

## 40. Polycyclopentane als Steroid-Analoga

von Marcel Trachsel und Reinhart Keese\*

Institut für organische Chemie, Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(17.XII.87)

---

### Polycyclopentanes as Steroid Analoga

The synthesis of linearly annellated pentaquinanes from a readily available triquinane is reported.

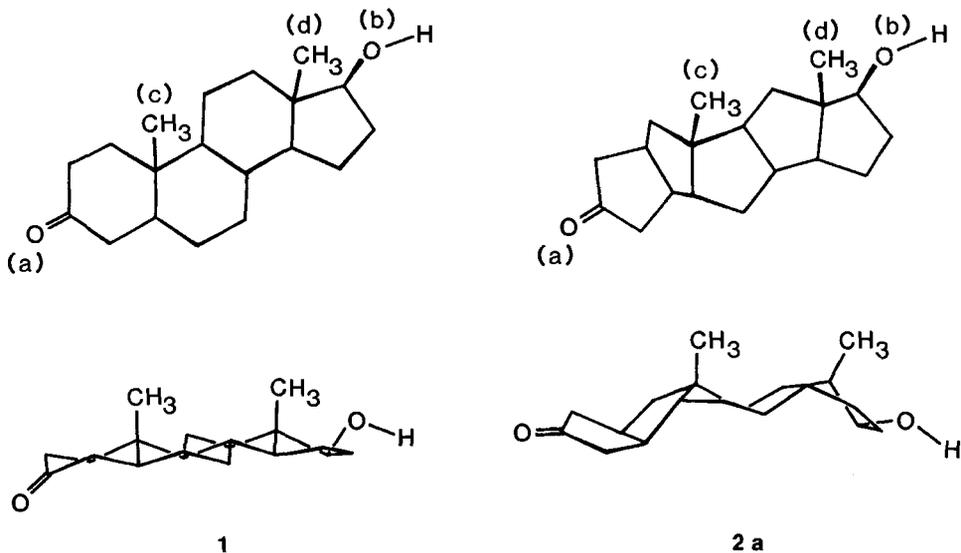
---

Die Erkenntnis, dass die biologische Wirkung von Steroid-Hormonen nicht unbedingt verloren geht, wenn das typische Steran-Grundskelett der vier kondensierten Ringe modifiziert wird, führt zur Frage, welcher Effekt von einer Substanz ausgeht, deren Grundgerüst ausschliesslich aus Cyclopentan-Einheiten aufgebaut ist. Mit einer Wirkung, die an die Stereochemie der Ringverknüpfung sowie der Distanz und Konfiguration der Funktionalitäten gebunden ist, kann nur gerechnet werden, wenn die Substituenten geometrisch möglichst genau denen im typischen Steroid-Gerüst entsprechen. So weist beispielsweise das mit Testosteron strukturell verwandte A-Nortestosteron biologische Wirkung auf, allerdings als Androgen-Antagonist [1]. Einfache Modellbetrachtungen haben ergeben, dass die Abmessungen von fünf geeignet verknüpften Cyclopentan-Einheiten weitgehend der Struktur des aus vier kondensierten Ringen bestehenden 1*H*-Perhydrocyclopenta[*a*]phenanthrens entsprechen. Im Zuge solcher Untersuchungen wurden durch Strukturvergleich polyquinane<sup>1)</sup> Steroid-Analoga konzipiert und deren Struktur aufgrund von Kraftfeldrechnungen mit entsprechenden Steroid-Molekülen verglichen. Zur Herstellung solcher Verbindungen wurde ein Synthesekonzept entworfen, das von einem leicht zugänglichen Partialgerüst ausgeht und genügend flexibel ist, um weitere Ringe mit geeigneten Funktionalitäten einbauen zu können. Im folgenden berichten wir über erste Syntheseresultate.

Aus Modellbetrachtungen geht hervor, dass die pentaquinane<sup>1)</sup> Struktur **2a** Abmessungen aufweist, die annähernd dem Dihydro-5 $\alpha$ -testosteron **1** entsprechen. Im Unterschied zu **1**, in dem die Subeinheiten der *trans*-substituierten Ringe *transoid-cisoid* verknüpft sind, besteht **2a, b** ausschliesslich aus *transoid*-verknüpften, *cis*-substituierten Cyclopentan-Ringen. Dadurch ist das Grundgerüst in **2a** nicht so flach wie in **1**. Kraftfeldrechnungen (MM2 [3]), die die Röntgenstruktur von **1** [4] gut wiedergeben, zeigen, dass lediglich die Abstände zwischen dem O-Atom der (C=O)-Gruppe und den axialen CH<sub>3</sub>-Gruppen um mehr als 1 Å von denen im Steroid-Gerüst abweichen (*Tabelle*)<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Eine Definition findet sich in [2].

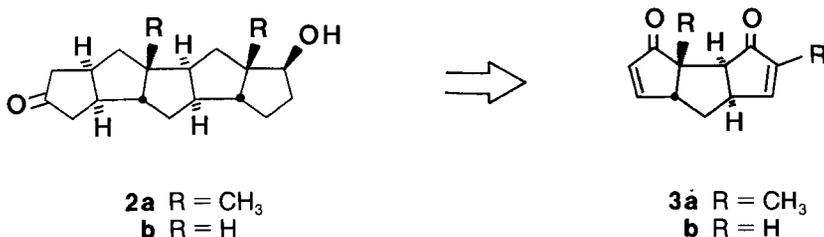
<sup>2)</sup> Wesentlich bessere Information über Struktur, Volumen und Polaritätsverteilung sind über 'molecular modeling' zu erhalten. Wir danken Prof. H. Höltje, Freie Universität Berlin, für solche Untersuchungen.

Tabelle. Aus Kraftfeldrechnungen bestimmte Abstände  $d(X-Y)$  [Å] in 4,5-Dihydro-5 $\alpha$ -testosteron (**1**) und **2a**

X-Y	Abstand $d(X-Y)$ in <b>1</b>	Abstand $d(X-Y)$ in <b>2a</b>	Differenz $d[2a] - d[1]$
O(a)–O(b)	10,89 (10,84) <sup>a)</sup>	10,87	–0,02
O(a)–C(c)	4,84 (4,87)	6,04	+1,20
O(a)–C(d)	8,94 (9,00)	9,82	+0,88
O(b)–C(c)	7,12 (7,26)	6,14	–0,98
O(b)–C(d)	2,77 (2,86)	2,80	+0,03
C(c)–C(d)	4,63 (4,76)	4,24	–0,39

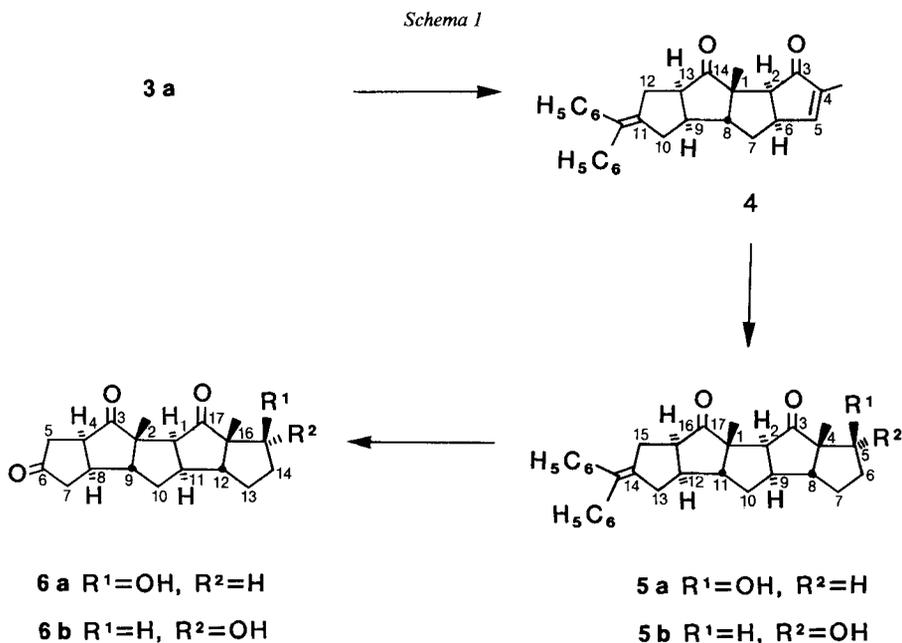
<sup>a)</sup> Werte der Röntgenstrukturanalyse von **1** [5].

**Resultate.** – Ausgangspunkt für die Synthese der Verbindungen vom Typ **2** war das von Mehta *et al.* beschriebene Triquinan **3a, b** [5]. Durch schrittweise Anellierung sollten sich daraus die gesuchten steroid-analogen Verbindungen herstellen lassen<sup>3)</sup>.



Aus **3a** entstand durch Pd(O)-katalysierte Cycloaddition von (Diphenylmethyl) cyclopropan nach Binger und Bentz [6] ausschliesslich der Tetracyclus **4** (Schema 1). Aufgrund von NOE-Messungen besitzt diese Verbindung eine *cis-transoid-cis-transoid*-

<sup>3)</sup> In der vorliegenden Arbeit sind die Verbindungen **3-9** racemisch.

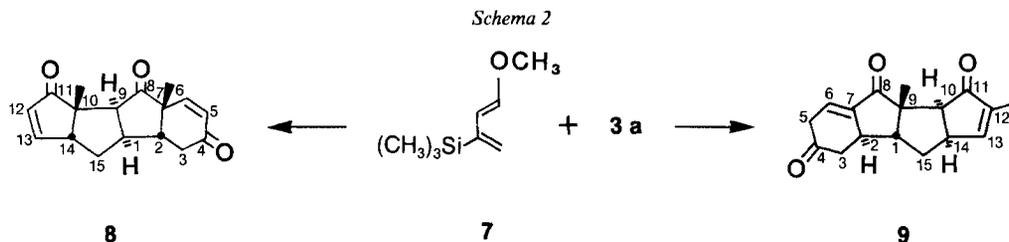


*cis*-Struktur<sup>4</sup>). Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sprechen auf die Anregung von CH<sub>3</sub>-C(1) Protonen an C(10) und C(12), nicht aber die an C(13) und C(9) an<sup>5</sup>). Die Bildung der tetracyclischen Verbindung **4** entspricht der Erfahrung, dass Bicyclo[3.3.0]octane bevorzugt auf der sterisch weniger gehinderten 'exo'-Seite reagieren [2]. Die Anellierung des weiteren Ringes mit der OH-Funktion gelang durch Cu(I)-katalysierte 1,4-Addition eines Propyl-Anions mit maskierter (C=O)-Gruppe in 3-Stellung und anschliessender säurekatalysierter Aldol-Reaktion. Die Konfiguration der OH-Gruppe in den stereoisomeren Verbindungen **5a** und **5b**, die im 1:1-Verhältnis entstanden, konnte <sup>13</sup>C-NMR spektroskopisch festgelegt werden. In **5a** ist das Signal von CH<sub>3</sub>-C(4), das bei 17,0 ppm liegt, gegenüber **5b** um 4,9 ppm nach höherem Feld verschoben. Die Ringverknüpfung in **5a** ergab sich aus <sup>1</sup>H-NMR-Messungen: Bei Erregung von CH<sub>3</sub>-C(4) zeigen vor allem die Signale der Protonen an C(5), C(6) und C(8), nicht aber die an C(2) und C(9) NOE-Effekte, während auf Bestrahlung von H-C(2) nur H-C(9) anspricht. Durch ein kombiniertes NOE-Entkopplungsexperiment konnte die all-*transoid*-Struktur in **5b** erhärtet werden [7]. Durch Ozonolyse wurden aus **5a** bzw. **5b** die Hydroxytriketone **6a** bzw. **6b** in kristalliner Form erhalten.

Im Hinblick auf Analoga des Östradiols, die bis auf den aromatischen Ring aus Cyclopentan-Einheiten aufgebaut sind, wurde die Erweiterung von **3a** durch einen sechsgliedrigen Ring untersucht. Bei der *Diels-Alder*-Reaktion von **3a** mit dem von *Dani-shesfsky* und Mitarbeitern beschriebenen Dien **7** [8] in Xylol bei 180° wurde die tetracycli-

<sup>4</sup>) Gemäss den IUPAC-Regeln sind die Spezifikationen von sterischen Beziehungen zwischen mehr als einem Paar von gesättigten Brückenköpfen, *syn* und *anti*, zu ersetzen durch *cisoid* und *transoid*.

<sup>5</sup>) Daneben wird die Relaxation des zu CH<sub>3</sub>-C(1)-*trans*-ständigen H-C(2) verändert.



sche Verbindung **8** in 20% Ausbeute isoliert (Schema 2). Die Konstitution und Ringverknüpfung wurde aus  $2\text{D-}^1\text{H}$ ,  $^1\text{H-COSY-NMR}$ -Spektren abgeleitet. Wird die [2 + 4]-Cycloaddition bei  $0^\circ$  mit  $\text{BF}_3$ -Etherat durchgeführt, erhält man in 58% Ausbeute den Tetracyclus **9**.  $2\text{D-}^1\text{H}$ ,  $^1\text{H-COSY-NMR}$ - und  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C-NOE}$ -Spektren stützen die Struktur und Ringverknüpfung von **9**.

Diese Studie zeigt, dass das vorgestellte Synthesekonzept – ein bifunktionelles Triquinan schrittweise mit weiteren Ringen beidseitig so zu anellieren, dass konfigurativ einheitliche Produkte entstehen – für die Herstellung polyquinaner Steroid-Analoga brauchbar ist. Die Synthese von optisch aktiven Polyquinanen mit Abmessungen wie im Steroid-Grundgerüst wird bearbeitet [9].

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2.236-0.84 und 2.016-0.86), dem Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie sowie der Stiftung zur Förderung der Forschung an der Universität Bern für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [10] [11]. Die chromatographischen Trennungen wurden nach der Niederdruckmethode [12] durchgeführt. Laufmittel für die DC: a) Hexan/(*t*-Bu)OMe; b)  $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ .

rel-(1*R*, 2*R*, 6*S*, 8*S*, 9*S*, 13*S*)-11-(Diphenylmethyliden)-1,4-dimethyltetracyclo[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>9,13</sup>]tetradec-4-en-3,14-dion (**4**). Ein Gemisch von 1,01 g (5 mmol) **3a** [5], 1,53 g (7,5 mmol) (Diphenylmethyliden)cyclopropan [13] und 0,08 g (0,4 mmol) Triisopropylphosphan in 10 ml Toluol wurde unter Ar 1 h unter Rückfluss gekocht. Nach 'flash'-Chromatographie mit Hexan/(*t*-Bu)OMe 1:3 und 2maliger Kristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan wurden 1,68 g (82%) **4** erhalten.  $R_f$  (a, 1:3) 0,52. Schmp.  $194^\circ$ . IR: 3010*m*, 1735*s*, 1700*s*, 1640*m*, 1490*m*, 1445*m*, 1430*m*, 1330*m*.  $^1\text{H-NMR}$ : 7,20 (11 H, Stapel); 3,20 (*m*, 1 H); 2,92 (*d*,  $J = 6,3$ , 1 H); 2,92–2,63 (5 H, Stapel); 2,31 (*dd*,  $J = 17,2$ , 3,4, 1 H); 2,09 (*ddd*,  $J = 8,7$ , 6,7, 2,8, 1 H); 1,96 (*ddd*,  $J = 13,4$ , 6,7, 1 H); 1,71 (*m*, 3 H); 1,58 (*ddd*,  $J = 13,4$ , 8,7, 8,7, 1 H); 1,05 (*s*, 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 222,8 (*s*); 208,5 (*s*); 159,7 (*d*); 142,4 (*s*); 142,2 (*s*); 141,4 (*s*); 140,4 (*s*); 135,1 (*s*); 128,8 (*d*); 128,1 (*d*); 127,9 (*d*); 126,4 (*d*); 58,5 (*s*); 55,7 (*d*); 53,7 (*d*); 50,1 (*d*); 44,7 (*d*); 41,9 (*d*); 37,9 (*t*); 36,0 (*t*, 2 C); 18,2 (*q*); 9,9 (*q*). MS: 408 (100,  $M^+$ ), 260 (63), 232 (42), 205 (25), 203 (25), 191 (27), 177 (99), 167 (45), 149 (87), 91 (64), 69 (55). Anal. ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (408,5): C 85,26, H 6,91; gef.: C 85,05, H 6,94.

rel-(1*R*, 2*R*, 4*R*, 5*R*, 8*S*, 9*S*, 11*S*, 12*S*, 16*S*)-5-Hydroxy-14-(diphenylmethyliden)-1,4-dimethylpentacyclo[9.6.0.0<sup>2,9</sup>.0<sup>4,8</sup>.0<sup>12,16</sup>]heptadeca-3,17-dion (**5a**) und das rel-(5*S*)-Isomere (**5b**). In 5 ml THF wurden 0,268 g (11 mmol) Mg-Späne mit 2,07 g (10,5 mmol) frisch destilliertem 2-(2-Bromoethyl)-1,3-dioxan in 8 ml THF zur Reaktion gebracht und 1 h unter Rückfluss gekocht. Die mit 10 ml THF verdünnte Lsg. wurde auf  $-78^\circ$  gekühlt und mit 0,65 g (3,6 mmol)  $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$  in 12 ml  $(\text{CH}_3)_2\text{S}$  versetzt. Nach 1 h wurde eine Lsg. von 1,02 g (2,5 mmol) **6** in 30 ml THF langsam zugetropft. Nach 2 h wurde auf  $0^\circ$  erwärmt und über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit 25 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. versetzt und 3mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Der eingeeengte Extrakt wurde nach Zugabe von 37 ml Aceton, 7,5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 2,5 ml 37%  $\text{HCl}$ -Lsg. bei  $55^\circ$  3 h gerührt. Nach Neutralisation mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und Extraktion mit  $\text{Et}_2\text{O}$  wurden durch Chromatographie mit Hexan/(*t*-Bu)OMe 1:2 0,50 g (43%) **5a** und 0,51 g (44%) **5b** isoliert. Zur Analyse gelangten 3mal aus wenig  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Hexan kristallisierte Proben.

**5a:**  $R_f$  ( $a$ : 1:2) 0,22. Schmp. 168,5°. IR: 3610 $m$ , 3020 $m$ , 2940 $s$ , 1735 $s$ , 1490 $m$ , 1450 $m$ , 1445 $m$ , 1085 $m$ , 1070 $m$ , 1030 $m$ , 910 $s$ .  $^1\text{H-NMR}$ : 7,12 ( $m$ , 10 H); 3,97 ( $t$ ,  $J = 5,4$ , 1 H); 2,86–2,74 (Stapel, 2 H); 2,71 ( $d$ ,  $J = 9$ , 1 H); 2,68–2,54 (Stapel, 2 H); 2,47 ( $m$ , 1 H); 2,31 ( $m$ , 1 H); 2,26 ( $s$ , 1 H); 2,20 ( $dd$ ,  $J = 17,5$ , 1 H); 2,13–1,99 (Stapel, 3 H); 1,85–1,69 (Stapel, 3 H); 1,61 ( $m$ , 1 H); 1,34 ( $m$ , 1 H); 1,07 ( $s$ , 3 H); 1,02 ( $s$ , 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 223,1 ( $s$ ); 221,7 ( $s$ ); 142,5 ( $s$ ); 142,2 ( $s$ ); 139,8 ( $s$ ); 135,3 ( $s$ ); 128,8 ( $d$ ); 128,1 ( $d$ ); 128,0 ( $d$ ); 126,4 ( $d$ ); 77,9 ( $d$ ); 62,2 ( $s$ ); 60,3 ( $s$ ); 59,0 ( $d$ ); 54,0 ( $d$ ); 51,5 ( $d$ ); 51,1 ( $d$ ); 47,3 ( $d$ ); 43,5 ( $d$ ); 40,2 ( $t$ ); 38,9 ( $t$ ); 35,4 ( $t$ ); 33,4 ( $t$ ); 29,8 ( $t$ ); 19,6 ( $q$ ); 17,0 ( $q$ ). MS: 466 (40,  $M^+$ ), 448 (5), 420 (5), 367 (5), 260 (32), 231 (100), 191 (19), 167 (32), 109 (32), 91 (35), 81 (67). Hochoaufgelöstes MS: 448,24140 ( $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_3 - \text{H}_2\text{O}$ , ber. 448,24022).

**5b:**  $R_f$  ( $a$ : 1:2) 0,31. Schmp. 170°. IR: 3600 $m$ , 2940 $s$ , 1735 $s$ , 1600 $w$ , 1490 $m$ , 1450 $m$ , 1445 $m$ , 1375 $m$ , 1085 $m$ , 910 $m$ .  $^1\text{H-NMR}$ : 7,20 ( $m$ , 10 H); 3,97 ( $dd$ ,  $J = 7,25$ , 4,25, 1 H); 2,92–2,83 ( $m$ , 2 H); 2,81 ( $d$ ,  $J = 8,8$ , 1 H); 2,71 ( $m$ , 2 H); 2,57 ( $m$ , 1 H); 2,53 ( $m$ , 2 H); 2,26 ( $dd$ ,  $J = 17,5$ , 5, 1 H); 2,16 ( $dd$ ,  $J = 12,5$ , 6,3, 1 H); 2,06–1,91 ( $m$ , 3 H); 1,83 ( $dd$ ,  $J = 7,5$ , 6,3, 2 H); 1,80–1,62 ( $m$ , 2 H); 1,14 ( $s$ , 3 H); 1,09 ( $s$ , 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 223,1 ( $s$ ); 222,4 ( $s$ ); 142,5 ( $s$ ); 142,2 ( $s$ ); 139,9 ( $s$ ); 135,1 ( $s$ ); 128,9 ( $d$ ); 128,8 ( $d$ ); 128,1 ( $d$ ); 127,9 ( $d$ ); 126,4 ( $d$ ); 126,3 ( $d$ ); 82,3 ( $d$ ); 62,9 ( $s$ ); 61,4 ( $d$ ); 59,8 ( $s$ ); 54,3 ( $d$ ); 53,0 ( $d$ ); 50,9 ( $d$ ); 47,1 ( $d$ ); 43,4 ( $d$ ); 39,9 ( $t$ ); 38,8 ( $t$ ); 35,1 ( $t$ ); 34,2 ( $t$ ); 30,8 ( $t$ ); 21,9 ( $q$ ); 19,4 ( $q$ ). MS: 466 (29,  $M^+$ ), 448 (5), 420 (5), 260 (26), 231 (100), 215 (19), 11 (21), 167 (32), 109 (35), 91 (35). Hochoaufgelöstes MS: 448,24204 ( $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_3 - \text{H}_2\text{O}$ , gef. 448,24022).

rel-(1R,2R,4S,8S,9S,11S,12S,15R,16R)-15-Hydroxy-2,16-dimethylpentacyclo[9.6.0.0<sup>2,9</sup>.0<sup>4,8</sup>.0<sup>12,16</sup>]hepta-deca-3,6,17-trion (**6a**). Eine Lsg. von 0,233 g (0,5 mmol) **5a** in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde bei  $-78^\circ$  für 2 min mit Ozon behandelt, mit 4 ml ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>S versetzt und unter Rühren während 3 h auf RT. gebracht. Nach Chromatographie mit  $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$  1:3 wurden 0,111 g (70%) **6a** erhalten, die für die Analytik aus wenig  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Hexan kristallisiert wurden.  $R_f$  ( $a$ : 1:8) 0,15. Schmp. 167°. IR: 3610 $w$ , 1742 $s$ , 1455 $m$ , 1405 $m$ , 1170 $m$ .  $^1\text{H-NMR}$ : 4,08 ( $m$ , 1 H); 3,17 ( $m$ , 1 H); 2,82 ( $d$ ,  $J = 10$ , 1 H); 2,74 ( $m$ , 1 H); 2,64 ( $m$ , 2 H); 2,56 ( $dd$ ,  $J = 22,5$ , 2,5, 1 H); 2,48 ( $m$ , 2 H); 2,32 ( $dd$ ,  $J = 12,5$ , 5, 1 H); 2,25–2,05 ( $m$ , 3 H); 1,97 ( $dd$ ,  $J = 10,2$ , 2 H); 1,86 ( $m$ , 1 H); 1,72 ( $m$ , 1 H); 1,46 ( $m$ , 1 H); 1,17 ( $s$ , 3 H); 1,12 ( $s$ , 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 222,7 ( $s$ ); 221,9 ( $s$ ); 217,7 ( $s$ ); 78,3 ( $d$ ); 62,7 ( $s$ ); 59,1 ( $d$ ); 54,3 ( $d$ ); 51,8 ( $d$ ); 47,8 ( $d$ ); 47,6 ( $d$ ); 44,2 ( $t$ ); 40,0 ( $t$ ); 39,8 ( $t$ ); 39,8 ( $d$ ); 33,6 ( $t$ ); 29,9 ( $t$ ); 20,3 ( $q$ ); 17,1 ( $q$ ). MS: 316 (35,  $M^+$ ), 272 (100), 259 (62), 189 (32), 177 (15), 107 (20), 97 (22), 81 (59), 80 (55).

In einem analogen Ansatz wurden aus 0,233 g **5b** 0,115 g (73%) **6b** erhalten.  $R_f$  ( $a$ : 1:8) 0,19. Schmp. 140°. IR: 3610 $w$ , 2960 $m$ , 2930 $m$ , 1748 $s$ , 1085 $m$ .  $^1\text{H-NMR}$ : 3,95 ( $dd$ ,  $J = 8,8$ , 3,9, 1 H); 3,16 ( $ddd$ ,  $J = 10,8$ , 8,9, 5,5, 1 H); 2,84 ( $d$ ,  $J = 9,2$ , 1 H); 2,72 ( $m$ , 1 H); 2,68–2,59 (Stapel, 2 H); 2,56 ( $dd$ ,  $J = 22$ , 1,5, 1 H); 2,49 ( $dd$ ,  $J = 4,5$ , 1,3, 1 H); 2,30 ( $m$ , 2 H); 2,15–1,89 (Stapel, 5 H); 1,83–1,67 (Stapel, 3 H); 1,18 ( $s$ , 3 H); 1,14 ( $s$ , 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 221,5 ( $s$ ); 220,2 ( $s$ ); 216,2 ( $s$ ); 82,4 ( $d$ ); 63,1 ( $s$ ); 61,2 ( $s$ ); 59,5 ( $s$ ); 54,4 ( $d$ ); 53,1 ( $d$ ); 47,5 ( $d$ ); 47,1 ( $d$ ); 44,0 ( $t$ ); 39,7 ( $d$ ); 39,6 ( $t$ , 2 C); 34,3 ( $t$ ); 31,0 ( $t$ ); 22,1 ( $q$ ); 20,0 ( $q$ ). MS: 316 (44,  $M^+$ ), 298 (22), 272 (100), 259 (61), 189 (46), 177 (20), 107 (33), 97 (20), 81 (98), 80 (69). Anal. ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$  (316,4): C 72,13, H 7,65; gef.: C 72,00, H 7,82.

rel-(1R,2R,7S,9S,10S,14R)-7,10-Dimethyltetraacyclo[7.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>10,14</sup>]pentadeca-5,12-dien-4,8,11-trion (**8**). Eine Lsg. aus 0,101 g (0,5 mmol) **3a** und 0,40 g (2,3 mmol) *trans*-1-Methoxy-3-[(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**7**)] in 3 ml Xylol wurde unter Ar in eine Glasampulle eingeschmolzen und 20 h auf 150° erhitzt. Nach dem Entfernen der leichtflüchtigen Anteile wurde der Rest in einem Gemisch aus 16 ml THF und 4 ml 0,005M HCl 3 h hydrolysiert. Nach Aufarbeiten und Chromatographie mit  $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$  3:1 wurden 0,031 g **3a** und 0,027 g (29%) **8** isoliert. Zur Analyse gelangte eine aus wenig AcOEt und (*t*-Bu)OMe 2mal kristallisierte Probe.  $R_f$  ( $b$ : 3:1) 0,47. Schmp. 163°. IR: 1745 $s$ , 1710 $s$ , 1680 $s$ , 1455 $m$ , 1380 $m$ , 1345 $m$ , 1165 $m$ , 1110 $m$ , 1100 $m$ , 820 $m$ .  $^1\text{H-NMR}$ : 7,65 ( $dd$ ,  $J = 5,7$ , 3,2, 1 H); 6,39 ( $dd$ ,  $J = 10$ , 1,9, 1 H); 6,02 ( $dd$ ,  $J = 10,1$ , 1,9, 1 H); 5,95 ( $dd$ ,  $J = 5,7$ , 1,4, 1 H); 3,17 ( $ddd$ ,  $J = 8,3$ , 8,3, 2,4, 1 H); 2,86 ( $d$ ,  $J = 8,2$ , 1 H); 2,71 ( $dd$ ,  $J = 17,5$ , 5,5, 1 H); 2,63 ( $m$ , 1 H); 2,59 ( $dd$ ,  $J = 13,3$ , 2,4, 1 H); 2,63 ( $m$ , 1 H); 2,23 ( $m$ , 1 H); 2,19 ( $ddd$ ,  $J = 13,7$ , 9,0, 9,0, 1 H); 1,58 ( $ddd$ ,  $J = 13,8$ , 8,8, 7,1, 1 H); 1,35 ( $s$ , 3 H); 1,13 ( $s$ , 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 217,2 ( $s$ ); 212,7 ( $s$ ); 197,4 ( $s$ ); 165,7 ( $d$ ); 149,7 ( $d$ ); 130,3 ( $d$ ); 129,5 ( $d$ ); 59,1 ( $s$ ); 55,7 ( $d$ ); 55,6 ( $d$ ); 54,2 ( $s$ ); 47,9 ( $d$ ); 45,6 ( $d$ ); 36,0 ( $t$ ); 34,3 ( $t$ ); 22,8 ( $q$ ); 20,7 ( $q$ ). MS: 270 (68,  $M^+$ ), 200 (21), 162 (30), 134 (100), 119 (40), 108 (50), 105 (44), 91 (40), 79 (22).

rel-(1R,2R,9S,10S,14R)-9,12-Dimethyltetraacyclo[7.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>10,14</sup>]pentadeca-6,12-dien-4,8,11-trion (**9**). Zu einer Lsg. von 0,202 g (1 mmol) **3a** und 0,114 g (0,75 mmol)  $\text{BF}_3$ -Etherat in 8 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden bei  $-78^\circ$  0,344 g (2 mmol) **7** getropft und dann 3 h gerührt. Nach 1 h bei 0° wurden 6 ml THF und 3 ml 0,005M HCl zugegeben und über Nacht gerührt. Das aufgearbeitete Reaktionsgemisch wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$  3:1 chromatographiert; 0,057 g **3a** und 0,156 g (81%) **9**. Zur Analyse gelangte eine 3mal aus AcOEt kristallisierte Probe.  $R_f$  ( $b$ : 3:1) 0,36. Schmp. 172–174°. IR: 1725 $s$ , 1705 $s$ , 1660 $m$ , 910 $m$ .  $^1\text{H-NMR}$ : 7,26 ( $m$ , 1 H); 6,92 ( $m$ , 1 H); 3,47 ( $m$ , 1 H); 3,14 ( $ddd$ ,  $J = 23,4$ , 5,1, 2,4, 1 H); 3,01 ( $ddd$ ,  $J = 23,4$ , 3,4, 1, 1 H); 2,84–2,75 (Stapel, 3 H); 2,22–2,05 (Stapel, 3 H); 1,83 ( $m$ , 1 H); 1,75 ( $s$ , 3 H); 1,08 ( $s$ , 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 208,5 ( $s$ ); 207,8 ( $s$ ); 204,8 ( $s$ ); 160,0 ( $d$ ); 141,7 ( $s$ ); 141,0 ( $s$ ); 131,1 ( $d$ ); 59,5 ( $d$ ); 57,2 ( $s$ ); 54,9 ( $d$ ); 45,7 ( $d$ ); 44,3 ( $t$ ); 39,6 ( $t$ ); 39,1 ( $d$ ); 32,6 ( $t$ ); 16,7 ( $q$ ); 10,2 ( $q$ ). MS: 270 (47,  $M^+$ ), 228 (18), 174 (63), 148 (100), 133 (81), 109 (57), 96 (43), 91 (45), 77 (38). Hochoaufgelöstes MS: 270,12559 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ , ber. 270,12592).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Schröder, C. Rufer, R. Schmiechen, 'Arzneimittelchemie II', Thieme Verlag, Stuttgart, 1976, S.225.
- [2] L.A. Paquette, *Topics Curr. Chem.* **1979**, 79, 41; *ibid.* **1984**, 119, 1.
- [3] N.L. Allinger, U. Burkert, 'Molecular Mechanics', ACS Monograph 177, Washington, 1982.
- [4] W.L. Duax, D.A. Norton, 'Atlas of Steroid Structure', IFI/Plenum Data Co., New York, 1975, Vol.1, 1984, Vol.2.
- [5] G. Mehta, A. Srikrishna, A. V. Redy, M.S. Nair, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4543.
- [6] P. Binger, P. Bentz, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 636; *ibid. Int. Ed.* **1982**, 21, 622.
- [7] P. Bigler, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 2062.
- [8] S. Danishefsky, T. Kitahara, C.F. Yan, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6996.
- [9] Teil der geplanten Dissertationen von S. Schüttel und B. Stofer.
- [10] A. Pfenninger, A. Roesle, R. Keese, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 493.
- [11] M. Luyten, R. Keese, *Tetrahedron* **1986**, 42, 1687.
- [12] H. Lobner, U.G. Seidl, *Chromatographie* **1979**, 12, 600.
- [13] K. Sisida, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 28, 3267.