

## 226. Totalsynthese von (+)-*D*-Homoöstron-3-methyläther

von Jürg Gutzwiller, Werner Meier und Andor Fürst

Pharmazeutische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel  
Herrn Prof. *Tadeus Reichstein* zum 80. Geburtstag gewidmet

(25.VII.77)

---

### Total Synthesis of (+)-*D*-Homoestrone 3-methyl ether

#### Summary

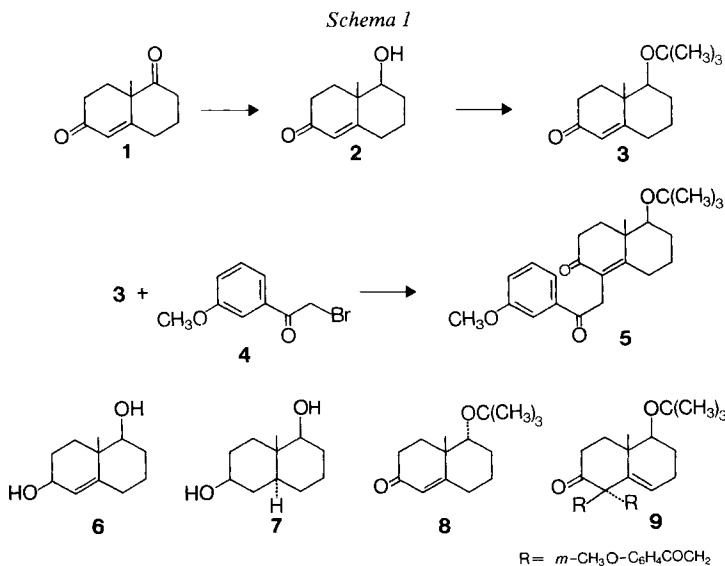
A novel total synthesis of (+)-*D*-homoestrone 3-methyl ether (**21**) is described starting from (*S*)-8 $\alpha$ -methyl-3,4,8,8 $\alpha$ -tetrahydro-2*H*,7*H*-naphthalene-1,6-dione (**1**) as a chiral synthon for the rings C and D. The key step involves alkylation of the derived **3** with *m*-methoxyphenacyl bromide (**4**) as an AB-building block to give the dioxo-secosteroid **5**. Hydrogenation of **5** affords the *trans*-decalone **11**. As by-products the epimeric *cis*-decalones **12** and **13** were characterized. Cyclization of **11** leads under kinetic control predominantly to the  $\Delta^{9(11)}$ -tetraene **14**. Catalytic hydrogenation of **14** and subsequent modification in ring D give the title compound **21**. It was found that **14** and also the derived  $\Delta^8$ -isomer **15a** add hydrogen from the  $\alpha$ -face of the molecule to an extent of about 80%. The 8 $\alpha$ -*D*-homoestrone derivatives **20a** and **23** as well as the 9 $\beta$ -isomers **19a** and **22** were characterized.

---

*D*-Homoöstron ist als erster Vertreter dieser Verbindungsklasse bereits im Jahre 1941 partialsynthetisch aus Östron hergestellt worden [1]. Während für racemisches *D*-Homoöstron mehrere Totalsynthesen bekannt sind [2-7], ist in der optisch aktiven Reihe lediglich eine, nämlich jene für das *D*-Homoöstradiol-Derivat **18a** beschrieben worden [8]. Die Chiralität wurde dabei durch mikrobiologische Reduktion eines nach dem Syntheschema von *Torgov-Smith* hergestellten prochiralen 8,14-Secosteroids eingeführt. Im Zusammenhang mit Untersuchungen über *D*-Homosteroide haben wir uns für einen von der Mikrobiologie unabhängigen totalsynthetischen Zugang zu (+)-*D*-Homoöstron-3-methyläther (**21**) interessiert, wobei wir auch die Herstellung von Stereoisomeren ins Auge fassten.

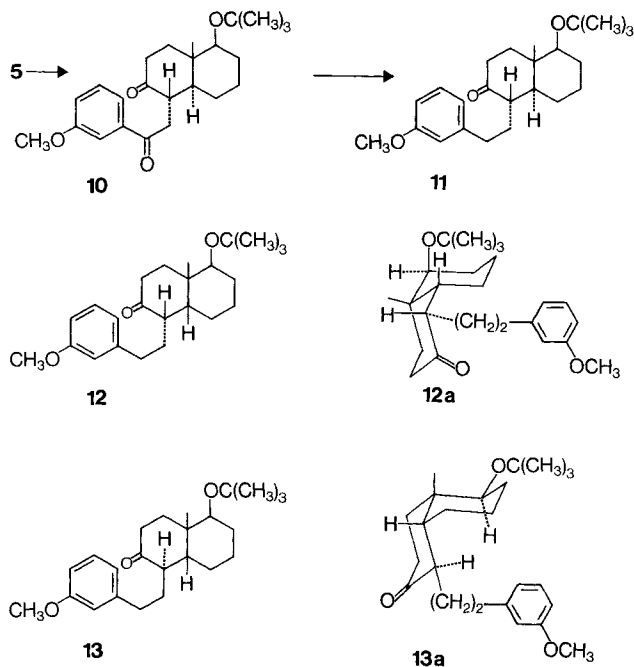
Die in dieser Arbeit beschriebene Synthese weist einen Schlüsselschritt auf, wie ihn neulich *Eder et al.* [9] zur Totalsynthese von Östradiol benützt haben, und welcher in der Verknüpfung eines optisch aktiven Bausteins für die Ringe C und D mit *m*-Methoxyphenacylbromid (**4**) als AB-Teil besteht. Als Baustein für die Ringe C und D bot sich das neuerdings durch asymmetrische Synthese leicht zugängliche (*S*)-konfigurierte Octalindion **1** [10] an. Da jedoch von der racemischen Reihe her bekannt war, dass die Alkylierung von **1** mit *m*-Methoxyphenäthylbromid und diejenige eines aus **1** abgeleiteten Dien-amins mit **4** [11] mit schlechten Ausbeuten verlaufen, wählten wir den *t*-Butyläther **3** für die Reaktion mit **4**.

Zur Herstellung von **3** (s. *Schema 1*) wurde **1** mit Natriumborhydrid in 87,5% Ausbeute zum Hydroxy-enon **2** reduziert, welches bereits früher von *Prelog et al.* [12] durch mikrobiologische Reduktion von racemischem **1** erhalten worden war. Umsetzung von **2** mit 2-Methylpropen nach [13] lieferte **3** in 85,6% Ausbeute. Die Reduktion von **1** verlief auch bei Anwendung milder Bedingungen nicht ganz selektiv. Als Nebenprodukte liessen sich der Allylkohol **6** und ein gesättigtes Diol



der wahrscheinlichen Struktur **7** abtrennen. Zusätzlich wurde nach Verätherung von nicht ganz einheitlichem **2** der epimere *t*-Butyläther **8** isoliert. Die Racemate von **2**, **6** und **7** sind in der Literatur als Reduktionsprodukte von racemischem **1** beschrieben [14] [15]. Die Alkylierung des *t*-Butyläthers **3** mit **4** zum Dioxo-secosteroid **5** verlief mit den besten Ausbeuten (ca. 60%), wenn **3** vorerst durch Erhitzen mit Kalium-*t*-butoxid in das thermodynamisch stabilere Dienolat übergeführt, und dieses bei  $-20^\circ$  mit 0,9 Äquiv. **4** umgesetzt wurde. Trotz Variieren der Reaktionsbedingungen ist es uns dabei – im Gegensatz zu den Befunden in der Indanreihe [9] – nicht gelungen, die Bildung von dialkyliertem Produkt, d.h. von **9**, zu verhindern.

Das Dioxo-secosteroid **5** liess sich durch zwei aufeinanderfolgende Hydrierungen mit Pd/C, zuerst in Essigester in Gegenwart von Triäthylamin, dann in Eisessig, in 78% Ausbeute zum gewünschten *trans*-Decalinderivat **11** reduzieren (s. *Schema 2*). Das chromatographisch isolierte, ca. 92proz. **11** enthielt als Nebenprodukt die beiden *cis*-Isomeren **12** und **13**. Es liess sich zeigen, dass in der ersten Hydrierungsstufe in hoher Ausbeute das Diketon **10** gebildet wurde. Die direkte Hydrierung von **5** mit Pd/C in Eisessig verlief weniger stereoselektiv. Sie führte zu einem Gemisch aus **11** und den beiden *cis*-Isomeren **12** und **13** im Verhältnis von ca. 2:1. Aus diesem wurde nach Ausführung der Folgereaktion (s. unten) ein (9:1)-Gemisch aus **12** und **13** isoliert. Dessen alkalische Äquibrierung ergab dann

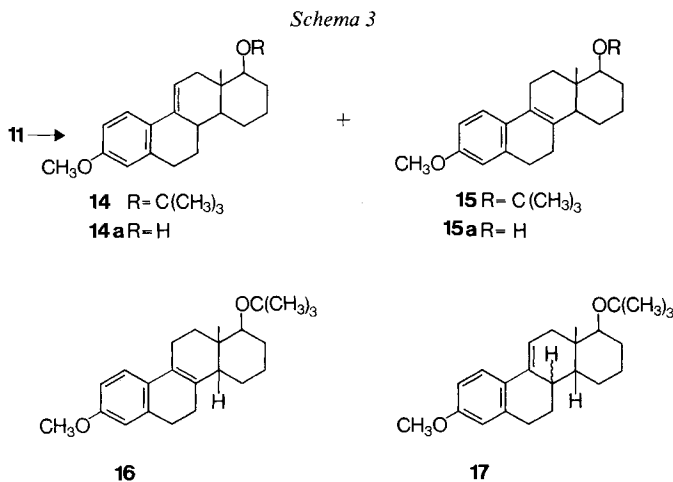
Schema 2<sup>1)</sup>

ein Gemisch aus **12** und **13** im Verhältnis von 3:1, aus welchem die reinen Verbindungen durch Chromatographie abgetrennt wurden.

Die *trans*-Verknüpfung der Ringe in **10** und **11** ist durch die Überführung in die Zielverbindung **21** gesichert. Die äquatoriale Lage des Substituenten an C(8)<sup>1)</sup> in diesen Verbindungen ergibt sich aus dem durch die Oktantenregel geforderten stark positiven Cotton-Effekt. Im Falle von **10** wurde diese Anordnung noch durch <sup>1</sup>H-NMR.-Untersuchungen mit  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$  als Verschiebungsreagens und Doppelresonanzexperimente bei 100 MHz erhärtet. Die dabei für H-C(14) und H-C(8) gefundene Kopplung von 12 Hz zeigt eindeutig die *trans*-diaxiale Lage dieser Protonen an. Auch die für das *cis*-Decalinderivat **13** angegebene Konfiguration (s. auch **13a**) stützt sich auf <sup>1</sup>H-NMR.-Untersuchungen. Die durch Doppelresonanzversuche in  $\text{C}_6\text{D}_6$  bei 270 MHz ermittelten Kopplungen zwischen H-C(8) und H-C(14) sowie H-C(14) und den beiden H-C(15) von **11** bzw. *ca.* 2 und 4 Hz beweisen die *trans*-diaxiale Lage von H-C(8) und H-C(14) bezüglich des C-Ringes bzw. die äquatoriale Lage von H-C(14) bezüglich des D-Ringes und damit auch die *cis*-Verknüpfung der beiden Ringe. H-C(17a) liegt aufgrund der Signalform axial. **13** zeigt das der Oktantenregel entsprechende negative CD.-Maximum, welches allerdings wesentlich stärker ist, als dies nach Kirk & Klyne [16] erwartet wird. Im zweiten *cis*-Decalinderivat **12** (s. auch **12a**), welches aufgrund des Äquilibrierungsversuches das stabilere Isomere ist, lassen sich die Protonen an C(8) und C(14) weder mit  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$  noch mit Doppelresonanz identifizieren. Eindeutig geht

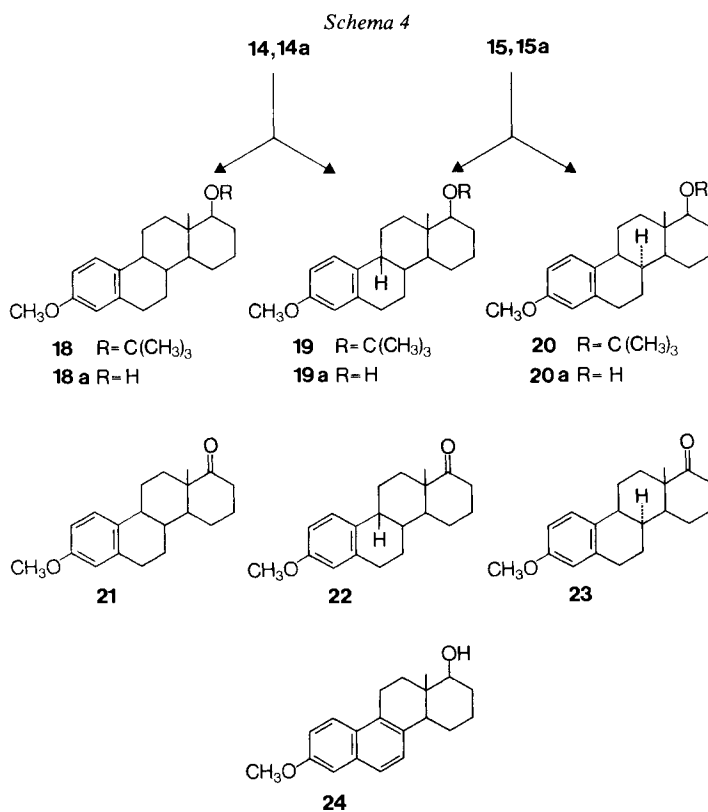
<sup>1)</sup> Die Verbindungen **5** und **10-13** sind wie Steroide numeriert.

aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur die äquatoriale Lage von  $\text{H-C}(17\text{a})$  hervor. Die Lage und Grösse des positiven  $\text{CD}$ -Maximums stimmt jedoch sehr gut mit den für andere *cis*-Decalone gefundenen Daten überein, die an  $\text{C}(8)$ ,  $\text{C}(13)$  und  $\text{C}(14)$ <sup>1</sup>) gleiche sterische Anordnung und absolute Konfiguration wie **12** aufweisen [16].



Nach [3] und [4] führte die saure Cyclodehydratisierung von Secosteroiden des Typs **11** zu nicht näher untersuchten Gemischen von  $\Delta^8$ - und  $\Delta^{9(11)}$ -*D*-Homoöstron-Verbindungen entsprechend **14** und **15** (s. *Schema 3*), während in der *D*-Fünfringreihe bisher nur über die Bildung von  $\Delta^{9(11)}$ -Cyclisierungsprodukten berichtet wurde [4] [17]. Aus unsern Versuchen geht hervor, dass in der *D*-Homoreihe das  $\Delta^{9(11)}$ -Olefin das kinetisch und das  $\Delta^8$ -Olefin das thermodynamisch kontrollierte Cyclisierungsprodukt darstellt. Nach Behandlung von **11** mit methanolischer Salzsäure in der Kälte während kurzer Zeit kristallisierte direkt aus der Reaktionslösung in 68% Ausbeute ein Produkt, das aus der  $\Delta^{9(11)}$ -Verbindung **14** und dem  $\Delta^8$ -Isomeren **15** im Verhältnis von 11,2:1 bestand. Bei Bedingungen, unter welchen die Cyclisierungsprodukte längere Zeit in Lösung blieben, bildete sich dagegen ein Gemisch, in welchem das  $\Delta^8$ -Isomere **15** deutlich überwog. Zudem bewirkte die energische Säurebehandlung eines (2,5:1)-Gemisches aus **14** und **15** neben Ätherspaltung auch Isomerisierung der Doppelbindung, wobei die Alkohole **14a** und **15a** im Verhältnis von 1:3 gebildet wurden.

Die Cyclisierung der *cis*-Decalinderivate **12** und **13** erfolgte weniger leicht als jene von **11**. Dieser Befund ergab sich aus der Cyclisierung des bei der direkten Hydrierung von **5** in Eisessig erhaltenen *ca.* (2:1)-Gemisches aus **11** und **12/13**. Aus einem Ansatz, in welchem **11** praktisch vollständig zu **14** und **15** reagierte, liess sich das bereits erwähnte (9:1)-Gemisch der nicht cyclisierten *cis*-Stereoisomeren **12** und **13** abtrennen. Als neues Produkt wurde zusätzlich die  $14\beta$ - $\Delta^8$ -Verbindung **16** isoliert. Bei zwei weitem, allerdings nur im Gemisch mit **14** und **15** durch GC. und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nachgewiesenen Cyclisierungsprodukten könnte es sich um die an  $\text{C}(8)$  isomeren Tetraene der Formel **17** handeln.



Wie aus der racemischen Reihe bekannt ist [18], kann  $\Delta^{9(11)}$ -*D*-Homoöstron-3-methyläther katalytisch zu **21** hydriert werden. Wir haben das  $\Delta^{9(11)}$ -Olefin **14** mit Pd/C hydriert (s. *Schema 4*) und das *D*-Homoöstradiol-Derivat **18** in 72% Ausbeute isoliert. Die Einwirkung von katalytischen Mengen 70proz. Perchlorsäure auf **18** in Eisessig lieferte in bemerkenswert rascher Reaktion die gewünschte 17a-Hydroxyverbindung **18a**. Nach gleicher Behandlung der Mutterlaugen aus der Hydrierung liess sich in 11,5% Ausbeute eine zu **18a** isomere Verbindung abtrennen, deren CD.-Spektrum das in der *D*-Fünfringreihe für *cis*-Verknüpfung der Ringe B und C charakteristische negative Maximum bei 230 nm [19] zeigt. Dass es sich dabei um 9 $\beta$ -*D*-Homoöstradiol-3-methyläther (**19a**) handelt, ergab sich eindeutig erst aus dem direkten Vergleich mit der 8a-Verbindung **20a**, in welcher die Ringe B und C ebenfalls *cis*-verknüpft sind. Mit **19a** ist erstmals ein Vertreter mit *cis-anti-trans*-Verknüpfung in der *D*-Homoöstran-Reihe beschrieben. Die in optisch aktiver Form noch unbekannte 8a-Verbindung **20a** wurde in Analogie zum Racemat [2] durch katalytische Hydrierung des  $\Delta^8$ -Olefins **15a** erhalten. Da reines **15a** nicht zur Verfügung stand, hydrierten wir ein (3:1)-Gemisch aus **15a** und **14a** mit Pd/C und isolierten die 8a-Verbindung **20a** in 71% Ausbeute (bezogen auf **15a**). Aus der Mutterlauge dieser Hydrierung wurde als neues Produkt das *D*-Homoequilenin-Derivat **24** abgetrennt. Aus der Analyse der Hydrierungsgemische mittels GC. und

$^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie kann geschlossen werden, dass sowohl das  $\Delta^9(11)$ -Olefin **14** als auch das  $\Delta^8$ -Olefin **15a** Wasserstoff zu rund 80% von der  $\alpha$ -Seite her aufnehmen.

Die Überführung von *D*-Homoöstradiol-3-methyläther (**18a**) in die Zielverbindung **21** sowie die zwecks Charakterisierung durchgeführten Umwandlungen der 17 $\alpha$ -Alkohole **19a** und **20a** in die noch unbekanntenen 17 $\alpha$ -Ketone **22** und **23** erfolgten durch Chromsäure-Oxydation. **21** erwies sich als identisch mit einem durch Ringerweiterung aus natürlichem Östron nach [1] hergestellten Vergleichspräparat.

Für die Ausführung und Mithilfe bei der Interpretation analytischer Arbeiten danken wir Frau Dr. M. Grosjean (UV., IR.), den Herren Dr. K. Noack (ORD., CD.), Dr. W. Arnold und Dr. G. Englert (NMR.), W. Meister und Dr. W. Vetter (MS.), W. Walther und Dr. M. Vecchi (GC.) sowie Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen). Unser besonderer Dank gebührt Herrn J. Ackermann für geschickte experimentelle Mitarbeit.

### Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen.* Übliche Aufarbeitung bedeutet Neutralwaschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen im Wasserstrahlvakuum (i.V.) bis zum Endvakuum (ca. 10–20 Torr) im Rotationsverdampfer (RV.) bei einer Temperatur von 30–40°. Zur Charakterisierung benützte Präparate wurden mehrere Std. im Hochvakuum (HV.) ca. 0,1–0,001 Torr bei Raumtemperatur (RT.) getrocknet. Verhältnisangaben bei Lösungsmittelgemischen beziehen sich auf Volumenteile. Für die *Säulenchromatographie* wurde Kieselgel Merck der Korngrösse 0,06–0,2 mm verwendet. Wo nichts anderes vermerkt, wurde jeweils an der 30fachen Menge chromatographiert. Für die *Dünnschichtchromatographie* (DC.) wurden Merck-Fertigplatten, Kieselgel F254, benützt. Der Nachweis erfolgte durch Behandlung mit Joddampf oder durch Besprühen entweder mit 10proz. methanolischer  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lösung oder mit Merck-Phosphormolybdänsäurereagens und anschliessendes Erwärmen auf ca. 150°. Für die *präp. DC.* wurden Merck-PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F254, verwendet. Für die *Gas-Chromatographie* (GC.) wurde ein Perkin-Elmer-Gerät, Modell 3920, ausgerüstet mit einem Flammenionisationsdetektor, benützt. Es wurden 3 Trennsysteme eingesetzt, deren stationäre Phasen in Säulen von 2 m Länge auf Gas-Chrom (80–100 mesh) aufgezogen waren; System (1): 2–5% SE 30 (Silikon, methyl), System (2): 2–5% OV-17 (Silikon, 50% methyl-phenyl), System (3): 5% QF-1 (Silikon, trifluorpropyl-methyl). Die Säulentemp. betragen 210–260°. Alle Gehaltsangaben bedeuten Flächenprozente. Die *Smp.* wurden in offenen Kapillaren im Tottoli-Apparat der Fa. Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert. Bei *Destillationen* im Kugelrohr ist die Ofentemp. angegeben. Die  $[\alpha]_D$ -Werte wurden bei RT. mit einem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 241, gemessen. Die Bestimmung der  $[\alpha]_{589}$ - und  $[\alpha]_{546}$ -Werte erfolgte bei 25° mit einem in unserer Firma gebauten photoelektrischen Polarimeter in Dioxan als Lösungsmittel,  $c=0,1$  (Ausnahmen sind erwähnt). Die *CD-Spektren* wurden bei RT. am Roussel-Jouan-Dichrograph-II, Modell 185, in Dioxan,  $c=0,1$  (Ausnahmen sind erwähnt), aufgenommen.  $\lambda_{\text{max}}$ -Werte sind in nm,  $\epsilon$ -Werte in Klammern angegeben. Die *UV-Spektren* wurden als 1 mg/100 ml-Lösungen in Äthanol mit den Spektrographen Beckman-DK-2a oder Cary, Modell 14, gemessen.  $\lambda_{\text{max}}$ -Werte sind in nm,  $\epsilon$ -Werte in Klammern angegeben, Sch. bedeutet Schulter. Die *IR-Spektren* wurden in KBr (Ausnahmen sind erwähnt) mit dem Beckman-IR-9-Gerät aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben. Es sind nur Banden erwähnt, die eindeutig zugeordnet werden können oder besonders intensiv sind. Sie sind wie folgt charakterisiert: *s*=stark, *m*=mittel, *w*=schwach. Die  $^1\text{H-NMR-Spektren}$  wurden in  $\text{CDCl}_3$  (Ausnahmen sind erwähnt) mit einem Varian-Gerät A-60D gemessen. Für 100-MHz- wurde ein Varian-Gerät HA-100 und für 270-MHz-Spektren der Bruker-HX-270-Spektrometer mit einem Nicolet-Computer 1180 benützt. Die Lage der Signale ist in  $\delta$ -Werten (ppm) bezüglich Tetramethylsilan ( $\delta=0$ ) als internem Standard angegeben. Abkürzungen: *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplet, *m*=Multiplet, *br.*=breit, *J*=Kopplungskonstante in Hz, *ax*=axial, *äq*=äquatorial,  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ =Dipivalomethanato-Europium(III). Die *Massenspektren* (MS.) wurden mit einem AEI-Gerät MS9 aufgenommen. Nach den Massenzahlen *m/e* sind in Klammern jeweils die relativen Intensitäten in % bezogen auf den höchsten Pik (100%) angegeben.

**1. Herstellung des Dioxo-secosteroids 5.** - 1.1. (4*a*S,5*S*)-5-Hydroxy-4*a*-methyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-3*H*-naphthalin-2-on (**2**). Eine Lösung von 89 g (500 mmol) **1** in 500 ml abs. Äthanol wurde innert 130 Min. bei  $-30^{\circ}$  tropfenweise mit einer eiskalten Lösung von 5,54 g (146 mmol) Natriumborhydrid in 240 ml abs. Äthanol versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei  $-30^{\circ}$  wurden 50 ml Aceton, dann 100 ml 2*N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugefügt und das Gemisch i.V. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 500 ml Essigester aufgenommen und 3mal mit je 200 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit total 400 ml Essigester gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingengt. Der Rückstand ergab aus ca. 200 ml Äther nach 18 Std. Belassen bei  $5^{\circ}$  80 g rohes **2** als weisse Nadeln vom Smp. 47–51°, enthaltend gemäss NMR. 0,2 Äquiv. Äther. Säulenchromatographie des Rückstandes der Mutterlauge an Kieselgel (Hexan/Essigester 9:1) lieferte weitere Mengen **2**, nach Kristallisation aus Äther 5,5 g, und eine polare Fraktion. Ausbeute an ätherfreiem rohem **2**: 79 g (87,5%). Zur Analyse wurde eine nochmals aus Äther umkristallisierte Probe im Kugelrohr bei 150–160°/0,3 Torr destilliert: festes hygroscopisches Produkt,  $[\alpha]_D = +200^{\circ}$  ( $c = 1,1$ , Benzol) ( $[\eta]_{12}$ :  $[\alpha]_D = +203^{\circ}$  ( $c = 1,545$ , Benzol)),  $[\alpha]_{589} = +161^{\circ}$ ,  $[\alpha]_{546} = +191^{\circ}$  ( $c = 1,0$ ). - CD. ( $c = 1,0$ ): 334 (–1,08, mit Feinstruktur), 234 (+9,43). - UV.: 239 (14900). - IR. (Film): 3426*s*, 2944*s*, 2862*s*, 1684*s*, 1662*s*, 1617*s*, 1450*m*, 1328*m*, 1278*m*, 1236*m*, 1098*m*, 1059*s*, 1005*m*, 865*m*. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,23 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(4*a*)); 3,46 (*m*,  $\Sigma J = 18$ , H–C(5), *ax*); 5,82 (*br.s*, H–C(1)). - MS.: 180 (*M*<sup>+</sup>, 59), 136 (64), 124 (100), 123 (31), 121 (47), 109 (71), 95 (28), 91 (25).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (180,25) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,04 H 8,95%

Die aus der obigen Säulenchromatographie erhaltene polare Fraktion wurde mit entsprechenden aus mehreren Ansätzen vereinigt und an Kieselgel (Hexan/Essigester 4:1) chromatographiert. Dabei wurde vorerst der Allylalkohol **6** und anschliessend das gesättigte Diol **7** eluiert. (1*S*,6*S*,8*a*S)-8*a*-Methyl-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalin-1,6-diol (**6**): Smp. 149–151° (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Äther),  $[\alpha]_{589} = +66^{\circ}$ ,  $[\alpha]_{546} = +78^{\circ}$ . - IR.: 3356*s*, 3288*s*, 2942*s*, 2858*m*, 1657*w*, 1447*m*, 1359*m*, 1349*m*, 1323*m*, 1051*s*, 1029*s*, 853*m*. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,03 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(8*a*)); 3,16 (*m*,  $\Sigma J = 20$ , H–C(1), *ax*); 3,95 (*m*,  $\Sigma J = 20$ , H–C(6), *ax*); 5,37 (*br.s*, H–C(5)). - MS.: 182 (*M*<sup>+</sup>, 11), 180 (9), 164 (82), 149 (35), 146 (50), 131 (100), 120 (59), 107 (71), 105 (86), 93 (71), 91 (65).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (182,26) Ber. C 72,49 H 9,95% Gef. C 72,36 H 9,94%

(1*S*,4*a*S,6*S*,8*a*S)-8*a*-Methyl-perhydronaphthalin-1,6-diol (**7**): Smp. 170–171° (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $[\alpha]_{589} = +11^{\circ}$ ,  $[\alpha]_{546} = +13^{\circ}$ . - IR.: 3414*m*, 2936*s*, 2858*m*, 1448*w*, 1052*m*, 1023*m*, 1002*m*, 990*m*, 909*w*. - <sup>1</sup>H-NMR.: 0,81 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(8*a*)); 3,15 und 3,5 (2*m*,  $\Sigma J$  je = 20, H–C(1) und H–C(6), beide *ax*). - MS.: 184 (*M*<sup>+</sup>, 9), 166 (100), 148 (23), 133 (35), 107 (68), 93 (76), 81 (65), 67 (65), 55 (68), 41 (82).

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (184,28) Ber. C 71,70 H 10,94% Gef. C 71,30 H 10,88%

1.2. (4*a*S,5*S*)-5-(*t*-Butoxy)-4*a*-methyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-3*H*-naphthalin-2-on (**3**). Eine Lösung von 85,5 g rohem **2**-Ätherat, entsprechend 438 mmol rohem **2**, in 300 ml Methylenchlorid wurde mit 22,2 ml Bortrifluorid-Ätherat und 9,4 ml 100proz. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> versetzt. Nach Einleiten von 500 ml 2-Methylpropen bei  $-30^{\circ}$  wurde 72 Std. bei 2–5° unter Rückfluss gerührt und der Überschuss 2-Methylpropen abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 2*N* NH<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, das Produkt in Methylenchlorid aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand gab nach 3maliger Umkristallisation aus konzentrierten ätherischen Lösungen 53 g im DC. (Hexan/Essigester 3:1) einheitliche Kristalle. Säulenchromatographie des Rückstandes der Mutterlauge an Kieselgel (Hexan/Essigester 9:1) lieferte vorerst weitere 35,5 g einheitliches **3**, dann eine Mischfraktion und in polaren Eluaten noch 4,5 g **2**. Ausbeute an **3**: 88,5 g (85,6% bez. **2**). Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert: Smp. 61–62°,  $[\alpha]_D = +169^{\circ}$  ( $c = 1,0$ , Benzol),  $[\alpha]_{589} = +121^{\circ}$ ,  $[\alpha]_{546} = +143^{\circ}$ . - CD.: 333 (–1,45, mit Feinstruktur), 235 (+8,50). - UV.: 242 (14400). - IR.: 2972*s*, 2948*m*, 2872*m*, 1671*s*, 1618*m*, 1389*m*, 1362*m*, 1196*m*, 1064*s*, 861*m*. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,17 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(4*a*)); 1,20 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 3,22 (*m*,  $\Sigma J = 17$ , H–C(5), *ax*); 5,77 (*br.s*, H–C(1)). - MS.: 236 (*M*<sup>+</sup>, 1), 180 (95), 157 (12), 124 (100), 109 (39), 57 (56), 41 (27).

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (236,35) Ber. C 76,23 H 10,24% Gef. C 75,94 H 10,32%

Die bei der Säulenchromatographie erhaltene Mischfraktion wurde mit entsprechenden aus mehreren Ansätzen vereinigt und an Kieselgel (Hexan/Essigester 9:1) chromatographiert. Neben **3** wurde als die wenig polare Verbindung reines (4*a*S,5*R*)-5-(*t*-Butoxy)-4*a*-methyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-3*H*-naphthalin-2-on (**8**) isoliert: Smp. 81–82° (aus Äther/Hexan),  $[\alpha]_{589} = +19^{\circ}$ ,  $[\alpha]_{546} = +22^{\circ}$ . -

CD.: 330 (-0,12, mit Feinstruktur), 235 (+2,53). - UV.: 242 (13500). - IR.: 2974s, 2944s, 1676s, 1619m, 1368m, 1363m, 1257m, 1200m, 1061m, 1009m, 988m. - NMR.: 1,16 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1,25 (s, H<sub>3</sub>C-C(4a)); 3,43 (m,  $\Sigma J=7$ , H-C(5), äq); 5,75 (br.s, H-C(1)). - MS.: 180 (M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>, 74), 152 (15), 124 (100), 121 (17), 109 (40), 57 (51).

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (236,35) Ber. C 76,23 H 10,24% Gef. C 76,16 H 10,35%

1.3. 17 $\alpha$ -*t*-Butoxy-3-methoxy-D-homo-9,10-secoöstra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-6,9-dion (5). Eine Lösung von 23,6 g (100 mmol) **3** in 400 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit 11,75 g (105 mmol) frisch sublimiertem Kalium-*t*-butoxid versetzt und unter Argon 2,5 Std. bei 60° gerührt. Die Lösung wurde auf -20° abgekühlt und in einer Portion mit einer Lösung von 20,7 g (90 mmol) *m*-Methoxyphenacylbromid (**4**) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Das rote Gemisch wurde 20 Min. bei -15° gerührt. Nach Zugabe von 100 ml 10proz. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde i.V. bei 30° stark eingeeengt, das Produkt mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand gab bei der Säulenchromatographie an 1,4 kg Kieselgel (Hexan/Essigester 10:1) vorerst 4,7 g (20%) Edukt **3**, dann 21,1 g (55%)<sup>2)</sup> kristallines **5** und letztlich eine polare Fraktion (7g). Umkristallisation aus Äther/Hexan lieferte reines **5** vom Smp. 70-71°, [α]<sub>D</sub> = +69° (c = 1,0, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH), [α]<sub>589</sub> = +65°, [α]<sub>546</sub> = +75°. - CD.: 330 (-1,34), 247 (+7,83). - UV.: 216 (26700), 250 (21200), 305 (2750). - IR.: 2976m, 2876m, 1692m, 1659s, 1609m, 1585m, 1486m, 1432m, 1360m, 1290m, 1254m, 1190m, 1072m, 1008m, 873m, 782m, 690m. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,21 (s, H<sub>3</sub>C-C(13) und (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 3,3 (m,  $\Sigma J=17$ , H-C(17a), ax); 3,83 (s, CH<sub>3</sub>O); 4,05 (s, 2 H-C(7)); 7,0-7,7 (m, 4 arom. H). - MS.: 384 (M<sup>+</sup>, 1), 366 (1), 328 (68), 310 (15), 283 (10), 272 (10), 135 (100), 107 (20), 57 (16).

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (384,52) Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,89 H 8,25%

Die bei der Säulenchromatographie erhaltene, im DC. (Hexan/Essigester 5:1) weitgehend einheitliche polare Fraktion, 7 g (15% bez. **3**) *Dialkylierungsprodukt* **9**, konnte nicht kristallin erhalten werden. - UV.: 218 (38000), 252 (15500), 307 (4600). - IR. (Film): 2972s, 2832m, 1692s, 1601s, 1584s, 1490s, 1454s, 1433s, 1339s, 1263s, 1200s, 1066s, 1028s, 886m, 788s, 691m. - <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 1,20 (s, H<sub>3</sub>C-C(13) und (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 3,25 (m,  $\Sigma J=20$ , H-C(17a), ax); 3,4 und 3,9 (2 AB-Systeme,  $J=16,5$  und 13, 2 CH<sub>2</sub>CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>-m); 3,84 (s, 2 CH<sub>3</sub>O); 5,36 (t,  $J=3,5$ , vinyl. H); 7,0-7,5 (m, 8 arom. H). - MS.: 532 (M<sup>+</sup>, ca. 2), 514 (ca. 3), 135 (100), schlecht reproduzierbar.

2. Hydrierungen des Dioxo-secoosteroids **5**. - 2.1. 17 $\alpha$ -*t*-Butoxy-3-methoxy-D-homo-9,10-secoöstra-1,3,5(10)-trien-9-on (**11**). Eine Lösung von 17,4 g (45,3 mmol) **5** in 210 ml Essigester und 70 ml Triäthylamin wurde mit 5 g 5proz. Pd/C hydriert. Nach Aufnahme von 2,14 l Wasserstoff (3,5 Std.) wurde die Reaktion abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in 250 ml Eisessig aufgenommen und nach Zugabe von 4 g 5proz. Pd/C hydriert. Nach Aufnahme von 1,4 l Wasserstoff (18 Std.) wurde vom Katalysator abfiltriert und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in 400 ml Aceton gelöst, auf -20° abgekühlt und innert 10 Min. mit 2,67m Jones-Reagens [20] titriert<sup>3)</sup>. Nach Versetzen mit 10 ml Äthanol wurde i.V. eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt ergab bei der Säulenchromatographie an 500 g Kieselgel (Benzol) neben 1,3 g unpolaren und 1,5 g polaren Produkten 13,1 g (78%) im DC. (Hexan/Essigester 3:1) einheitliches **11**, dessen GC. (Systeme (1) und (2)) 92% **11**, 4,5% **12** und 0,5% **13** anzeigte. Zur Analyse wurde eine Probe im Kugelrohr bei 140°/0,1 Torr destilliert: farbloses, unterhalb 0° erstarrendes Öl, [α]<sub>589</sub> = +14°, [α]<sub>546</sub> = +16°. - CD.: 294 (+1,36). - UV.: 315 (8100), 272 (1830), 279 (1760). - IR. (Film): 2978s, 2958s, 1711s, 1602m, 1585m, 1491m, 1468m, 1363m, 1260m, 1196m, 1154m, 1067m, 882w, 782w, 699m. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,06 (s, H<sub>3</sub>C-C(13)); 1,17 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 3,03 (m,  $\Sigma J=18$ , H-C(17a), ax); 3,79 (s, CH<sub>3</sub>O); 6,6-7,3 (m, 4 arom. H). - MS.: 372 (M<sup>+</sup>, 6), 238 (42), 182 (69), 181 (70), 134 (57), 121 (77), 57 (100).

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (372,55) Ber. C 77,38 H 9,74% Gef. C 77,29 H 9,83%

2.2. 17 $\alpha$ -*t*-Butoxy-3-methoxy-D-homo-9,10-secoöstra-1,3,5(10)-trien-6,9-dion (**10**). Eine Lösung von 4,2 g (11 mmol) **5** in 60 ml Essigester und 20 ml Triäthylamin wurde mit 0,5 g 5proz. Pd/C hydriert. Nach Aufnahme von 360 ml Wasserstoff (4 Std.) wurde die Reaktion abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, mit 1N HCl gewaschen

2) Als beste Ausbeute wurden in einem 10-mmol-Ansatz 63% erzielt.

3) Zwecks Oxydation geringfügiger Anteile an C(6)- bzw. C(9)-Hydroxyverbindungen.



und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde in 100 ml Aceton gelöst und wie unter 2.1 beschrieben oxydiert<sup>3</sup>) und weiterverarbeitet. Das Rohprodukt lieferte bei der Säulenchromatographie an 180 g Kieselgel (Hexan/Essigester 9:1) 3,0 g (ca. 70%) im DC. (Hexan/Essigester 5:1) einheitliches **10**. Die analytische Probe wurde durch Destillation im Kugelrohr bei 160°/0,07 Torr erhalten:  $[\alpha]_{589} = +40^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = +49^\circ$ . - CD.: 290 (+2,83), 251 (-1,75). - UV.: 217 (23900), 249 (9000), 305 (2550). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2874m, 1710s, 1693s, 1602m, 1586m, 1490m, 1478m, 1434m, 1366m, 1266m, 1084m, 1044m, 1017m, 878m. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,17 (s, H<sub>3</sub>C-C(13) und (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 2,9-3,5 (m, 2 H-C(7), H-C(8) und H-C(17a)); 3,86 (s, CH<sub>3</sub>O); 7-7,7 (m, 4 arom. H). Aus Versuchen mit Eu(dpm)<sub>3</sub> und Doppelresonanz (100 MHz):  $J(8,14) = 12$ . - MS.: 386 (M<sup>+</sup>, 1), 330 (19), 312 (9), 302 (12), 259 (15), 237 (25), 190 (20), 180 (18), 163 (21), 135 (100), 107 (30), 57 (49).

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (386,54) Ber. C 74,58 H 8,86% Gef. C 74,96 H 8,89%

2.3. Ca. (2:1)-Gemisch von **11** und **12/13** aus **5**. Eine Lösung von 18,1 g (47,1 mmol) **5** in 55 ml Eisessig wurde mit 4 g 5proz. Pd/C hydriert. Nach Aufnahme von 3,8 l Wasserstoff (14 Std.) wurde abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und i.V. eingeeengt. Der Rückstand wurde in 400 ml Aceton gelöst, wie unter 2.1. beschrieben oxydiert<sup>3</sup>) und weiterverarbeitet. Das Rohprodukt ergab bei der Säulenchromatographie an 600 g Kieselgel (Hexan/Essigester 15:1) neben 1,08 g unpolareren und 3,2 g polareren Produkten 13,4 g (76%) Öl, welches im GC. (Systeme (1) und (2)) 65% **11**, 25% **12** und 8% **13** anzeigte. Im DC. (Hexan/Essigester 5:1, 2mal aufsteigend) erwies sich **12** als wenig polarer als das nicht trennbare Gemisch aus **11** und **13**.

3. Cyclisierungen der Decalinderivate **11**, **12** und **13**. - 3.1. 17αβ-(*t*-Butoxy)-3-methoxy-D-homoöstra-1,3,5(10),9(11)-tetraen (**14**) aus **11**. Eine Lösung von 10,4 g (28 mmol) **11** (aus 2.1.) in 120 ml Methanol wurde bei 5° unter Rühren mit 12 ml ges. methanolischer HCl-Lösung versetzt. Nach kurzer Zeit trat Kristallausscheidung auf. Nach 30 Min. Rühren bei 5° wurde mit 10 ml Wasser verdünnt, die Suspension genutscht, das Kristallisat mit 30 ml eiskaltem Methanol/Wasser 3:1 gewaschen und i.V. getrocknet: 6,8 g (68,6%), nach GC. (Systeme (1) und (2)) Gemisch aus **14** und **15** im Verhältnis von 11,2:1 (das Filtrat enthielt noch DC. (Hexan/Essigester 3:1) überwiegend **11**). Umkristallisation aus Äther/Methanol ergab 2,93 g vom Smp. 95-97°, nach GC. (5,4:1)-Gemisch aus **14** und **15**. Nach Einengen der Kristallisations-Mutterlauge resultierte ein weiteres Kristallisat: 2,61 g (GC.: **14/15** = 15,6:1) vom Smp. 91-93°,  $[\alpha]_{589} = +61^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = +81^\circ$ . - CD.: 269 (+5,30), 256 (+5,58). - UV.: 213 (20400), 262 (20000), 295 (3200). - IR.: 2978s, 2878m, 1651w, 1605m, 1569w, 1497m, 1450m, 1360m, 1260m, 1193m, 1060m, 881m, 807m. - <sup>1</sup>H-NMR.: 0,85 (s, H<sub>3</sub>C-C(13)); 1,20 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 3,77 (s, CH<sub>3</sub>O); 6,08 (m,  $\Sigma J = 13$ , H-C(11)); 6,55-6,85 (m, H-C(2) und H-C(4)); 7,47 (d,  $J = 9$ , H-C(1)). - MS.: 354 (M<sup>+</sup>, 100), 297 (91), 280 (70), 265 (36), 251 (19), 237 (22), 225 (31), 171 (30), 147 (42), 57 (58).

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> (354,53) Ber. C 81,31 H 9,67% Gef. C 81,22 H 9,50%

3.2. Cyclisierung des ca. (2:1)-Gemisches aus **11** und **12/13**. 3.2.1. **15** als Hauptprodukt. Eine Lösung von 3,5 g (9,4 mmol) Gemisch **11/12/13** (aus 2.3.) in 120 ml Methanol/Äther 5:1 wurde mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und 22 Std. bei 25° gerührt. Nach 4 Std. lag noch eine klare Lösung vor. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 1,8 g (70% bez. **11**), bestehend gemäss GC. (Systeme (1) und (2)) aus **15** und **14** im Verhältnis von 2:1. Diese Zusammensetzung ging auch aus dem NMR.-Spektrum hervor. - <sup>1</sup>H-NMR.-Signale von **15**: 0,79 (s, H<sub>3</sub>C-C(13)); 1,19 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 3,77 (s, CH<sub>3</sub>O); 6,55-6,85 (m, H-C(2) und H-C(4)); 7,16 (d,  $J = 9$ , H-C(1)).

3.2.1. Gewinnung der cis-Decalinderivate **12** und **13**. 20 g (53,7 mmol) Gemisch **11/12/13** (aus 2.3.) wurden in 550 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 50 ml konz. Salzsäure bei 5° wurde 30 Min. bei dieser Temp. gerührt. Nach 20 Min. setzte Kristallabscheidung ein. Die Suspension wurde 18 Std. bei 5° belassen, genutscht und der Rückstand nach Waschen mit eiskaltem Methanol/Wasser 9:1 i.V. getrocknet: 11 g (58% bez. Gemisch) vom Smp. 96-97°, bestehend nach GC. aus **14** und **15** im Verhältnis von 2,5:1. Die Mutterlauge wurde i.V. vom Methanol befreit und der Rückstand nach Verdünnen mit Wasser mit Methylchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie des Rückstandes (8,5 g) an 500 g Kieselgel (Benzol) lieferte, nach steigender Polarität geordnet, nachstehende Fraktionen.

Fraktion a: 2,0 g (10,5%) kristallines 17αβ-(*t*-Butoxy)-3-methoxy-D-homo-14β-östra-1,3,5(10),8-tetraen (**16**), Smp. 82-83° (2malige Umkristallisation aus Hexan),  $[\alpha]_{589} = +120^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = +150^\circ$ . - CD.: 279 (+4,12), 262 (+4,43), 224 (-4,33). - UV.: 206 (20800), 271 (17200), 308 Sch. (1420) - IR.: 2980m, 2940m, 2888m, 1647w, 1607m, 1575w, 1503m, 1457m, 1250s, 1199m, 1136m, 1070m, 1019m,

850m, 815m. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 0,92 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 1,20 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ); 3,30 (m,  $\Sigma J = 8$ ,  $\text{H}-\text{C}(17a)$ , ax); 3,77 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6,6-6,85 (m,  $\text{H}-\text{C}(2)$  und  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 7,10 (d,  $J = 9$ ,  $\text{H}-\text{C}(1)$ ). - MS.: 354 ( $M^+$ , 25), 298 (39), 297 (100), 279 (10), 226 (21), 187 (30), 173 (23), 147 (28), 111 (57), 57 (37).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2$  (354,53) Ber. C 81,31 H 9,67% Gef. C 81,25 H 9,77%

*Fraktion b*: 0,47 g (2,5%) kristallines Gemisch aus **14** und **15** im Verhältnis von 1,4:1 (GC.) und 1,2 g (6,6%) Harz, zusammengesetzt gemäss GC. (Systeme (1) und (2)) und NMR. aus ca. 25% **14**, 10% **15** und 60% zweier Produkte (3:1) der mutmasslichen Formel **17**. NMR.-Signale von **17**: 0,95 und 1,02 (2s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 3,3 (m,  $\Sigma J = 7$ ,  $\text{H}-\text{C}(17a)$ , äq).

*Fraktion c*: 2,5 g (12,5%) Harz bestehend aus den *cis-Decalinderivaten* **12** und **13** im Verhältnis von 9:1 (GC.). Charakterisierung s. 3.3.

*Fraktion d*: Mit Benzol/Essigester 9:1 wurden 1,2 g (7%) Gemisch erhalten, in welchem nach DC. (Hexan/Essigester 7:2, 2mal aufsteigend) C(17a)-OH-Isomere vorliegen könnten.

3.3. *Äquibrierung der cis-Decalinderivate 12 und 13*. Die unter 3.2.2. Fraktion c, erhaltenen 2,5 g wurden in 40 ml Benzol mit 5 ml 1N methanolischer KOH-Lösung versetzt und 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach DC. (Hexan/Essigester 5:1, 2mal aufsteigend) hatte sich das Gleichgewicht bereits nach 1 Std. eingestellt. Nach Versetzen mit Wasser wurde die organische Phase abgetrennt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt enthielt gemäss GC. (Systeme (1) und (2)) die Isomeren **12** und **13** im Verhältnis von 3:1. Säulenchromatographie an 200 g Kieselgel (Hexan/Essigester 10:1) lieferte in den apolarsten Eluatens reines **13**, in den polarsten reines **12**. Beide wurden in öliger Form erhalten.

17 $\alpha\beta$ -(*t*-Butoxy)-3-methoxy-D-homo-9,10-seco-8a,14 $\beta$ -östra-1,3,5(10)-trien-9-on (**13**):  $[\alpha]_{589} = +19^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = +22^\circ$ . - CD.: 292 (-1,48). - IR. (Film): 2980s, 1713s, 1600m, 1584m, 1490m, 1455m, 1361m, 1260s, 1194s, 1155m, 1069s, 880m, 782m, 698m. -  $^1\text{H-NMR.}$  (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 0,96 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 1,03 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ); 3,36 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,57 (d $\times$ d,  $J = 10$  und 5,  $\text{H}-\text{C}(17a)$ , ax); 6,7-7,2 (m, 4 arom. H). Durch Doppelresonanz wurde gefunden: 1,52 (d $\times$ d $\times$ d,  $J(14,15) = 2$  und 4,  $\text{H}-\text{C}(14)$ ); 2,27 (d $\times$ d $\times$ d,  $J(8,14) = 11$ ,  $J(7,8) = 4,5$ ,  $\text{H}-\text{C}(8)$ ). - MS.: 372 ( $M^+$ , 1), 316 (5), 195 (48), 182 (85), 181 (100), 177 (35), 164 (38), 134 (63), 122 (61), 121 (65), 111 (48), 57 (94).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$  (372,55) Ber. C 77,38 H 9,74% Gef. C 77,18 H 9,84%

17 $\alpha\beta$ -(*t*-Butoxy)-3-methoxy-D-homo-9,10-seco-14 $\beta$ -östra-1,3,5(10)-trien-9-on (**12**):  $[\alpha]_{589} = +38^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = +44^\circ$ . - CD.: 293 (+0,68). - IR. (Film): 2980s, 1710s, 1600m, 1584m, 1489m, 1446m, 1362m, 1262m, 1194m, 1145m, 1063m, 1046m, 870m, 782m, 698m. -  $^1\text{H-NMR.}$  (270 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 1,20 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ); 1,23 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 3,26 (t,  $J = 2,5$ ,  $\text{H}-\text{C}(17a)$ , äq); 3,8 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6,7-7,2 (m, 4 arom. H).  $\text{H}-\text{C}(8)$  und  $\text{H}-\text{C}(14)$  konnten weder durch Doppelresonanz noch mit  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$  als Verschiebungsreagens identifiziert werden. - MS.: 372 ( $M^+$ , 7), 316 (7), 315 (7), 298 (8), 195 (56), 182 (40), 181 (39), 177 (36), 164 (36), 159 (27), 134 (45), 122 (53), 121 (54), 111 (35), 107 (28), 91 (25), 57 (100), 55 (43), 41 (42).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$  (372,55) Ber. C 77,38 H 9,74% Gef. C 77,34 H 9,89%

3.4. *Ätherspaltung des (2,5:1)-Gemisches aus 14 und 15*. Eine Lösung von 2,0 g Gemisch **14/15** (aus 3.2.2.) in 90 ml Äthanol/Chloroform 8:1 wurde mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt und 16 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach Einengen i.V. wurde das Produkt in Methylchlorid aufgenommen, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet: 1,8 g harzartiges Produkt, welches im GC. (System (2)) 72% **15a** und 25% **14a** anzeigte. Diese Zusammensetzung ging auch aus der Integration der nachstehenden NMR.-Signale hervor. **14a**: 0,84 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 6,1 (m,  $\text{H}-\text{C}(11)$ ); 7,46 (d,  $J = 9$ ,  $\text{H}-\text{C}(1)$ ). **15a**: 0,80 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 7,14 (d,  $J = 9$ ,  $\text{H}-\text{C}(1)$ ).

4. *Hydrierung von Cyclisierungsprodukten*. 4.1. *3-Methoxy-D-homoöstra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha\beta$ -ol (18a) und 3-Methoxy-D-homo-9 $\beta$ -östra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha\beta$ -ol (19a) aus 14*. Eine Lösung von 2,03 g (5,7 mmol) des unter 3.1. erhaltenen (15,6:1)-Gemisches aus **14** und **15** in 60 ml Essigester wurde mit 0,4 g 5proz. Pd/C hydriert, wobei 140 ml Wasserstoff (33 Min.) aufgenommen wurden. Der nach Filtration und Einengen i.V. erhaltene Rückstand ergab aus Äther/Methanol 1,41 g (72% bez. **14**) *t*-Butyläther **18** in Form farbloser Kristalle vom Smp. 105-107°. Der Rückstand der Mutterlauge betrug 0,61 g. **18** wurde in 50 ml Eisessig suspendiert, bei RT. unter Rühren mit 5 Tropfen 70proz. Perchlorsäure versetzt und 30 Min. bei RT. belassen. Nach DC. (Hexan/Essigester 5:1) war die Reaktion bereits nach 5 Min. beendet. Die Lösung wurde mit 2 g Natriumacetat in 3 ml Wasser versetzt und i.V. eingengt.

Der Rückstand wurde in Methylchlorid aufgenommen, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt lieferte aus Äther/Hexan 0,96 g **18a** vom Smp. 101–102°,  $[\alpha]_{589} = +82^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = +98^\circ$ . - CD.: 281 (-0,12), 229 (+2,56). - UV.: 218 (9060), 277 (2190), 287 (2010). - IR.: 3624w, 3494m, 2948m, 2870m, 1612m, 1585w, 1508m, 1449m, 1323m, 1246m, 1168w, 1040m, 839m. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 0,84 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 3,3 (m,  $\Sigma J = 20$ , H-C(17a), ax); 3,77 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6,55–6,85 (m, H-C(2) und H-C(4)); 7,22 (d,  $J = 8$ , H-C(1)). - MS.: 300 ( $M^+$ , 100), 227 (17), 173 (28), 147 (16).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (300,44) Ber. C 79,96 H 9,39% Gef. C 79,97 H 9,68%

Der oben erhaltene Mutterlaugenrückstand (0,61 g) setzte sich gemäss GC. (System (3)) aus 70% **19** (entsprechend ca. 22% bez. **14**) und 28% eines untrennbaren Gemisches aus **18** und **20** zusammen. Nach Hydrolyse in Eisessig mit 70proz. Perchlorsäure wie oben wurden 0,51 g Rohprodukt isoliert, das aus Äther/Hexan 185 mg (11,5% bez. **14**) kristallines **19a** vom Smp. 118–120° lieferte. Die analytische Probe wurde durch Umkristallisation aus Äther/Hexan erhalten: Smp. 120–121°,  $[\alpha]_{589} = -29^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = -28^\circ$ . - CD.: 278 (+0,15), 230 (-2,25). - UV.: 220 (8200), 278 (2100), 286 (1930). - IR.: 3614m, 3516m, 2938s, 2860m, 1607m, 1573w, 1500m, 1462m, 1270m, 1232m, 1118m, 1039m, 1030m, 847m, 805m. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 0,93 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ), 3,77 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6,6–6,8 (m, H-C(2) und H-C(4)); 7,23 (d,  $J = 8$ , H-C(1)). - MS.: 300 ( $M^+$ , 100), 282 (20), 227 (22), 199 (18), 174 (57), 173 (46), 160 (47), 147 (25), 115 (17), 91 (17).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (300,44) Ber. C 79,96 H 9,39% Gef. C 79,82 H 9,35%

Der nach Abtrennung von **19a** verbliebene Rückstand der Mutterlauge (0,325 g) enthielt nach GC. (System (3)) 50% **19a** (ca. 10% bez. **14**), 48% eines Gemisches aus **18a** und **20a** und 2% **24**. Aus den ( $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ )-Signalen im NMR.-Spektrum ergab sich ein Verhältnis **18a:20a** von ca. 3:1. Im DC. (Hexan/Essigester 3:1, 2mal aufsteigend) verhielt sich **19a** wenig apolarer als das nicht auftrennbare Gemisch von **18a** und **20a**.

4.2. *3-Methoxy-D-homo-8a-östra-1,3,5(10)-trien-17a $\beta$ -ol (20a) und 3-Methoxy-D-homoöstra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17a $\beta$ -ol (24) aus dem (3:1)-Gemisch von 15a und 14a.* Eine Lösung von 1,74 g (5,8 mmol) Gemisch **15a/14a** (aus 3.4.) in 80 ml Essigester wurde mit 0,4 g 5proz. Pd/C hydriert, wobei 150 ml Wasserstoff (23 Std.) aufgenommen wurden. Der nach Filtration und Einengen i.V. erhaltene Rückstand ergab aus Methylchlorid/Äther 0,855 g (65,5% bez. **15a**) kristallines **20a** vom Smp. 180–181° (nach Umkristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Äther).  $[\alpha]_{589} = +32^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = +42^\circ$ . - CD.: 277 (-0,66), 229 (-2,64). - UV.: 220 (8600), 277 (2220), 287 (2110). - IR.: 3520s, 2938s, 2860m, 1611m, 1578w, 1500s, 1277m, 1264s, 1259m, 1128m, 1048m, 1037m, 1019m, 817m. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 0,89 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 3,23 (m,  $\Sigma J = 20$ , H-C(17a), ax); 3,75 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6,5–6,8 (m, H-C(2) und H-C(4)); 7,02 (d,  $J = 8$ , H-C(1)). - MS.: 300 ( $M^+$ , 100), 227 (27), 174 (19), 173 (34), 159 (42), 158 (22).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (300,44) Ber. C 79,96 H 9,39% Gef. C 79,64 H 9,64%

Der Rückstand der Mutterlauge (0,88 g) setzte sich gemäss GC. (System (3)) und NMR.-Spektrum aus 41% **18a** (81% bez. **14a**), 28% **19a**, 22% **20a** (14,8% bez. **15a**) und 9% **24** zusammen. Durch präp. DC. (Hexan/Essigester 3:1, 3mal aufsteigend) wurde daraus rund 90proz. **24** als Öl abgetrennt. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 0,77 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 3,89 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7–8 (m, 5 arom. H). - MS.: 296 ( $M^+$ , 100). Wegen der Gegenwart störender Verunreinigungen wird auf die Angabe der Fragmentpikete verzichtet.

5. *Oxydation der C(17a)-Alkohole 18a, 19a und 20a.* - 5.1. *3-Methoxy-D-homoöstra-1,3,5(10)-trien-17a-on (21).* Eine Lösung von 0,88 g (2,9 mmol) **18a** in 40 ml Aceton wurde unter Rühren bei 25° mit 1,5 ml 2,67M Chromsäure-Lösung [20] versetzt. Nach 5 Min. wurde der Überschuss an Oxydationsmittel mit Methanol zerstört und die Mischung i.V. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und das Produkt mit Methylchlorid extrahiert. Nach Waschen mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wurde wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie des Rohprodukts an 10 g Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und Kristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton ergab 0,65 g **21** vom Smp. 140–141°,  $[\alpha]_{589} = +27^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = +33^\circ$ . - CD.: 290 (-0,31), 230 (+2,15). - UV.: 220 (8700), 277 (2220), 286 (2020). - IR.: 2970m, 2942m, 2876m, 1709s, 1610m, 1581w, 1507s, 1468m, 1321m, 1245m, 1040m, 832m. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 1,12 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 3,76 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6,55–6,85 (m, H-C(2) und H-C(4)); 7,19 (d,  $J = 8,5$ , H-C(1)). - MS.: 298 ( $M^+$ , 100), 283 (10), 227 (17), 199 (45), 174 (21), 173 (20), 160 (36).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$  (298,43) Ber. C 80,50 H 8,78% Gef. C 80,63 H 8,75%

5.2. 3-Methoxy-D-homo-9 $\beta$ -*ö*stra-1,3,5(10)-trien-17a-on (**22**). Eine Lösung von 107 mg (0,36 mmol) **19a** in 10 ml Aceton wurde wie unter 5.1. beschrieben oxydiert (0,4 ml 2,67M Chromsäure-Lösung) und aufgearbeitet. Präp. DC. des Rohproduktes (Hexan/Essigester 2:1) und Umkristallisation aus Äther/Hexan ergab 39 mg **22** vom Smp. 108-109°,  $[\alpha]_{589} = -96^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = -115^\circ$ . - CD.: 293 (-1,40), 230 (-1,10). - UV.: 221 (8200), 278 (2060), 287 (1880). - IR.: 2938m, 2876m, 2854m, 1710s, 1698m, 1613m, 1578w, 1500m, 1465m, 1270m, 1036m, 869w, 822w, 802w. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,20 (s, H<sub>3</sub>C-C(13)); 3,76 (s, CH<sub>3</sub>O); 6,55-6,85 (m, H-C(2) und H-C(4)); 7,26 (d, J=8,5, H-C(1)). - MS.: 298 (M<sup>+</sup>, 100), 283 (7), 255 (6), 227 (17), 199 (45), 174 (20), 173 (19), 160 (36), 159 (17).

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (298,43) Ber. C 80,50 H 8,78% Gef. C 80,42 H 8,66%

5.3. 3-Methoxy-D-homo-8a-*ö*stra-1,3,5(10)-trien-17a-on (**23**). Eine Lösung von 198 mg (0,66 mmol) **20a** in 50 ml Aceton wurde wie unter 5.1. beschrieben oxydiert (0,51 ml 2,67M Chromsäure-Lösung) und aufgearbeitet. Säulenchromatographie des Rohproduktes an 5 g Kieselgel (Äther) und Kristallisation aus Äther/Hexan ergab 149 mg **23** vom Smp. 81-83°,  $[\alpha]_{589} = -30^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} = -21^\circ$ . - CD.: 286 (-0,34), 229 (-2,79). - UV.: 218 (8300), 278 (2140), 285 (2010). - IR.: 2950m, 2860m, 1710s, 1611m, 1586m, 1503s, 1439m, 1243s, 1162m, 1040m, 820m. - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,15 (s, H<sub>3</sub>C-C(13)); 3,74 (s, CH<sub>3</sub>O), 6,55-6,8 (m, H-C(2) und H-C(4)); 7,02 (d, J=8, H-C(1)). - MS.: 298 (M<sup>+</sup>, 100), 227 (26), 213 (17), 199 (46), 174 (22), 173 (18), 160 (41), 159 (18).

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (298,43) Ber. C 80,50 H 8,78% Gef. C 80,27 H 8,75%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. W. Goldberg & S. Studer, *Helv.* 24, 295 E (1941).
- [2] S. N. Ananchenko, V. Y. Limanov, V. N. Leonov, V. N. Rzhernikov & I. V. Torgov, *Tetrahedron* 18, 1355 (1962).
- [3] G. A. Hughes & H. Smith, *Proc. chem. Soc.* 1960, 74.
- [4] G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall & H. Smith, *J. chem. Soc.* 1963, 5072.
- [5] S. Danishefsky, P. Cain & A. Nagel, *J. Amer. chem. Soc.* 97, 380 (1975).
- [6] T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama & K. Fukumoto, *J. Amer. chem. Soc.* 98, 3378 (1976).
- [7] A. A. Akhrem & Y. A. Titov, 'Total Synthesis of Steroids', Israel Program Sci. Transl., Jerusalem 1969.
- [8] L. M. Kogan, V. E. Gulaya & I. V. Torgov, *Pharm. chem. J.* 1971, 732 (englische Übersetzung).
- [9] U. Eder, H. Gibian, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer & R. Wiechert, *Chem. Ber.* 109, 2948 (1976).
- [10] J. Gutzwiller, P. Buchschacher & A. Fürst, *Synthesis* 1977, 167.
- [11] U. K. Pandit, H. R. Reus & K. DeJonge, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 89, 956 (1970).
- [12] V. Prelog & W. Acklin, *Helv.* 39, 748 (1956).
- [13] H. C. Beyerman & G. J. Heiszwolf, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 84, 203 (1965).
- [14] C. B. C. Boyce & J. S. Whitehurst, *J. chem. Soc.* 1960, 2680.
- [15] A. J. Birch, E. Pride & H. Smith, *J. chem. Soc.* 1958, 4688.
- [16] D. N. Kirk & W. Klyne, *J. chem. Soc. Perkin I* 1974, 1076.
- [17] N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish, G. Saucy, J. M. Cassal, W. Meier & A. Fürst, *J. org. Chemistry* 40, 681 (1975).
- [18] V. M. Rzhernikov, S. N. Ananchenko & I. V. Torgov, *Chemistry of Natural Compounds* 1, 5 (1965) (englische Übersetzung).
- [19] L. Velluz & M. Legrand, *Angew. Chem.* 77, 842 (1965).
- [20] L. F. Fieser & M. Fieser, 'Reagents for Organic Synthesis', Band 1, S. 142, John Wiley & Sons, New York 1967.