *Johnson* [47], auf einen intermediären Schutz der 2-Methylidengruppe²⁾ verzichtet werden. Für unsere Zwecke nachteilig ist jedoch die Tatsache, dass bei diesem Vorgehen in nur 45% Gesamtausbeute ein C/D-*cis/trans*-Isomergemisch²⁾ erhalten wird, in welchem die unerwünschte *cis*-Komponente im Verhältnis von 3:1 vorherrscht. Ein Entscheid zugunsten des *Johnson*-Verfahrens [47] war damit naheliegend, um so mehr als gewisse Hoffnungen bestanden, dass im Gegensatz zu den beschriebenen 14-Desmethyl-Beispielen, im Falle der 4 α -Methylverbindung **23**²⁾ aufgrund sterischer Gegebenheiten, vorwiegend ein 10 $\alpha\beta$ -Methylderivat²⁾ gebildet würde. Vorgängig zur Alkylierung musste **23** somit durch Behandlung mit Furfurol in Gegenwart von Natronlauge in das Furfurylidenderivat **35** überführt werden (*Schema 5*). Bei der anschliessenden Methylierung von **35** mit Methyljodid in *t*-Butylalkohol/Benzol mit Kalium-*t*-butylat als Base, resultierte in 80proz. Ausbeute, gemäss NMR.-Analyse, ein (7:3)-Gemisch der an C(10 α)²⁾

¹⁶⁾ Eine katalytische Hydrogenolyse der Enolacetatgruppe von **25** verbunden mit einer Absättigung der Doppelbindung unter Erhaltung des Ketons, d. h. eine direkte Überführung von **25** in **27**, konnte bisher nicht mit zufriedenstellender Ausbeute verwirklicht werden.

¹⁷⁾ Zur Rationalisierung dieser Resultate, vgl. [40].



epimeren Methylderivate (vgl. 36). Da sich dieses Gemisch als sehr unbeständig erwies, wurde auf chromatographische Auftrennungsversuche und damit auch auf sofortige Aussagen bezüglich Stereochemie der Methylierungsprodukte verzichtet. Eine anschliessende alkalische H₂O₂-Oxydation des Methylierungsgemisches 36, gefolgt von einer Veresterung mit Diazomethan, ergab über die *seco*-Dicarbonsäuren (vgl. 37) die binäre Mischung der entsprechenden Diester (vgl. 38). Wie orientierende Vorversuche gezeigt haben [40], wäre es, wenn auch unter grossen Verlusten¹⁸⁾, möglich, die beiden epimeren Diester (vgl. 38) säulenchromatographisch zu trennen. Da jedoch auf dieser Stufe kaum ein bezüglich Aufwand vertretbare Möglichkeit zur Konfigurationszuordnung der beiden Komponenten besteht, wurde auch hier auf eine Gemischtrennung verzichtet. Eine *Dieckmann*-Kondensation von 38 in Tetrahydrofuran mit NaH als Base, führte darauf zum Isomerengemisch der β -Ketoester (vgl. 39), das bei Basenbehandlung unter Esterhydrolyse und Decarboxylierung eine binäre Mischung der beiden 17-Ketone 40 und 41²⁾ lieferte, die problemlos in ihre Komponenten getrennt wurde.

Aufgrund der nachfolgend diskutierten Argumente handelt es sich bei dem aus 35 über sechs Stufen¹⁹⁾ in 21% Ausbeute anfallenden Hauptprodukt der Synthesesequenz um das gewünschte *C/D-trans*-verknüpfte 5-Methoxy-17-oxo-14 α -methyl- $\Delta^{5,7,9}$ -des-A-östratrien (40)²⁾. Auf derselben Basis liegt in dem in 4,5% Ausbeute angefallenen Nebenprodukt das *C/D-cis*-verknüpfte 5-Methoxy-17-oxo-14 α -methyl- $\Delta^{5,7,9}$ -13 α -des-A-östratrien (41) vor, womit für 40 + 41 über die letzten 6 Stufen eine

¹⁸⁾ In wiederholten Versuchen zeigte sich, dass bei Auftrennung des Estergemische 38 an Kieselgelsäulen bis zu 40% des eingesetzten Materials nicht mehr eluiert werden kann. Ob dieser Verlust auf Kondensationsreaktionen am chromatographischen Trägermaterial oder auf eine Esterhydrolyse zurückzuführen ist, entzieht sich unserer Kenntnis.

¹⁹⁾ Alkylierung (\rightarrow 36), Oxydation (\rightarrow 37), Veresterung (\rightarrow 38), Kondensation (\rightarrow 39) sowie Esterhydrolyse und Decarboxylierung (\rightarrow 40).

durchschnittliche Ausbeute von ca. 80% pro Stufe erreicht worden ist. Ein Hinweis auf die Richtigkeit der bezüglich C/D-Ringverknüpfungen gemachten Aussagen ergab sich aus einem Vergleich der chemischen Verschiebungen der angulären Methylsignale in den NMR.-Spektren von **40** und **41** mit den entsprechenden Signalen in den Spektren von Equileninmethyläther²⁰⁾ und von 5-Methoxy-17-oxo- $\Delta^{5,7,9}$ -des-A-östratrien [15]²¹⁾.

Die β -ständigen angulären Methylgruppen CH₃(18) von Equileninmethyläther bzw. von 5-Methoxy-17-oxo- $\Delta^{5,7,9}$ -des-A-östratrien mit C/D-*trans*-Verknüpfungen und aromatischen B-Ringen geben Anlass zu Singulettten bei $\delta = 0,83$ bzw. 0,75 ppm. Von den beiden synthetisierten Verbindungen **40** und **41** weist lediglich das Hauptprodukt **40** ein NMR.-Methylsignal mit vergleichbarer chemischer Verschiebung ($\delta = 0,86$ ppm) auf. Das zweite Methylsignal von **40** erscheint bei $\delta = 1,10$ ppm, während den Gerüst-Methylgruppen von **41** Singulette bei 1,05 und 1,32 ppm entsprechen. Bei sicherer Lage der 14 α -Methylgruppen in **40** und **41** und unterschiedlicher Konfiguration an C(13) muss dieser Befund dahin gewertet werden, dass die Verbindung **40** in ihrem sterischen Aufbau dem Equilenin und dem 5-Methoxy-17-oxo- $\Delta^{5,7,9}$ -des-A-östratrien entspricht, und damit bei *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D die für eine später durchzuführende Steroidsynthese⁴⁾ erforderliche β -ständige Methylgruppe C(18) aufweist. Diese hinsichtlich der Ausbeute günstige, allerdings vorläufige Konfigurationszuordnung von **40** und **41** wird weiterhin gestützt durch die Tatsache, dass **40** im Circular dichrogramm²²⁾ den an sich für eine derartige 17-Oxo-C/D-*trans*-Verbindung zu erwartenden positiven Cotton-Effekt aufweist [300 nm ($\Delta\epsilon = + 1,96$)]²³⁾ während sich die 13 α , 14 α -Dimethylverbindung **41** durch einen entsprechenden negativen Effekt auszeichnet [296 nm ($\Delta\epsilon = - 3,33$)]²⁴⁾. Da die Cotton-Effekte der beiden 17-Ketone **40** und **41** bei relativ kleinen Absolutwerten für einen Strukturzuordnungsversuch lediglich aufgrund des Vorzeichens herbeigezogen werden können, darf den daraus abgeleiteten Aussagen kein allzu grosses Gewicht beigemessen werden. Diese Feststellung muss betont werden, weil sich C/D-*cis*-verknüpfte Systeme dieses Typus (vgl. **41**) im Bereiche der Ringe C und D durch eine beachtliche strukturelle Flexibilität auszeichnen, die sich stark auf den Cotton-Effekt auswirken kann, da schon geringfügige Änderungen des Torsionswinkels zwischen den C(13)- und C(14)-Substituenten bewirken können, dass C(14) wie auch C(15) unter Vorzeichenwechsel vom einen in den andern Oktanten verschoben werden.

Obwohl im weiteren auch gewisse massenspektroskopische Argumente²⁵⁾ zugunsten der für **40** und **41** vorgenommenen Zuordnung geltend gemacht werden

²⁰⁾ Herrn Dr. G. Anner, Ciba-Geigy AG, Basel, danken wir für die Überlassung von Equileninmethyläther für spektroskopische Vergleiche.

²¹⁾ Für die Überlassung von 5-Methoxy-17-oxo- $\Delta^{5,7,9}$ -des-A-östratrien danken wir Herrn Dr. J. Mathieu, Roussel-Uclaf SA, Paris.

²²⁾ Für die Vermessung und Diskussion einiger Circular dichrogramme danken wir Herrn Professor Dr. G. Sznatzke, Ruhr Universität, Bochum.

²³⁾ Vgl. dazu z. B. 3 β -Hydroxy-17-oxo-5 α -androstan: 298 nm ($\Delta\epsilon = + 3,70$) [49]; Equileninmethyläther: 297,5 nm ($\Delta\epsilon = + 4,50$).

²⁴⁾ Vgl. dazu z. B. 3 β -Hydroxy-17-oxo-4,4,8 β ,14 α -tetramethyl-18-nor-13 α -androstan: 310 nm ($\Delta\epsilon = - 0,80$) [50].

²⁵⁾ Im Massenspektrum von **40** [$M^+ = 244$ (31%)] beobachtet man eine intensive Abspaltung der benzyllischen Methylgruppe [$M^+ - 15 = 229$ (100%)]. Dagegen wird bei **41** [$M^+ = 244$ (100%)] neben der im Vergleich zu **40** weniger ausgeprägten Eliminierung der benzyllischen

können, war zu deren Sicherstellung ein zusätzlicher, eindeutiger Beweis erforderlich. Dieser Beweis wurde durch eine Überführung des Nebenproduktes **41** in 3-Oxo-17 β -acetoxy-14 α -methyl- Δ^4 -8 α ,9 β ,10 α ,13 α -östren geliefert, dessen Struktur und räumlicher Aufbau mittels dreidimensionaler Röntgenanalyse bewiesen werden konnte²⁶). Damit haben sich offensichtlich auch die aufgrund der vorangehend besprochenen NMR-, CD- und MS.-Argumente getroffenen stereochemischen Zuordnungen im Bereiche der C/D-Ringverknüpfungen von **40** und **41** bestätigt. Für die Zwecke dieser stereochemischen Beweisführung hätte auch bereits eine Röntgenanalyse von **40** bzw. **41** die notwendigen Informationen liefern können. Da jedoch von Anfang an beabsichtigt wurde, ausgehend von der C/D-*trans*-Verbindung **40** 14 α -Methylsteroid⁴) sowie aus dem C/D-*cis*-Derivat **41** steroidähnliche Verbindungen (vgl. [25]) aufzubauen, erschien ein derartiges Vorgehen wenig sinnvoll. Wohl hätte eine Röntgenanalyse von **40** oder **41**, neben der Festlegung der Stereochemie an C(13), auch für die Zwecke der 14 α -Methylsteroidsynthese durchaus genügt, indem die bereits veröffentlichten Arbeiten von *Velluz et al.* [15] Gewähr für eine sterisch korrekte Fortsetzung der Synthesefolge geboten hätten. Dagegen hätte die von **41** ausgehende Synthese, zu tetracyclischen Produkten geführt, deren sterischer Aufbau im Bereiche der Ringe A und B wiederum nur mittels Röntgenanalyse zu bestimmen gewesen wäre. Derartige Überlegungen bildeten die Basis zum Entschluss, in erster Priorität nicht ausgehend von **40** 14 α -Methylsteroid, sondern, ausgehend von **41**, das in der anschliessenden Mitteilung [25a] beschriebene 3-Oxo-17 β -acetoxy-14 α -methyl- Δ^4 -8 α ,9 β ,10 α ,13 α -östren zu synthetisieren.

Unter derartigen Gesichtspunkten ist es abschliessend von Bedeutung, dass sich bei kurzzeitiger²⁷) UV.-Bestrahlung von **40** bzw. **41**, oder auch von Gemischen beider Verbindungen in Benzol, mit dem ungefilterten Licht eines Hg-Hochdruckbrenners, über eine reversible α -Spaltung²⁸) ein Gemisch der Verbindungen **40** und **41** im Ver-

Methylgruppe [$M^+ - 15 = 229$ (45%)], unter primärer Brechung der C(14),C(15)-Bindung, die Abspaltung eines Dreikohlenstoff-Fragmentes aus dem D-Ring in Form von Cyclopropanon [$M^+ - 56 = 188$ (90%)] nachgewiesen. Dieser Fragmentierungsart kommt dagegen bei **40** nur eine untergeordnete Bedeutung zu [$M^+ - 56 = 188$ (3%)]. Derartige Befunde lassen sich, auf der Basis der vorgenommenen Strukturzuordnung, unter der plausiblen Annahme einer dominierenden primären Ionisierung in den Aromatenbereichen von **40** und **41** zwanglos dahin interpretieren, dass im Nebenprodukt **41**, dank der flexiblen Konformation des *cis*-Hydrindanonsystems, die Bindungorbitale beider benzyliischer C/C-Bindungen [C(14), C(15) bzw. C(14), 14 α -CH₃] eine Lage einnehmen können, die maximale Überlappung mit den p-Orbitalen des benachbarten aromatischen Radikals erlauben (d. h. eine Lage der entsprechenden Bindung senkrecht zur Aromatenebene). Beim konfiguratив weitgehend starren C/D-*trans* Derivat **40** ist dagegen eine maximale Orbitalüberlappung im angedeuteten Sinne nur für die benzyliche Bindung zur 14-Methylgruppe möglich, was im Fragmentierungsverhalten, wie dargelegt, zum Ausdruck kommt. Die bei **40** trotzdem mit kleiner Intensität beobachtete Abspaltung von Cyclopropanon [$M^+ - 56 = 188$ (3%)] dürfte sich dabei auf eine alternative Ionisierung am Carbonylsauerstoff zurückführen lassen. Für eine eingehendere Diskussion vgl. [40].

²⁶) Vgl. dazu die anschliessenden Veröffentlichungen [25a, b].

²⁷) Bei zeitlich längerdauernden Bestrahlungen und insbesondere bei Verwendung von nicht UV.-absorbierenden Lösungsmitteln wie z. B. Dioxan ergeben sich über Folgereaktionen unerwünschte Nebenprodukte.

²⁸) Für analoge Photogleichgewichte von 17-Oxo-Steroiden vgl. [51] und die dort zitierten älteren Literaturstellen.

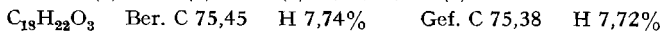
hältnis von *ca.* (2:3)-Teilen resultiert. Damit ergibt sich mittels Bestrahlungen, Auftrennungen und Nachbestrahlungen wahlweise die Möglichkeit, **40** in **41** bzw. **41** in **40** umzuwandeln.

Der *Ciba-Geigy AG*, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

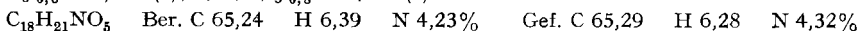
Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [52].

A. Reaktionsfolge Schema 2. – *9-Oxo-1 β ,4 $\alpha\alpha$ -dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-10 $\alpha\alpha$ -phenanthren-1 α -carbonsäuremethylester (4).* Eine auf 0° gekühlte Lösung von 13,2 g **3** in 180 ml Acetanhydrid wurde unter Rühren portionenweise mit 6,6 g CrO₃ versetzt. Dann wurde während 24 Std. bei 0° gerührt. Anschliessend gab man nochmals 0,7 g CrO₃ zu, belies weitere 3 Std. bei 0° und fügte darauf vorsichtig 20 ml Methanol und später 200 ml einer gesättigten wässrigen NaOAc-Lösung zu. Darauf wurde wie üblich aufgearbeitet und an Kieselgel chromatographiert. Dabei wurden mit Hexan/Aceton/50:1 u.a. 11,3 g **4** eluiert, die nach Kristallisation bei 66° schmolzen. $[\alpha]_D = -8^\circ$ (0,99). – IR.: 1720, 1674, 1598, 1250. – NMR.: 0,67, s, 1-CH₃; 1,34, s, 4a-CH₃; 3,67, s, COOCH₃; 7,30, b m, CH(5) + CH(6) + CH(7); 8,00, m, CH(8). – MS.: M⁺ = 286.



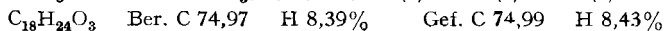
7-Nitro-9-oxo-1 β ,4 $\alpha\alpha$ -dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-10 $\alpha\alpha$ -phenanthren-1 α -carbonsäuremethylester (5). 29 g fein pulverisiertes Keton **4** wurden unter kräftigem Rühren in 480 ml auf –2° gekühlter konz. H₂SO₄ suspendiert, wobei nach *ca.* 15 Min. alles Ausgangsmaterial in Lösung gegangen war. Dann wurde unter weiterhin heftigem Rühren ein auf –2° vorgekühltes Gemisch von 108 ml konz. H₂SO₄ und 9 ml konz. HNO₃ im Verlaufe von 3 Min. zugetropft (Anstieg der Reaktionstemp. auf 2°). Anschliessend belies man 10 Min. bei dieser Temperatur und goss darauf auf 6 l Eiswasser. Dann filtrierte man das rohe Nitroketon ab, wusch mit viel Wasser neutral und trocknete im Hochvakuum. Dabei resultierten 33,6 g rohes Nitrierungsprodukt **5**, das noch Spuren von **4** enthielt (DC.-Analyse) und als solches weiterverarbeitet wurde. Zur Analyse kristallisierte man eine Probe um, wobei ein Smp. von 189° erreicht wurde. $[\alpha]_D = -107^\circ$ (0,49). – IR.: 1722, 1690, 1609, 1527, 1252. – UV.: 240 (20800), 274 (9800, Schulter). – NMR.: 0,67, s, 1-CH₃; 1,37, s, 4a-CH₃; 3,72, s, COOCH₃; 7,60, d, J_{5,6} = 8,5, CH(5); 8,40, d, J_{5,6} = 8,5 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{6,8} = 2) CH(6); 8,86, d, J_{6,8} = 2, CH(8). – MS.: M⁺ = 331.



Aminhydrochlorid 6. 33,6 g rohes Nitroketon **5** wurden in 13 l Äthanol und 650 ml konz. wässriger Salzsäure in Gegenwart von 20 g PdCl₂ und 30 g 5proz. Pd/C-Katalysator erschöpfend hydriert. Nach Zugabe von CH₂Cl₂, filtrierte man vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Dabei resultierten 38,2 g eines leicht verunreinigten Rohproduktes, das als solches weiterverarbeitet wurde. Zur Analyse wurde eine Probe 3mal aus Benzol/Hexan umkristallisiert und anschliessend bei 170° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 207°. $[\alpha]_D = -24^\circ$ (0,38). – IR.: 3430, 2580, 1729, 1497, 1242 (KBr). – NMR.: 1,06 + 1,16, 2s, 1-CH₃ + 4a-CH₃; 3,70, s, COOCH₃; 7,30, bm CH(5), + CH(6) + CH(8); 9,70, bm, NH₃⁺. – MS.: M⁺ – HCl = 287.



7-Hydroxy-1 β ,4 $\alpha\alpha$ -dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-10 $\alpha\alpha$ -phenanthren-1 α -carbonsäuremethylester (7). 38,2 g rohes **6** wurden in 1,4 l heisser 10proz. Salzsäure suspendiert und unter Rühren auf 0° gekühlt. Dann tropfte man eine Lösung von 21,5 g NaNO₂ in 450 ml Wasser derart zu, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 3° anstieg und rührte 20 Min. bei 0° weiter. Nach Zerstörung des überschüssigen HNO₂ durch vorsichtige Zugabe von 32 g Harnstoff in 450 ml Wasser wurde vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat auf 5,7 l 15proz. Schwefelsäure gegossen. Das Gemisch wurde darauf auf 80° erhitzt und unter Rühren langsam über Nacht auf Zimmertemp. abgekühlt. Das praktisch reine Phenol **7** fiel in Form von weissen Kristallen aus, wurde abfiltriert, mit viel Wasser nachgewaschen, im Hochvakuum getrocknet (23,6 g) und ohne Reinigung weiterverarbeitet. Zur Analyse wurde 3mal umkristallisiert und bei 140° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 186°. $[\alpha]_D = -4^\circ$ (1,00). – IR.: 3355, 1688, 1608, 1505, 1262 (KBr). – NMR.: 1,09 + 1,19, 2s, 1-CH₃ + 4a-CH₃; 3,70, s, COOCH₃; 6,90, bm, CH(5) + CH(6) + CH(8). – MS.: M⁺ = 288.



7-Methoxy-1 β ,4 $\alpha\alpha$ -dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-10 $\alpha\alpha$ -phenanthren-1 α -carbonsäuremethylester (8). Die Lösung von 32,9 g **7** in 4,2 l Aceton wurde unter N₂ mit 170 g wasserfreiem K₂CO₃ versetzt. Unter Rühren wurden darauf 60 ml Dimethylsulfat zugetropft und anschliessend 6 Std. gekocht. Dann belies man über Nacht bei Zimmertemp., fügte 20 ml Wasser zu, kochte kurz auf, filtrierte nach dem Erkalten vom anorganischen Niederschlag ab und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Übliche Aufarbeitung und Chromatographie in Hexan/Aceton 9:1 an Kieselgel ergaben darauf 34,1 g **8**, die nach Kristallisation aus Äther/Hexan bei 71° schmolzen. $[\alpha]_D = -6^\circ$ (0,62). – IR.: 1738, 1610, 1499, 1247 (CCl₄). – NMR.: 1,07 + 1,18, 2s, 1-CH₃ + 4a-CH₃; 3,66 + 3,75, 2s, COOCH₃ + OCH₃; 6,70, bm, CH(6) + CH(8); 7,15, bd, $J_{5,6} = 8$, CH(5). – MS.: $M^+ = 302$.

C₁₉H₂₆O₃ Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,29 H 8,59%

B. Reaktionsfolge Schema 3. – *Pb(OAc)₄-Fragmentierung von 13.* 0,9 g Pb(OAc)₄, die zuvor im Hochvakuum getrocknet worden waren, wurden mit 1 g CaCO₃ in 25 ml abs. Benzol kurz aufgekocht. Dann gab man 319 mg **13** [42] in 5 ml Benzol zu und kochte 8 Std. Anschliessend filtrierte man vom anorganischen Material ab, dampfte im Vakuum ein und arbeitete wie üblich auf. Zur Entfernung des als Begleitprodukt anfallenden Benzophenons wurde das rohe Fragmentierungsprodukt einer Wasserdampfdestillation unterworfen, die nichtflüchtigen Anteile gereinigt und durch Filtration an Kieselgel in Hexan/Benzol 4:1 gelöst. Dabei wurden 145 mg eines ternären Gemisches der Verbindungen **9**, **10** und **11** erhalten. – NMR.-Spektrum des Gemisches: 1,01, s, 2,5H, 4a-CH₃ von **9**; 1,04, s, 0,3H, 4a-CH₃ von **11**; 1,25, d, $J = 7$, C(CH₃)₂; 1,37, s, 0,1H, 4a-CH₃ von **10**; 4,60 + 4,80, 2b, je 0,8H, 1-CH₂ von **9**; 5,45, b, 0,28H, CH(2) von **11**; 6,90–7,40, bm, CH(5) + CH(6) + CH(8). Gemäss NMR.-Spektrum besteht das obige Gemisch aus 78% **9**, 18% **10** und 4% **11** (Mittel aus zwei Versuchen)⁹⁾.

Carbinol 17. 4,775 g **3** wurden in 80 ml abs. Äther unter N₂ portionenweise mit 20 ml einer 2M Phenyllithium-Lösung (Benzol/Äther; *Fluka AG*) versetzt, wobei sich die Reaktionsmischung bis zum Sieden erhitzte. Dann gab man unter kräftigem Rühren langsam 30 ml einer gesättigten wässrigen (NH₄)₂SO₄-Lösung zu und arbeitete wie üblich auf. Zur Abtrennung von dem als Nebenprodukt gebildeten Diphenyl chromatographierte man das Rohprodukt in Hexan/Benzol 2:1 an Kieselgel. Dabei wurden 6,70 g **17** isoliert, die bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. $[\alpha]_D = +66^\circ$ (0,97 in Äthanol). – IR.: 3590, 1599, 1490. – UV.: 255 (900, Schulter), 264 (1100), 276 (800, Schulter). – NMR.: 0,95 + 1,10, 2s, 1-CH₃ + 4a-CH₃, 6,90–8,00, div. bm, CH(5) + CH(6) + CH(7) + CH(8) + 10 arom. Protonen der Diphenylgruppierung.

Pb(OAc)₄-Fragmentierung von 17. 363 mg **17** wurden in 10 ml Benzol mit 420 mg Pb(OAc)₄ in Gegenwart von 480 mg CaCO₃ wie das Carbinol **13** fragmentiert. Nach analoger Aufarbeitung, Wasserdampfdestillation und Silicagelfiltration resultierten 155 mg eines ternären Gemisches der Verbindungen **14**, **15** und **16**. Im NMR.-Spektrum des Gemisches erkennt man bei 1,30 bzw. 1,33 sowie 1,40 die nicht einzeln integrierbaren und daher nicht zugeordneten 4a-CH₃-Signale der drei Komponenten. 4,78, bs, 0,96H, 1-CH₂ von **14**; 5,45, bm, 0,32H, CH(2) von **16**; 7,20, bm, CH(5) + CH(6) + CH(7) + CH(8). Gemäss NMR.-Spektren besteht das Gemisch aus 43% **14**, 24% **15** und 33% **16** (Mittel aus vier Versuchen)⁹⁾.

Carbinol 18. 33 g **8** wurden in 500 ml Äther mit 125 ml 2M Phenyllithiumlösung wie **3**→**17** umgesetzt, aufgearbeitet und chromatographisch gereinigt. Dabei resultierten 40,8 g **18**, die bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. – IR.: 3585, 1608, 1494. – NMR.: 0,97 + 1,09, 2s, 1-CH₃ + 4a-CH₃; 3,77, s, OCH₃; 6,70–8,10, div. bm, CH(5) + CH(6) + CH(8) + 10 arom. Protonen der Diphenylgruppierung. – MS.: $M^+ - 18 = 408$ (C₃₀H₃₄O₂).

Pb(OAc)₄-Fragmentierung von 18. 39,3 g **18** wurden mit 90 g Pb(OAc)₄ in Gegenwart von 100 g CaCO₃ in 2,7 l abs. Benzol wie das Carbinol **13** fragmentiert, aufgearbeitet und durch Wasserdampfdestillation und Filtration an Kieselgel vorgereinigt. Dabei resultierten 19,9 g eines ternären Gemisches der Verbindungen **19** (41%)⁹⁾, **20** (21%)⁹⁾ und **21** (38%)⁹⁾. Zur Auftrennung wurde dieses Gemisch an 1,5 kg Silicagel chromatographiert, das durch Behandlung mit 45 ml 10proz. wässriger AgNO₃-Lösung (3tägiges Homogenisieren in einer Kugelmühle und 20stdg. Reaktivierung bei 125°) imprägniert worden war. Dabei wurden mit Hexan/Benzol 9:1 1 g reines **20** eluiert, das nach Kristallisation bei 79–80° schmolz. – NMR.: 1,37, s, 4a-CH₃; 1,79, s, 1-CH₃; 3,78, s, OCH₃; 6,70, m, CH(6) + CH(8); 7,30, d, $J_{5,6} = 8$, CH(5). – MS.: $M^+ = 242$.

C₁₇H₂₂O Ber. C 84,25 H 9,15% Gef. C 84,01 H 9,18%

Nach Übergangsfractionen wurden mit Hexan/Benzol 4:1 8,6 g **21** erhalten, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten und nur durch ein NMR.-Spektrum charakterisiert wurden. – NMR.: 1,30, s, 4a-CH₃; 1,78, bs, 1-CH₃; 3,80, s, OCH₃; 5,47, b, CH(2); 6,80, bm, CH(6) + CH(8); 7,25, d, J_{5,6} = 8, CH(5).

Schliesslich wurden mit Hexan/Benzol 1:1 9,6 g des bisher amorphen Fragmentierungsproduktes **19** eluiert, die nach Charakterisierung durch ein NMR.-Spektrum direkt weiterverarbeitet wurden. – NMR.: 1,27, s, 4a-CH₃; 3,75, s, OCH₃; 4,75, b, 1-CH₂; 6,70, m, CH(6) + CH(8); 7,18, d, J_{5,6} = 8, CH(5).

1-Oxo-7-methoxy-4aα-methyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-10aα-phenanthren (23). 9,5 g **19** wurden in 500 ml Äther bei -70° während 2 Std. ozonisiert. Dann liess man die Lösung auf Zimmertemp. aufwärmen, fügte nochmals 200 ml Äther zu und tropfte die Ozonidlösung zu einer Lösung von 10 g LiAlH₄ in weiteren 300 ml Äther. Nach 2 stdg. Reduktion bei Zimmertemp. gab man vorsichtig 100 ml einer gesättigten wässrigen (NH₄)₂SO₄-Lösung zu und arbeitet wie üblich auf. Dabei resultierten 9,7 g eines binären Gemisches der epimeren C(1)-Alkohole **22** [IR.: 3360, 1610, 1500 (liq.)], die direkt in 500 ml Aceton während 10 Min. bei Zimmertemp. mit einem Überschuss an 8N CrO₃ in 8N wässriger Schwefelsäure oxydiert wurden. Dann gab man 500 ml gesättigte wässrige NaOAc-Lösung zu und arbeitete auf. Nach anschliessender Chromatographie an Kieselgel in Benzollösung resultierten 7,4 g **23**, die bisher nicht kristallisierten. [α]_D = -85° (1,82). – IR.: 1702, 1610, 1499. – NMR.: 1,36, s, 4a-CH₃; 3,82, s, OCH₃; 6,80, m, CH(6) + CH(8); 7,25, d, J_{5,6} = 8, CH(5). – MS.: M⁺ = 244 (C₁₈H₂₀O₂).

Saure Isomerisierung des aus den Verbindungen 14, 15 und 16 bestehenden ternären Produktgemisches der Fragmentierung von 17. 250 ml Methanol wurden während 4 Std. mit HCl gesättigt. Dann tropfte man 7,95 g des Fragmentierungsolefingemisches **14** + **15** + **16** in 100 ml Methanol zu, belies unter Rühren 2 Std. bei Zimmertemp., dampfte dann im Vakuum ein und filtrierte das Rohprodukt in Hexan an Silicagel. Dabei wurden 7,16 g eines binären Gemisches erhalten, das nach NMR.-Spektrum zu 68% aus **15** und zu 32% aus **16** (Mittel aus fünf Versuchen)⁹⁾ bestand. Dieses Gemisch liess sich, wenn auch unter grossen Verlusten, präparativ gas-chromatographisch auftrennen (SE-52; 205°), wobei 1,045 g **16** [NMR.: 1,30, s, 4a-CH₃; 1,75, s, 1-CH₃; 5,45, b, CH(2); 7,10, bm, CH(5) + CH(6) + CH(7) + CH(8)]. – MS.: M⁺ = 212 (C₁₆H₂₀) und 1,381 g **15** [NMR.: 1,40, s, 4a-CH₃; 1,70, s, 1-CH₃; 7,10, bm, CH(5) + CH(6) + CH(7) + CH(8)]. – MS.: M⁺ = 212 (C₁₆H₂₀)] resultierten.

C. Reaktionsfolge Schema 4. – *9,10-Dioxo-1β,4aα-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-10aα-phenanthren-1α-carbonsäuremethylester (24)*. Zu einer Lösung von 10 g **3** in 100 ml Eisessig wurde bei 60° langsam unter Rühren eine Lösung von 18 g CrO₃ in 108 ml 80proz. wässrigem Eisessig getropft. Nach beendeter Zugabe (ca. 3 Std.) wurde weitere 2 Std. bei 60° und anschliessend über Nacht bei Zimmertemp. gerührt, dann die Reaktionsmischung durch Zugabe von gesättigter wässriger NaOAc-Lösung auf pH5 gepuffert und aufgearbeitet. Dabei resultierten 9,86 g Kristalle, die nach Umkristallisation bei 125–129° schmolzen. [α]_D = -221° (0,95 in Äthanol). – IR.: 1728, 1686, 1600, 1463. – UV.: 290 (6180). – NMR.: 0,65, s, 1-CH₃; 1,28, s, 4a-CH₃; 3,25, s, CH(10a); 3,70, s, COOCH₃; 7,60, bm, CH(5) + CH(6) + CH(7); 8,10, m, CH(8) (CCl₄). – MS.: M⁺ = 300.

C₁₈H₂₀O₄ Ber. C 71,98 H 6,71% Gef. C 71,28 H 6,76%

9-Oxo-10-acetoxy-1β,4aα-dimethyl-1,2,3,4,4a,9-hexahydro-phenanthren-1α-carbonsäuremethylester (25). 10,3 g **24** wurden mit 4,5 g wasserfreiem NaOAc in 200 ml Acetanhydrid 1 Std. gekocht. Die Hauptmenge des Acetanhydrids wurde darauf unter mehrmaliger Zugabe von Benzol im Vakuum am Rotationsverdampfer azeotrop entfernt. Nach Aufarbeitung resultierten 11,9 g Kristalle, die nach drei Umkristallisationen bei 117–119° schmolzen. [α]_D = -106° (1,50 in Äthanol). – IR.: 1769, 1733, 1668, 1608, 1461, 1260. – UV.: 267 (12800). – NMR.: 1,48, s, 1-CH₃; 1,62, s, 4a-CH₃; 2,28, s, 10-OCOCH₃; 3,75, s, COOCH₃; 7,50, bm, CH(5) + CH(6) + CH(7); 8,20, m, CH(8). – MS.: M⁺ = 342.

C₂₀H₂₂O₅ Ber. C 70,16 H 6,48% Gef. C 70,20 H 6,52%

1β,4aα-Dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-10aβ-phenanthren-1α-carbonsäuremethylester (26). 1,0 g **25** wurden in 150 ml Äthanol und 3 ml konz. Salzsäure in Gegenwart von 1,2 g 10proz. Pd/C (Engelhard Industries SA) unter Zusatz von 0,6 g PdCl₂ erschöpfend hydriert (Reaktionsdauer ca. 4 Std.). Dann filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte im Vakuum ein und chromato-

graphierte das resultierende Rohprodukt in Benzol an Kieselgel. Dabei eluierte man 725 mg Kristalle, die nach Umkristallisation bei 138–139° schmolzen. $[\alpha]_D = -139^\circ (1,75)$. – IR.: 1720, 1488, 1450. – UV.: 266 (660), 273 (660). – NMR.: 1,05, s, 4a-CH₃; 1,30, s, 1-CH₃; 2,90, *bm*, CH₂(9); 3,70, s, COOCH₃; 7,20, *bm*, CH(5) + CH(6) + CH(7) + CH(8). – MS.: $M^+ = 272$.

C₁₈H₂₄O₂ Ber. C 79,37 H 8,88% Gef. C 79,41 H 8,96%

9-Oxo-1β,4αα-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-10αβ-phenanthren-1α-carbonsäuremethyl-ester (27). 2,394 g **26** wurden in 50 ml Eisessig bei 40° langsam mit einer Lösung von 2,8 g CrO₃ in 15 ml 80proz. Eisessigsäure versetzt und weitere 30 Min. bei dieser Temp. belassen. Dann goss man auf Eiswasser, extrahierte mit Äther und wusch nacheinander mit gesättigten wässrigen Lösungen von NaOAc, NaHCO₃ und NaCl. Nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Phase resultierten 2,47 g kristallines Rohprodukt, die in Hexan/Aceton 19:1 an Kieselgel chromatographiert wurden. Dabei eluierte man u.a. 1,885 g **27**, die nach Kristallisation bei 145–147° schmolzen. $[\alpha]_D = -91^\circ (0,52)$. – IR.: 1725, 1680, 1602, 1454. – NMR.: 1,13, s, 4a-CH₃; 1,28, s, 1-CH₃; 3,73, s, COOCH₃; 7,40, *bm*, CH(5) + CH(6) + CH(7); 8,00, *m*, CH(8). – MS.: $M^+ = 286$.

C₁₈H₂₂O₃ Ber. C 75,49 H 7,74% Gef. C 75,41 H 7,67%

7-Nitro-9-oxo-1β,4αα-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-10αβ-phenanthren-1α-carbonsäuremethyl-ester (28). 2,847 g **27** wurden in 15 ml konz. H₂SO₄ gelöst, auf –2° abgekühlt, unter Rühren ein auf –2° vorgekühltes Gemisch von 0,85 ml konz. HNO₃ und 10,15 ml konz. H₂SO₄ zuge tropft und 1 Std. bei –2° belassen. Anschliessend gab man auf Eiswasser und arbeitete mit CH₂Cl₂ als organische Phase wie üblich auf. Dabei resultierten 2,851 g Kristalle, die aus Essigester umkristallisiert bei 217° schmolzen. $[\alpha]_D = -104^\circ (0,50)$. – IR.: 1725, 1692, 1610, 1528. – NMR.: 1,22, s, 4a-CH₃; 1,33, s, 1-CH₃; 3,77, s, COOCH₃; 7,68, *d*, J_{5,6} = 9, CH(5); 8,36, *d*, J_{5,6} = 9 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{6,8} = 3), CH(6); 8,84, *d*, J_{6,8} = 3, CH(8). – MS.: $M^+ = 331$.

C₁₈H₂₁NO₅ Ber. C 65,24 H 6,39 N 4,23% Gef. C 65,26 H 6,37 N 4,20%

7-Hydroxy-1β,4αα-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-10αβ-phenanthren-1α-carbonsäuremethyl-ester (30). 1,256 g **28** wurden in 500 ml Äthanol und 25 ml konz. Salzsäure in Gegenwart von 1,2 g 5proz. Pd/C unter Zusatz von 0,7 g PdCl₂ wie **5**→**6** hydriert und aufgearbeitet. Dabei resultierten 1,282 g **29** [IR.: 3400, 2580, 1725, 1598 (KBr). – NMR.: 0,98, s, 4a-CH₃; 1,28, s, 1-CH₃; 3,70, s, COOCH₃; 7,20, *bm*, CH(5) + CH(6) + CH(8); 8,20, *b*, NH₃⁺. – MS.: $M^+ - HCl = 287$], die ohne vollständige Charakterisierung roh weiterverarbeitet wurden. 1,10 g ungereinigtes Hydrochlorid **29** wurden anschliessend wie **6**→**7** diazotiert (45 ml 10proz. Salzsäure, 550 mg NaNO₂ in 12 ml Wasser; 900 mg Harnstoff in 12 ml Wasser) und verkocht (180 ml 15proz. Schwefelsäure. Dabei erhielt man praktisch quantitativ das Phenol **30**, das nach Sublimation im Hochvakuum und Kristallisation bei 144° schmolz. $[\alpha]_D = -139^\circ (0,48)$. – IR.: 3620, 1733, 1590, 1500 (CCl₄). – NMR.: 1,00, s, 4a-CH₃; 1,30, s, 1-CH₃; 3,72, s, COOCH₃; 6,67, *m*, CH(6) + CH(8); 7,18, *d*, J_{5,6} = 8, CH(5). – MS.: $M^+ = 288$.

C₁₈H₂₄O₃ Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,98 H 8,33%

7-Methoxy-1β,4αα-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-10αβ-phenanthren-1α-carbonsäuremethyl-ester (31). 570 mg **30** wurden analog zu **7**→**8** methyliert (2,8 g K₂CO₃, 65 ml Aceton, 1 ml Dimethylsulfat), wobei 555 mg Kristalle erhalten wurden, die 2mal umkristallisiert bei 91° schmolzen. $[\alpha]_D = -123^\circ (0,31)$. – IR.: 1735, 1615, 1505 (CCl₄). – NMR.: 1,02, s, 4a-CH₃; 1,29, s, 1-CH₃; 3,67 + 3,77, 2s, COOCH₃ + OCH₃; 6,70, *m*, CH(6) + CH(8); 7,18, *d*, J_{5,6} = 8, CH(5). – MS.: $M^+ = 302$.

C₁₈H₂₆O₃ Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,36 H 8,67%

Carbinol 32. 374 mg **31** wurden analog zu **3**→**17** umgesetzt, aufgearbeitet und gereinigt. Dabei resultierten 428 mg **32**, die bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. – IR.: 3610, 3580, 1608, 1499, 1468, 1447, 1282, 1038. – NMR.: 1,48 + 1,54, 2s, 1-CH₃ + 4a-CH₃; 3,76, OCH₃; 6,70, *m*, CH(6) + CH(8); 7,60, *bm*, CH(5) + 10 arom. Protonen der Diphenylgruppierung.

Pb(OAc)₄-Fragmentierung von 32. 172 mg **32** wurden mit 400 mg Pb(OAc)₄ und 500 mg CaCO₃ in 30 ml Benzol wie das Carbinol **13** umgesetzt, aufgearbeitet und das Rohprodukt durch Filtration an Kieselgel gereinigt. Dabei wurden 72 mg eines ternären Gemisches der Verbindungen **20**, **33** und **34** erhalten. NMR.-Spektrum des Gemisches: 1,03, s, 1,8H, 4a-CH₃ von **34**; 1,32, s, 0,6H, 4a-CH₃ von **33**; 1,37, s, 0,6H, 4a-CH₃ von **20**; 3,78, s, OCH₃; 4,60 + 4,90, 2b, 0,4H, 1-CH₂ von **33**; 5,50, *b*, 0,55H, CH(2) von **34**; 6,50–7,40, *bm*, CH(5) + CH(6) + CH(8). Gemäss diesem NMR.-

Spektrum besteht das obige Gemisch aus 20% **33**, 25% **20** sowie 55% **34**⁹. Auf die Auftrennung des Gemisches wurde verzichtet, da sich diese Fragmentierung gegenüber **18**→**19** als weniger ergiebig erwies.

D. Reaktionsfolge Schema 5. – *1-Oxo-2-furfuryliden-7-methoxy-4 α -methyl-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-octahydro-10a ξ -phenanthren (35)*. 1,883 g **23** wurden unter Lichtausschluss unter Argon in 270 ml Methanol mit 18 ml 20proz. wässriger Natronlauge 30 Min. bei Zimmertemp. gerührt. Dann gab man 1,8 ml frisch destilliertes Furfurol zu und rührte über Nacht weiterhin bei Zimmertemp. Anschliessend arbeitete man auf und befreite das Rohprodukt bei Zimmertemp. im Hochvakuum vom überschüssigen Furfurol. Durch Chromatographie in Benzol-Essigester 50:1 an Florisil wurden 2,031 g **35** eluiert. Smp. nach Kristallisation aus Diisopropyläther: 80–81°. $[\alpha]_D = +54^\circ$ (1,28). – IR.: 1667, 1608, 1586, 1499. – NMR.: 1,40, s, 4a-CH₃; 3,76, s, OCH₃; 6,60–7,80, div. bm, CH(5) + CH(6) + CH(8) + 4 Protonen der Furfurylidengruppe. – MS.: $M^+ = 322$.

C₂₁H₂₂O₃ Ber. C 78,23 H 6,88% Gef. C 78,18 H 6,92%

Methylierung von 35. 4,2 g **35** wurden in 60 ml abs. Benzol unter Lichtausschluss in einer N₂-Atmosphäre langsam zu 9 g K(*t*-BuO) in 250 ml *t*-Butylalkohol und 25 ml abs. Benzol getropft. Dann gab man bei 0° langsam 40 ml frisch destilliertes Methyljodid zu. Anschliessend liess man auf Zimmertemp. erwärmen, belies unter diesen Bedingungen über Nacht, arbeitet wie üblich auf und chromatographierte in Benzol-Essigester 50:1 an Florisil. Dabei resultierten u.a. 3,48 g C(10a)-Epimerengemisch **36**, das ohne Auftrennung weiterverarbeitet wurde. – IR.-Spektrum des Gemisches: 1680, 1610, 1502, 1469. – NMR.-Spektrum des Gemisches: u.a. $\delta = 1,08 + 1,19$, 2s, je 2,2H, 4a-CH₃ + 10a-CH₃ der 10a β -Methylkomponente; 1,21 + 1,30, 2s, je 0,8H, 4a-CH₃ + 10a-CH₃ der 10a α -Methylkomponente; 3,75, s, 0,8H, OCH₃ der 10a α -Komponente; 3,80, s, 2,2H, OCH₃ der 10a β -Komponente (Zuordnungen aufgrund der Überführung dieses Gemisches in die Ketone **40** und **41**, deren konfigurativer Aufbau bestimmt worden ist; vgl. den theoret. Teil dieser Mitt.).

5-Methoxy-17-oxo-14 α -methyl- $\Delta^{5,7,9}$ -des-A-östratrien (40) und 5-Methoxy-17-oxo-14 α -methyl- $\Delta^{5,7,9}$ -des-A-13 α -östratrien (41). Zur Lösung von 1,44 g Epimerengemisch **36** in 10 ml Benzol wurden 650 ml Methanol und bei 0°, portionenweise, 26 g NaOCH₃ gegeben. Dann erwärmte man auf 40° und gab in zeitlichen Abständen von je 10 Std. je 63 ml Perhydrol zu. Schliesslich wurde mit Essigester verdünnt und wie üblich sauer/neutral aufgearbeitet. Der Neutralteil wurde nicht näher untersucht. Die organische Phase, die die Säureanteile enthielt, wurde vor dem Eindampfen zusätzlich mit gesättigten wässrigen Lösungen von NaCl, KI, Na₂S₂O₃ und nochmals NaCl gewaschen. Der aus den an C(13)-epimeren Dicarbonsäuren **37** und Furan-2-carbonsäure bestehende Säureteil wurde in Äther bis zum vollständigen Umsatz mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Dann dampfte man im Vakuum ein und trocknete zur Entfernung des Furan-2-carbonsäuremethylesters über Nacht bei Zimmertemp. im Hochvakuum. Dabei wurden 1,10 g der C(13)-epimeren Diester **38** erhalten, die, ohne Charakterisierung weiterverarbeitet wurden. Das obige Gemisch (vgl. **38**) wurde in 80 ml abs. Tetrahydrofuran unter N₂ zu einer Suspension von 850 mg Natriumhydrid-Dispersion (vorgängig durch mehrmaliges Waschen mit abs. Pentan von anhaftenden Paraffinen befreit) in weiteren 20 ml abs. Tetrahydrofuran gegeben und über Nacht gekocht. Anschliessend wurde der NaH-Überschuss mit konz. wässriger (NH₄)₂SO₄-Lösung zerstört und sauer/neutral aufgearbeitet. Dabei erhielt man 734 mg Neutralteil bestehend aus dem 13,16-Isomerengemisch **39**, die ebenfalls ohne Charakterisierung und Reinigung weiter umgesetzt wurden. Zur Esterverseifung und Decarboxylierung wurde das obige Gemisch (734 mg; vgl. **39**) in 45 ml peroxydfreiem Dioxan und 15 ml Wasser mit 6 ml 2N wässriger Natronlauge unter N₂ 3 Std. bei Zimmertemp. gerührt, anschliessend 6 Std. gekocht und darauf nochmals 6 Std. bei Zimmertemp. belassen. Übliche Aufarbeitung ergab dann 595 mg eines kristallinen Gemisches der 17-Ketone **40** und **41**, das durch Chromatographie an Kieselgel in Hexan/Diisopropyläther 20:1 sowie 10:1 in seine Komponenten getrennt werden konnte. Dabei wurden zuerst 61 mg **41** eluiert, die nach Kristallisation aus Äther/Hexan bei 37–38° schmolzen. $[\alpha]_D = -170^\circ$ (1,00). – IR.: 1738, 1612, 1503, 1479. – UV.: 279 (2100), 286 (2000). – NMR.: 1,05, s, CH₃(18); 1,32, s, 14-CH₃; 3,82, s, OCH₃, 6,60, d, $J_{6,10} = 2,5$, CH(10); 6,82, d, $J_{6,7} = 8$ (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{6,10} = 2,5$), CH(6); 7,40, d, $J_{6,7} = 8$, CH(7). – MS.: $M^+ = 244$. CD.: 318 ($\Delta\epsilon = -1,77$), 306 ($\Delta\epsilon = -2,99$), 296 ($\Delta\epsilon = -3,33$), 291 ($\Delta\epsilon = -3,13$) in Acetonitril.

C₁₆H₂₀O₂ Ber. C 78,65, H 8,25% Gef. C 78,39 H 8,33%

Spätere Fraktionen ergaben 291 mg **40**, die nach Kristallisation aus Äther/Hexan bei 117° schmolzen. $[\alpha]_D = +44^\circ$ (1,00). - IR.: 1738, 1612, 1578, 1504, 1470. - UV.: 279 (2500), 287 (2350). - NMR.: 0,86, s, CH₃(18); 1,10, s, 14-CH₃; 3,83, s, OCH₃; 6,70-7,20, div. m, CH(6) + CH(7) + CH(10). - MS.: M⁺ = 244. - CD.: 311 ($\Delta\epsilon = +1,37$, Schulter), 300 ($\Delta\epsilon = +1,96$), 282 ($\Delta\epsilon = +1,90$) in Acetonitril.

C₁₆H₂₀O₂ Ber. C 78,65 H 8,25% Gef. C 78,44 H 8,27%

Photochemische Isomerisierung von 40. 385 mg **40** wurden in 150 ml Benzol in Portionen von je 10 ml in Quarzröhrchen mit einem wassergekühlten Hg-Hochdruckbrenner (Q 81; Hanau; Abstand zum Brenner 10 cm; N₂-Atmosphäre) unter Rühren je 15 Min. bestrahlt. Dann wurden die einzelnen Portionen vereinigt, im Vakuum eingedampft und in Hexan/Diisopropyläther 20:1 an Kieselgel chromatographiert. Dabei wurden 100 mg unverändertes Edukt **40**, 154 mg Isomerisierungsprodukt **41** sowie 60 mg Mischfraktionen der beiden Ketone **40** und **41** erhalten (Identifikationen nach Misch-Smp., DC. und NMR.-Spektren).

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Ein Teil der NMR.-Spektren wurden im Laboratorium von Herrn Prof. Dr. J. F. M. Oth aufgenommen. Für die massenspektroskopischen Analysen und Interpretationen danken wir Herrn PD Dr. J. Seibl und Herrn R. Robbiani. Herrn K. Job danken wir für die Herstellung von Dehydroabietinsäure sowie von Desisopropyl-allo-dehydroabietinsäure aus Kolophonium.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 248. Mitt.: R. Imhof, F. Marti, B. P. Schaffner & H. Wehrli *Helv. 56*, 1920 (1973).
- [2] L. F. Fieser & W. P. Campbell, *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 159 (1938).
- [3] R. H. Bible & R. R. Burtner, *J. org. Chemistry* **26**, 1174 (1961).
- [4] B. R. Davis & W. B. Watkins, *Tetrahedron* **24**, 2165 (1968).
- [5] P. R. Witt, *Diss. Univ. Nebraska*; *Diss. Abstr.* **32B**, 847 (1971).
- [6] H. H. Zeiss & W. B. Martin, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5935 (1953).
- [7] P. F. Ritchie, T. F. Sanderson & L. F. McBurney, *J. Amer. chem. Soc.*, **76**, 723 (1954).
- [8] T. F. Sanderson, *U. S. Pat.* 2750367 (1956).
- [9] A. W. Burgstahler & L. R. Worden, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2587 (1961).
- [10] E. Wenkert, R. W. J. Carney & C. Kaneko, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4440 (1961).
- [11] J. W. Huffman & P. K. Arpakos, *J. org. Chemistry* **30**, 1604 (1965).
- [12] C. R. Bennett, R. C. Cambie, R. A. Franich & T. J. Fullerton, *Austr. J. Chemistry* **22**, 1711 (1969).
- [13] R. C. Cambie & R. A. Franich, *Austr. J. Chemistry* **24**, 117 (1971).
- [14] A. Tahara, Y. Harigaya & M. Onda, *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 459 (1972).
- [15] L. Velluz, J. Valls & G. Nominé, *Angew. Chem.* **77**, 185 (1965).
- [16] *Handbook of Naturally Occurring Compounds*, Academic Press, New York und London 1972.
- [17] P. Crabbé, *Rec. Chem. Progr.* **20**, 189 (1959).
- [18] W. Voser, D. E. White, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **35**, 830 (1952).
- [19] W. Voser, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **36**, 299 (1953).
- [20] D. H. R. Barton, D. A. J. Ives & B. R. Thomas, *J. chem. Soc.* **1954**, 903.
- [21] G. R. Pettit & P. Hofer, *Helv.* **46**, 2142 (1963).
- [22] D. H. R. Barton & D. Kumari, *Liebigs Ann. Chem.* **737**, 108 (1970).
- [23] C. W. Shoppee, N. W. Hughes, R. E. Lack & J. T. Pinhey, *J. chem. Soc. (C)* **1970**, 1443.
- [24] R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives & R. B. Kelly, *J. chem. Soc.* **1957**, 1131.
- [25] a) T. Wirthlin, H. Wehrli & O. Jeger, *Helv.* **57**, 368 (1974);
b) G. Koyama, *Helv.* **57**, 370 (1974).
- [26] M. Ohta & L. Ohmori, *Chem. Pharm. Bull.* **5**, 91 (1957).
- [27] E. Wenkert & B. G. Jackson, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 211 (1958).
- [28] E. Wenkert & J. W. Chamberlin, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 688 (1959).
- [29] J. S. Martin & B. P. Dailey, *J. chem. Physics* **39**, 1722 (1963).
- [30] A. Brossi, H. Gulmann & O. Jeger, *Helv.* **33**, 1730 (1950).
- [31] R. P. Jacobsen, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4709 (1953).
- [32] J. W. Huffman & R. F. Stockel, *J. org. Chemistry* **28**, 506 (1963).

- [33] R. F. Stockel, *Canad. J. Chemistry*, **41**, 834 (1963).
 [34] J. W. Huffman, *J. org. Chemistry* **37**, 17 (1972).
 [35] R. C. Cambie & W. A. Denny, *Austr. J. Chemistry* **22**, 1699 (1969).
 [36] C. R. Bennett & R. C. Cambie, *Tetrahedron* **23**, 927 (1967).
 [37] L. H. Zalkow & D. R. Brannon, *J. chem. Soc.* **1964**, 5497.
 [38] N. P. Jensen & W. S. Johnson, *J. org. Chemistry* **32**, 2045 (1967).
 [39] L. Canonica, B. Danieli, P. Manitto & G. Russo, *Gazz. chim. ital.* **98**, 696 (1968).
 [40] T. Wirthlin, *Diss. ETH Zürich* (1973).
 [41] M. Amorosa, L. Caglioti, G. Cainelli, H. Immer, J. Keller, H. Wehrli, M. Lj. Mihailović, K. Schaffner, D. Arigoni & O. Jeger, *Helv.* **45**, 2674 (1962).
 [42] H. H. Zeiss, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 302 (1947).
 [43] H. W. Whitlock & L. E. Overman, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 2247 (1971).
 [44] R. Robinson, *J. chem. Soc.* **1938**, 1390.
 [45] A. Koebner & R. Robinson, *J. chem. Soc.* **1938**, 1994.
 [46] A. J. Birch, R. Jaeger & R. Robinson, *J. chem. Soc.* **1945**, 582.
 [47] J. E. Cole, W. S. Johnson, P. A. Robins & J. Walker, *J. chem. Soc.* **1962**, 244.
 [48] H. W. Whitlock & L. E. Overman, *J. org. Chemistry* **34**, 1962 (1969).
 [49] P. Crabbé, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, Holden-Day, San Francisco (1965) p. 20.
 [50] J. F. Biellmann, P. Crabbé & G. Ourisson, *Tetrahedron* **3**, 303 (1958).
 [51] H. Wehrli & K. Schaffner, *Helv.* **45**, 385 (1962).
 [52] R. Binder & H. Wehrli, *Helv.* **51**, 1989 (1968).

39. Steroids and Sex Hormones

Part 250¹⁾

Transformation of Dehydroabietic Acid into 14-Methyl-Steroids II

The Synthesis of

3-Oxo-17 β -acetoxy-14 α -methyl- Δ^4 -8 α , 9 β , 10 α , 13 α -estrene

Preliminary Communication²⁾

by Toni Wirthlin, Hansuli Wehrli, and Oskar Jeger

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(8. I. 74)

Zusammenfassung. Im Rahmen der vorliegenden Mitteilung berichten wir über den partial-synthetischen Aufbau von 3-Oxo-17 β -acetoxy-14 α -methyl- Δ^4 -8 α , 9 β , 10 α , 13 α - δ stren (**12**), dessen Struktur anschliessend mittels dreidimensionaler Röntgenanalyse [2] sichergestellt worden ist. Als Ausgangsmaterial der Synthese diente die tricyclische Verbindung **2**, die, zusammen mit **3**, von uns (s. vorhergehende Mitt. [1]), aus Dehydroabietinsäure (**1**) dargestellt worden ist.

We have already described an 18-stage conversion of dehydroabietic acid (**1**) into a (1:4)-mixture of C/D-*cis*-compound **2** and C/D-*trans*-isomer **3**³⁾. The minor isomer **2** served now as the starting material for the preparation of 3-oxo-17 β -acetoxy-14 α -methyl- Δ^4 -8 α , 9 β , 10 α , 13 α -estrene (**12**) along lines developed by Velluz *et al.*

1) For part 249, see [1].

2) Full paper: *Helv.*, in preparation.

3) The steric arrangement of the new compounds **2**–**12** follows from transformation into **12**, whose structure and configuration were established by X-ray analysis [2].