

dotoxine gramnegativer Bakterien hervorgerufen werden kann.

Unsere Arbeiten wurden von der Fondation Waksman pour le Développement des Recherches Microbiologiques en France sowie durch Grant AI-02838 vom National

Institute of Allergy and Infectious Diseases (U.S. Public Health Service) unterstützt. Eine Subvention des Commissariat à l'Energie Atomique (Saclay) hat die Anschaffung von Isotopen ermöglicht.

Eingegangen am 12. September 1963 [A 356]

Fortschritte in der Synthese von 19-nor-Steroiden

VON THOMAS B. WINDHOLZ UND MARTHA WINDHOLZ

MERCK SHARP & DOHME RESEARCH LABORATORIES, RAHWAY, N. J. (USA)

In dieser Arbeit werden verbesserte Wege zur Darstellung von 19-nor-Steroiden beschrieben. Sie beruhen auf neuen Totalsynthesen des Östrons und auf der intramolekularen Funktionalisierung und Eliminierung der Methylgruppe C-19 in Androstan-Derivaten.

A. Totalsynthesen

1. Syntheschema AD → ABCD
2. Syntheschema CD → ACD → ABCD
3. Syntheschema AB → ABD → ABCD

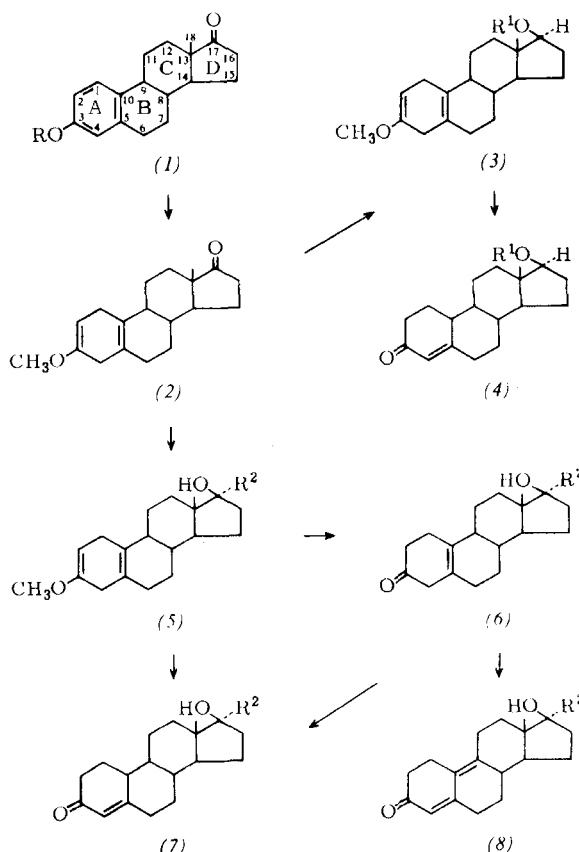
4. Andere Synthesen

- B. Aromatisierung des Ringes A
- C. Intramolekulare Funktionalisierung von C-19
- D. Praktisch brauchbare Synthesen von 19-nor-Steroiden

Einleitung

Nichtaromatische 19-nor-Steroide haben in den letzten zehn Jahren als anabolisch wirkende Stoffe [1] und als Gestagene zur Ovulationshemmung [2] Bedeutung erlangt. Einige Anabolica mit günstigem Verhältnis von anabolischer zu androgener Aktivität sind: 19-nor-Testosteron (4), $R^1 = H$, einige seiner Ester ($R^1 = \text{Acyl}$) und 17α -Alkyl-Derivate, z. B. (7), $R^2 = C_2H_5$. Gestagene Wirkung zusammen mit ausgeprägter Gonadotropin-Hemmung zeigen bei oraler Applikation Noräthisteron (7), $R^2 = -C\equiv CH$, Noräthinodrel (6), $R^2 = -C\equiv CH$, sowie die kürzlich beschriebenen 19-nor- $\Delta^{4,9(10)}$ -Androstadien-3-one (8), $R^2 = -C\equiv CH$ [3] und $R^2 = -C\equiv CCl$ [4].

Bis 1961 beruhte die Darstellung dieser Substanzen [5] fast vollkommen auf der Birch-Reduktion [6] des einzigen allgemein zugänglichen 19-nor-Steroids, d. h. des Östrons (1), $R = H$, oder seines 3-Methyläthers (1),



[1] Zusammenfassung: B. Camerino u. G. Scala, in E. Jucker: Progress in Drug Research. Birkhäuser, Basel 1960, Bd. 2, S. 71.

[2] G. Pincus u. A. P. Merrill, in C. A. Villee: Control of Ovulation. Pergamon Press, New York 1961, S. 37.

[3] M. Perelman, E. Farkas, E. J. Fornfeld, R. J. Kraay u. R. T. Rapala, J. Amer. chem. Soc. 82, 2402 (1960).

[4a] J. H. Fried, T. S. Bry, A. E. Oberster, R. E. Beyler, T. B. Windholz, J. Hannah, L. H. Sarett u. S. L. Steelman, J. Amer. chem. Soc. 83, 4663 (1961).

[4b] C. Burgess, D. Burn, J. W. Ducker, B. Ellis, P. Feather, A. K. Hiscock, A. P. Leftwick, J. S. Mills u. V. Petrow, J. chem. Soc. (London) 1962, 4995.

[5] Eine detaillierte Beschreibung dieser Reaktionen findet sich in L. F. Fieser u. M. Fieser: Steroide. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 639.

[6a] A. J. Birch u. H. Smith, Quart. Rev. (Chem. Soc. London) 12, 17 (1958).

[6b] Neuere Verbesserungen: H. L. Dryden, G. M. Webber, R. R. Burtner u. J. A. Cella, J. org. Chemistry 26, 3237 (1961); B. Pelc, Coll. czechoslov. chem. Commun. 27, 2706 (1962).

[6c] Zusammenfassung: F. J. Kakis in C. Djerassi: Steroid Reactions. Holden-Day, San Francisco 1963, S. 267.

[6d] Die in diesem Abschnitt wiedergegebenen Strukturformeln bezeichnen jeweils nur ein Enantiomer. Im Text sind auch dann stets die Racemate gemeint, wenn die Bezeichnung (\pm) fehlt.

R = CH₃. Das als Reduktionsprodukt (nach Oxydation zum 17-Keton) erhaltene Derivat (2) mit einem Dihydrobenzolring A war die Zwischenstufe für alle genannten Produkte.

Seine stereoselektive Reduktion (z. B. mit NaBH₄) lieferte das 17β-ol (3), womit man auf einem kurzen Weg zum 19-nor-Testosteron (4), R = H, oder zu dessen Estern (R = Acyl) kam. Umsetzung von (2) mit einem Grignard-Reagens oder einer lithium-organischen Verbindung ergab mehrere 17α-Alkyl-, -Vinyl-, -Äthynyl- oder -Chloräthynyl-Derivate (5) mit geschütztem Ring A. Ihre kontrollierte Hydrolyse führte zu 19-nor-3-Keto-Δ⁵⁽¹⁰⁾-en-Verbindungen (6), die sich zu den konjugierten 3-Keto-Δ⁴-Steroiden (7) umlagern oder zu den 19-nor-Δ^{4,9(10)}-Androstadien-3-onen (8) umsetzen ließen.

Das in letzter Zeit gestiegene medizinische Interesse an 19-nor-Steroiden hat zu einer intensiven chemischen Forschung auf diesem Gebiet geführt. Nachdem die mit der Partialsynthese (1) → (6), (7), (8) verbundenen Probleme gelöst worden waren, ließen sich weitere Fortschritte durch eine Verbreiterung der vom Rohmaterial her gegebenen Basis erreichen oder durch die Entwicklung neuer Verfahren zur Gewinnung von 19-nor-Steroiden. Entsprechend galten die Bemühungen einerseits der Ausarbeitung einfacher Totalsynthesen des Östrons aus leicht zugänglichen Rohstoffen und andererseits der Funktionalisierung und Eliminierung der angularen Methylgruppe C-19 geeigneter Androstan-Derivate.

A. Totalsynthesen

Die klassische Totalsynthese des Östrons von Cole, Johnson, Robins und Walker [7] sowie die vielseitig brauchbare Steroidsynthese von Velluz und Mitarbeitern [8] sind wahrscheinlich das äußerste, was auf diesem Gebiet zur Zeit an Stereoselektivität zu erreichen ist [9a]. Die große Zahl der erforderlichen Reaktionsschritte beschränkt jedoch die Brauchbarkeit [10] dieser Synthesen für die Produktion im großen Maßstab.

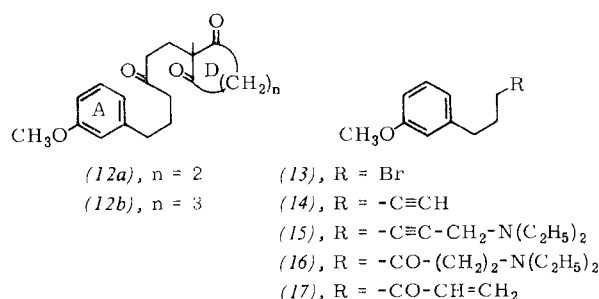
Einige scheinbar unzusammenhängende Entwicklungen in der organischen Chemie, beispielsweise die Zugänglichkeit von 2-Methylcyclopentan-1.3-dion [11] oder ein Verfahren zur Herstellung von 1.2.3.4-Tetrahydro-6-

methoxy-1-vinyl-1-naphthol (25) [11a], haben in den letzten Jahren zu verhältnismäßig kurzen Totalsynthesen auf dem Östron-Gebiet geführt, die auch für industrielle Zwecke versprechend erscheinen. Gemeinsame Merkmale dieser neuen Synthesen sind: a) die Verwendung von Ausgangsstoffen, die bereits einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring D und die spätere Methylgruppe C-18 enthalten [11b], und b) die stereoselektive Einführung von drei (der insgesamt vier) Asymmetriezentren in den beiden letzten Schritten. Wir beschreiben diese Synthesen im folgenden gegliedert nach der Reihenfolge, in der das Steroidgerüst aufgebaut wird.

1. Syntheschema AD → ABCD

Die Zugänglichkeit des 2-Methyl-1.3-cyclopentandions [11] hat der eleganten Totalsynthese des Östrons nach Hughes und Smith [13] weitere Bedeutung verliehen. Hier werden die vorgebildeten Ringe A und D zu einem Molekül (12) zusammengefügt, das sich weiter cyclisieren läßt.

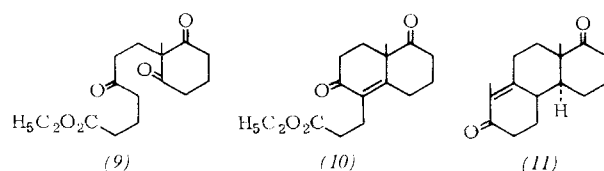
Sowohl (12a) als auch (12b) wurden aus 3-(m-Methoxyphenyl)-propylbromid (13) dargestellt, das bei der Umsetzung mit Natriumacetylid (14) ergibt. Eine Mannich-



Reaktion führt zu (15) und Hydratisierung mit H₂SO₄/HgSO₄ zu einer Mischung des Ketoamins (16) mit seinem Abbauprodukt (17), einem substituierten Aralkylvinyl-keton. Die Michael-Kondensation des Gemisches aus (16), (17) und 2-Methyl-1.3-cyclohexandion (spä-

[11a] I. N. Nazarov, I. V. Torgov u. G. P. Verkholetova, Ber. Akad. Wiss. USSR 112, 1067 (1957).

[11b] Schon Miescher et al. [12] haben für die Totalsynthese des D-homo-Androstan-3.17a-dions ein Ausgangsmaterial mit sechsgliedrigem Ring D verwendet. Sie kondensierten 2-Methyl-1.3-cyclohexandion und 7-Chlor-5-ketoheptansäure-äthylester mit Trimethylamin zum Triketooester (9) und cyclisierten diesen zum Diketoester (10). Eine Reihe langwieriger und meist nicht stereoselektiver Reaktionen führte über das tricyclische Zwischenprodukt (11) zum D-homo-Androstan-3.17a-dion.



[12] P. Wieland, H. Ueberwasser, G. Anner u. K. Miescher, Helv. chim. Acta 36, 376 (1953), und folgende Arbeiten.

[13a] G. A. Hughes u. H. Smith, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 74.

[13b] G. A. Hughes u. H. Smith, Chem. and Ind. 1960, 1022.

[7a] J. E. Cole, jr., W. S. Johnson, P. A. Robins u. J. Walker, Proc. chem. Soc. (London) 1958, 114.

[7b] J. E. Cole, jr., W. S. Johnson, P. A. Robins u. J. Walker, J. chem. Soc. (London) 1962, 244.

[8] L. Velluz, G. Nominé u. J. Mathieu, Angew. Chem. 72, 725 (1960).

[9a] Frühere Östron-Synthesen: L. F. Fieser u. M. Fieser: Steroide. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 541.

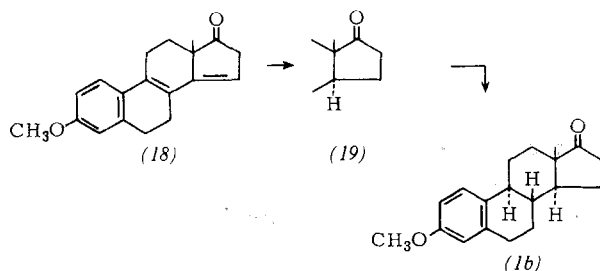
[9b] Zusammenfassung neuer Steroid-Totalsynthesen: I. V. Torgov, Pure appl. Chem. 6, 525 (1963); G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall u. H. Smith, J. chem. Soc. (London) 1963, 5072; L. Velluz, G. Nominé, G. Amiard, V. Torelli u. J. Ceredé, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 257, 3086 (1963).

[10] Verbesserungen und neue Entwicklungen im gleichen Sinn: a) W. Nagata et al., Chem. pharmac. Bull. (Tokio) 9, 267 (1961) und folgende Arbeiten; b) D. K. Banerjee u. K. M. Sivanandaiah, J. Indian chem. Soc. 38, 652 (1961); c) L. J. Chinn u. H. L. Dryden, jr., J. org. Chemistry 26, 3904 (1961).

[11] J. J. Panouse u. Ch. Sannié, Bull. Soc. chim. France 1955, 1036.

ter auch 2-Methyl-1.3-cyclopentandion) ergibt dann (12a) bzw. (12b) [14].

Besonders günstig ist diejenige Version der Synthese von *Hughes* und *Smith*, bei der (12a) mit p-Toluolsulfonsäure in kochendem Benzol direkt zum 8.14-Bisdehydroöstron-3-methyläther (18) cyclodehydriert



wird. Dieses tetracyclische Keton ist zu einer wichtigen Zwischenstufe auch bei anderen Totalsynthesen geworden.

Stereoselektive Hydrierung der 14.15-Doppelbindung in Gegenwart von Palladium auf Calciumcarbonat ergibt das Diastereomer (19) mit hoher Ausbeute. In diesem sind die Ringe C und D trans-verknüpft [15]. Die „richtige“ Stereochemie an C-8 und C-9 liefert der nächste Schritt, der in der Reduktion mit Kalium in flüssigem Ammoniak zu (1b) besteht. Ring A bleibt dabei unverändert [15a]. Zum Teil wird auch die Carbonylgruppe C-17 reduziert, doch läßt sich dieses Produkt zum (±)-Östron-3-methyläther (1b) zurückoxydieren.

Neuerdings berichteten *Smith, Hughes* et al. [15b], daß man (17) auch mit höheren Homologen (19a) des 2-Methylcyclo-

pentan-1.3-dions kondensieren kann. In diesem Fall entstehen die entsprechenden 18-Homologen von (12) und (18).

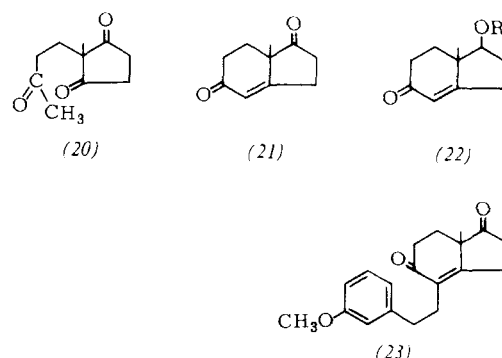


(19a), R = Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, usw.

Aus ihnen sind steroid-ähnliche Verbindungen synthetisiert worden, die möglicherweise biologisches Interesse haben.

2. Syntheschema CD → ACD → ABCD

1959 gelang *Boyce* und *Whitehurst* [14e] die Synthese von (20) und seine Cyclisierung zu (21) mit guter Ausbeute. Nach *Crispin* und *Whitehurst* [19] läßt sich (21) als aus den Ringen C und D bestehender Baustein für die Östron-Synthese verwenden. Sie stellten den Tetrahydropyranyläther (22) her und überführten ihn durch



Alkylierung mit p-Toluolsulfonsäure-m-methoxyphenyläthylester, Hydrolyse und Reoxydation an C-17 (Steroid-Numerierung) in (23). Die Cyclisierung dieser Verbindung ergibt den 8.14-Bisdehydroöstron-3-methyläther (18), dessen Umwandlung in Östron *Hughes* und *Smith* [13] bereits beschrieben hatten. Auch die direkte Alkylierung des Ketons (21) mit 2-(m-Methoxyphenyl)-äthylbromid zu (23) gelang [20].

Da in den vorläufigen Mitteilungen keine Ausbeuten angegeben wurden, ist der praktische Wert dieses Verfahrens mit dem der ersten Synthese von *Smith* und *Hughes* [13] (hier verlaufen die einzelnen Schritte mit hohen Ausbeuten) schwer zu vergleichen.

Herbst, K. W. Ledig, J. R. McMenamin, T. W. Pattison, J. Suida, J. Tokolics u. *P. A. Edgren; A. B. A. Jansen, B. Gadsby, D. H. R. Watson* u. *P. C. Phillips*, *Experientia* 19, 394 (1963).

[16a] *W. S. Johnson, J. W. Petersen* u. *C. D. Gutsche*, *J. Amer. chem. Soc.* 67, 2274 (1945).

[16b] *R. Hirschmann* u. *W. S. Johnson*, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 326 (1951).

[17a] *D. K. Banerjee, S. Chatterjee, C. N. Pillai* u. *M. V. Bhatt*, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 3769 (1956).

[17b] *L. Velluz, G. Nominé* u. *J. Mathieu*, *Angew. Chem.* 72, 725 (1960).

[17c] *R. A. Barnes* u. *R. Miller*, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 4960 (1960).

[18a] *W. S. Johnson, A. D. Kemp, R. Pappo, J. Ackerman* u. *W. F. Johns*, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 6312 (1956).

[18b] *W. S. Johnson, W. A. Vredenburg* u. *J. E. Pike*, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 3409 (1960).

[19] *D. J. Crispin* u. *J. S. Whitehurst*, *Proc. chem. Soc. (London)* 1962, 356.

[20] *H. Smith, G. A. Hughes* u. *B. J. McLoughlin*, *Experientia* 19, 178 (1963).

[14a] Michael-Kondensationen von 2-Methylcyclohexan-1.3-dion und 2-Methylcyclopentan-1.3-dion mit Methyl-vinyl-keton oder der entsprechenden Mannich-Base sind beschrieben worden von *P. Wieland* u. *K. Miescher*, *Helv. chim. Acta* 33, 2215 (1950).

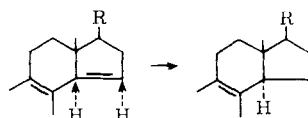
[14b] *N. L. Wendler, H. L. Slates* u. *M. Tishler*, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 3816 (1951).

[14c] *S. Swaminathan* u. *M. S. Newman*, *Tetrahedron* 2, 88 (1958).

[14d] *W. Acklin, V. Prelog* u. *A. P. Prieto*, *Helv. chim. Acta* 41, 1416 (1958).

[14e] *C. B. C. Boyce* u. *J. S. Whitehurst*, *J. chem. Soc. (London)* 1959, 2022.

[15] Bei der Totalsynthese des Equilenins [16] tritt die Hydrierung auf Grund des abschirmenden Effektes der Methylgruppe C-18 bevorzugt auf der Rückseite des Moleküls ein. Andere Bearbeiter [17] fanden später, daß die Hydrierung ausschließlich zum 14 α -Isomer führt, wenn ein zweiter, β -orientierter Substituent (R) an C-17 steht:



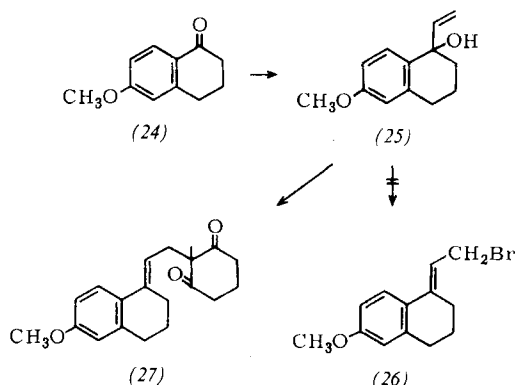
Die stereoselektive Hydrierung von (18), das eine Carbonylgruppe in Position 17 hat, ist von großer praktischer Bedeutung.

[15a] Dieses Verfahren haben zuerst *Johnson* et al. [18a] für die Reduktion einer Doppelbindung vom Styrol-Typ angewendet: Wasserstoff wurde in trans-Stellung angelagert, und der aromatische Ring blieb intakt. Später fanden *Johnson* und Mitarbeiter [18b], daß auch der aromatische Ring reduziert wird (unter Bildung eines Dihydroderivates), wenn man dem Reaktionsgemisch Lithium zufügt.

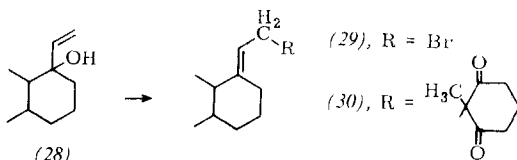
[15b] *H. Smith, G. A. Hughes, G. H. Douglas, D. Hartley, B. J. McLoughlin* u. *J. D. Siddall; G. R. Wendt, G. C. Busby, D. R.*

3. Syntheschema AB → ABD → ABCD

Nazarov und Mitarbeitern [11a] gelang 1957 die Umsetzung des leicht zugänglichen 6-Methoxy- α -tetralons (24) [21] mit dem von Normant [22] beschriebenen Vinylmagnesiumbromid-Reagens zum Vinylcarbinol (25). Die Reaktion bringt eine hohe Ausbeute.



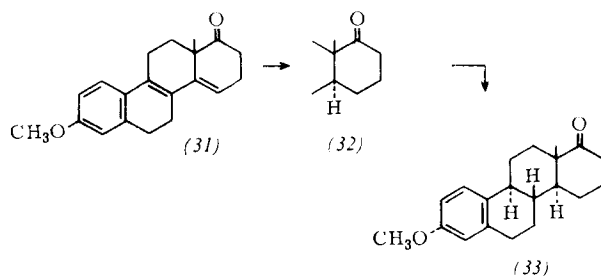
Auf Grund früherer Modellversuche [23,24], die hier mit den Formeln (28) → (29) → (30) skizziert sind, erschien (25) für die Synthese von Verbindungen vom Typ (27) auf dem Weg über (26) brauchbar. Erste Versuche, aus (25) das substituierte Vinylbromid (26) darzustellen, schlugen fehl [25]. Später konnten jedoch



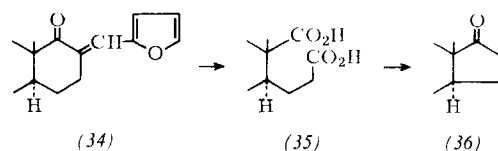
Ananchenko und Torgov [26] die Verbindung (27) mit 50 % Ausbeute direkt durch Kondensation von (25) mit 2-Methylcyclohexan-1,3-dion in Gegenwart basischer Katalysatoren gewinnen. Der Mechanismus dieser bemerkenswerten Reaktion ist noch immer nicht recht klar.

Durch Cyclodehydratisierung von (27) erhielten die russischen Autoren [27] dann (31) und daraus durch selektive Hydrierung [15] die Verbindung (32).

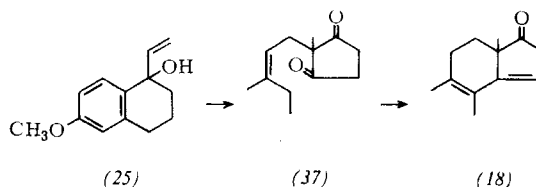
In der ersten Form dieser Totalsynthese bedurfte es vier weiterer Schritte, um von (32) zum D-homo-Östron-3-methyläther (33) zu gelangen. Spätere Publikationen [28] beschreiben die Reduktion von (32) zu (33) mit



Kalium in flüssigem Ammoniak [vgl. (19) → (1b)]. Die Ausbeute beträgt 42 %. Johnsons Verfahren zur Verengung des Ringes D [29] ermöglichte dann die dreistufige Umwandlung von (33) in den (\pm)-Östron-3-methyläther (1b) [Reaktionsfolge (34) → (35) → (36)].



Die kürzeste Totalsynthese des (\pm)-Östron-3-methyläthers aus leicht zugänglichen Stoffen ist 1963 unabhängig von fünf Arbeitskreisen beschrieben worden [9b, 15b, 30a, 30b, 31a, 31b]. Sie folgt dem Schema AB + D → ABCD [Reaktionsfolge (25) → (37) → (18)].



Aus (18) erhält man den Östron-3-methyläther (1b) nach dem Verfahren von Hughes und Smith [13]. Infolge der hohen Ausbeuten in den ersten Stufen [30b] scheint diese Synthese der von Hughes und Smith [13] ebenbürtig zu sein.

Die russischen Autoren [32] wandten ihre Aufmerksamkeit dann dem 19-nor-D-homo-Testosteron (42) und seinen Derivaten (39) zu, die gleichfalls anabolisch wirken sollen. Die wichtigsten, vom 9.10-Dehydro-D-

[21] G. Stork, J. Amer. chem. Soc. 69, 576 (1947).

[22] H. Normant in: Advances in Organic Chemistry. Interscience, New York 1960, Bd. 2, S. 1.

[23] I. N. Nazarov, S. N. Ananchenko u. I. V. Torgov, J. allg. Chem. (russ.) 26, 819 (1956).

[24] I. N. Nazarov, G. P. Verkholetova, S. N. Ananchenko, I. V. Torgov u. G. V. Aleksandrova, J. allg. Chem. (russ.) 26, 1482 (1956).

[25] I. N. Nazarov, S. N. Ananchenko u. I. V. Torgov, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1959, 103.

[26] S. N. Ananchenko u. I. V. Torgov, Ber. Akad. Wiss. USSR 127, 553 (1959).

[27] S. N. Ananchenko, V. N. Leonov, A. V. Platonova u. I. V. Torgov, Ber. Akad. Wiss. USSR 135, 73 (1960).

[28a] S. N. Ananchenko, Tao-Sen-Yeh u. I. V. Torgov, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1962, 298.

[28b] S. N. Ananchenko, V. Ye. Limanov, V. N. Leonov, V. N. Rzhiznikov u. I. V. Torgov, Tetrahedron 18, 1355 (1962).

[29a] W. S. Johnson, D. K. Banerjee, W. P. Schneider, C. D. Gutsche, W. E. Shelberg u. L. J. Chinn, J. Amer. chem. Soc. 74, 2832 (1952).

[29b] W. S. Johnson, B. Bannister, R. Pappo u. J. E. Pike, J. Amer. chem. Soc. 78, 6354 (1956).

[30a] D. J. Crispin u. J. S. Whitehurst, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 22.

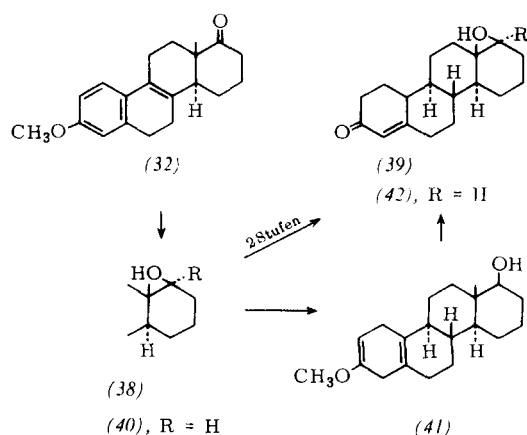
[30b] T. B. Windholz, J. H. Fried u. A. A. Patchett, J. org. Chemistry 28, 1092 (1963).

[31a] T. Miki, K. Hiraga u. T. Asako, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 139.

[31b] S. N. Ananchenko u. I. V. Torgov, Tetrahedron Letters 1963, 1553.

[32] V. M. Rzhiznikov, S. N. Ananchenko u. I. V. Torgov, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1962, 465, sowie [28b].

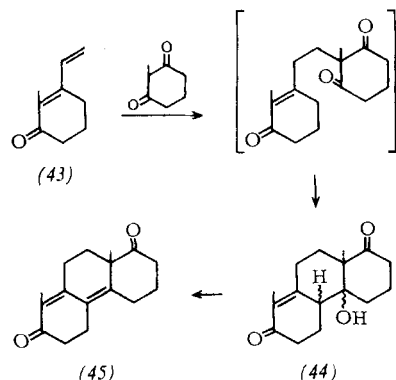
homoöstron-3-methyläther (32) ausgehenden Reaktionen zeigen die Formeln (38) bis (42) (Verfahren zur Gewinnung der Stereoisomeren siehe [15a]).



4. Andere Synthesen

Die Einführung einer $\Delta^{9(10)}$ -Doppelbindung (8) erhöht die gestagene Aktivität der Steroide vom Typ des Nor- α -Histerons (7) [3,4]. Durch Totalsynthese gelang die Darstellung einer Verbindung (55) mit verlängerter Konjugation.

Diese Arbeiten hatten ihren Ursprung in der 1953 von Eschenmoser, Schreiber und Julia [33] beschriebenen Reaktionsfolge (43) \rightarrow (45), die auf einer vinylogenen Michael-Addition beruht.



Panouse und Sannié [34] übertrugen die Reaktion auf das 2-Methylcyclopentan-1.3-dion und erhielten so eine tricyclische Verbindung, die den Ringen B, C und D eines Steroids entspricht [35]. Die Bedeutung dieser Umsetzungen wurde deutlich, als es 1961 Zavialov et al. [36]

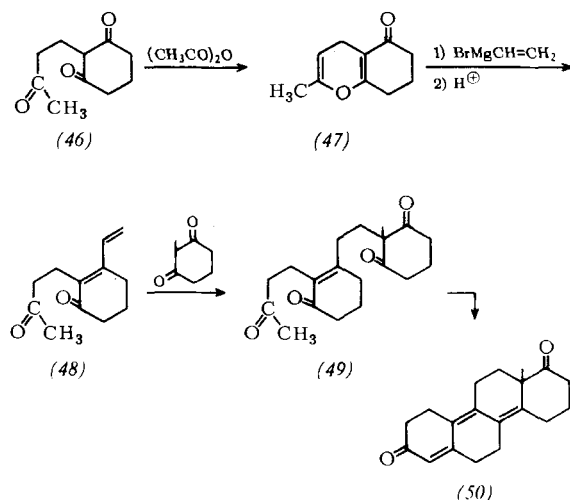
[33] A. Eschenmoser, J. Schreiber u. S. A. Julia, *Helv. chim. Acta* 36, 482 (1953).

[34] J. J. Panouse u. Ch. Sannié, *Bull. Soc. chim. France* 1956, 1429, 1435.

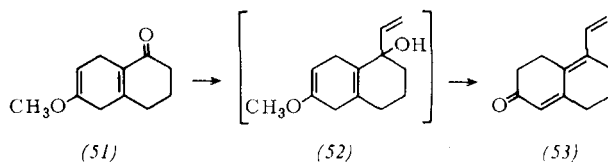
[35] Es gelang Eschenmoser und Mitarbeitern, (45) durch katalytische Hydrierung und anschließende Umlagerung mit Säure in (11) zu überführen: J. Schreiber, Dissertation, E.T.H. Zürich, 1953. Sie konnten außerdem (43) mit 2-Methylcyclopentan-1.3-dion umsetzen und so die Ringe B, C und D des Steroidgerüsts erhalten: A. Frey, Dissertation, E.T.H. Zürich, 1954. A. Eschenmoser, persönliche Mitteilung.

[36] S. I. Zavialov, G. V. Kondratyeva u. L. F. Kudryavtseva, *Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss.* 1961, 529.

gelang, die Verbindung (48), ein Analogon zu (43), zu synthetisieren. Diese Substanz enthält eine Seitenkette, aus der sich schließlich Ring A bilden läßt. Die Synthese von (48), seine Kondensation mit 2-Methylcyclohexan-1.3-dion zu (49) und dessen Cyclisierung zum Endprodukt (50) zeigen die Formeln.

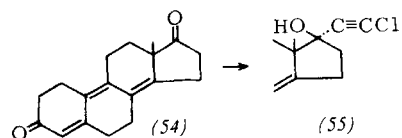


Eine einfachere Lösung stammt von Gaidamovich und Torgov [37], die das bicyclische 2.3.4.6.7.8-Hexahydro-1-vinylnaphthalin-6-on (53) aus 1.2.3.4.5.8-Hexahydro-1-keto-6-methoxynaphthalin (51) [38] und Vinylmagnesiumbromid [23] über das Carbinol (52) darstellten.



Durch Kondensation von (53) mit Methylcyclohexan-1.3-dion kommt man zum tetracyclischen Carbinol [entsprechend (44)], das zu (50) dehydratisiert wurde und sich als identisch mit der von Zavialov [36] synthetisierten Verbindung erwies.

Kürzlich erhielten Windholz et al. [39] (\pm)-19-nor- $\Delta^{4.8(14).9(10)}$ -Androstatrien-3.17-dion (54) mit etwa 17 % Ausbeute in einstufiger Reaktion aus (53) und 2-Methylcyclohexan-1.3-dion. Anschließend selektive



Chloräthinylierung an C-17 ergab das Racemat (55), dessen gestagene Aktivität zwischen der von (7) und (8) liegt.

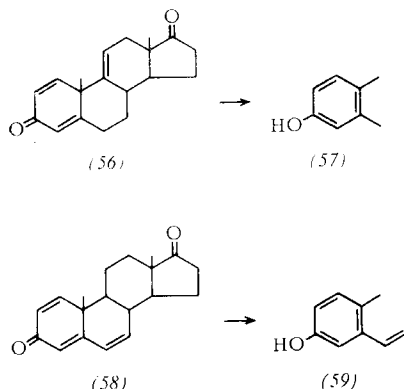
[37] N. N. Gaidamovich u. I. V. Torgov, *Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss.* 1961, 1803.

[38] A. J. Birch, J. A. K. Quartey u. H. Smith, *J. chem. Soc. (London)* 1952, 1768.

[39] T. B. Windholz, J. H. Fried, H. Schwamm u. A. A. Patchett, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1707 (1963).

B. Aromatisierung des Ringes A

Neben den Totalsynthesen sei eine Entwicklung erwähnt, durch die *Inhoffens* ursprüngliche Methode zur Aromatisierung des Ringes A [40] wieder an Interesse gewann: *Tsuda et al.* [41] berichteten über ein ungewöhnlich mildes Verfahren zur Aromatisierung von Ring A, bei dem man ein kreuzkonjugiertes Steroid mit Zink in wasserhaltigem Pyridin unter Rückfluß kocht. 9-Dehydroöstron (57) erhält man so aus (56) mit der eindrucksvollen Ausbeute von 75 %. Dagegen ergibt das sehr viel leichter zugängliche 3-Keto- $\Delta^{1,4,6}$ -trien (58) nur 10 bis 15 % 6-Dehydroöstron (59), d. h. die Anwendbarkeit des Verfahrens ist begrenzt.



C. Intramolekulare Funktionalisierung von C-19

Außer den einleitend beschriebenen Partialsynthesen der 50-er Jahre bestanden zwei weitere Möglichkeiten zur Gewinnung von 19-nor-Steroiden: a) die chemische Umwandlung natürlich vorkommender Steroide mit einer Sauerstoff-Funktion an C-19 (z. B. Strophanthidin) und b) die enzymatische Oxydation der Methylgruppe C-19. Keine dieser Möglichkeiten erschien für industrielle Zwecke brauchbar, teils weil benötigtes Ausgangsmaterial nur in begrenzter Menge vorhanden ist, teils weil der enzymatische Angriff nur wenig selektiv verläuft.

Die chemische Funktionalisierung der Methylgruppe C-18 [42a–g], die im Verlauf einer eingehenden Suche

[40] Siehe *L. F. Fieser u. M. Fieser: Steroide*. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 524.

[41] *K. Tsuda, E. Ohki, S. Nozoe u. K. Ikekawa*, J. org. Chemistry 26, 2614 (1961).

[42a] *K. Schaffner, D. Arigoni u. O. Jeger*, Experientia 16, 169 (1960).

[42b] *K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, G. Cainelli, D. Arigoni u. O. Jeger*, Helv. chim. Acta 44, 502 (1961).

[42c] *D. H. R. Barton u. J. M. Beaton*, J. Amer. chem. Soc. 82, 2641 (1960).

[42d] *K. Heusler u. J. Kalvoda*, Angew. Chem. 76 (1964), im Druck.

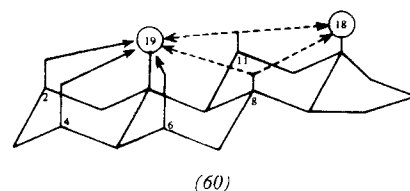
[42e] *A. L. Nussbaum u. C. H. Robinson*, Tetrahedron 17, 35 (1962).

[42f] *L. Velluz, G. Muller, R. Bardoneschi u. A. Poitevin*, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 250, 725 (1960).

[42g] *A. Bowers u. E. Denot*, J. Amer. chem. Soc. 82, 4956 (1960).

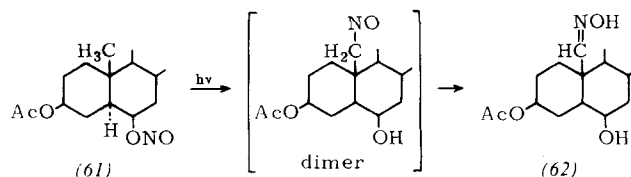
nach Möglichkeiten zur Partialsynthese des Aldosterons gelang, ebnete dann den Weg zu großen Fortschritten in der Herstellung von 19-nor-Steroiden. Außer in der Funktionalisierung bestand das Problem hier aber auch noch in der Eliminierung der Gruppe C-19, ohne gleichzeitig Ring A zu aromatisieren.

Der intramolekulare Angriff an einer nicht aktivierten CH_3 -Gruppe durch Sauerstoff-Radikale, die bei der Homolyse einer O–R-Bindung [$\text{R} = \text{NO}$, Halogen oder $\text{Pb}(\text{OAc})_3$] entstehen, beginnt mit der Ablösung eines



H-Atoms. Die Gruppe –OR muß sich dabei in γ -Stellung zur Methylgruppe befinden, die funktionalisiert werden soll [42d,e]. Formel (60) zeigt, daß Steroide mit einer β -OH-Gruppe an C-2, C-4, C-6, C-8 oder C-11 diese Bedingungen erfüllen. Sie zeigt weiterhin, daß ein Angriff von C-8 oder C-11 aus zur gleichzeitigen Funktionalisierung von C-18 und C-19 führen müßte. Es wäre daher unpraktisch, von Steroiden auszugehen, die Substituenten an C-8 oder C-11 tragen. Zur Funktionalisierung von C-19 boten sich die leicht zugänglichen 6β -Hydroxysteroiden an, da 2- und 4-Hydroxyverbindungen nur verhältnismäßig schwierig zu bekommen und 8-Hydroxyderivate praktisch unbekannt sind.

Barton und Mitarbeiter, denen man grundlegende Untersuchungen über die photolytische Wasserstoff-Ablösung von nicht aktivierten Kohlenstoffatomen in Steroiden verdankt [42c,e], beschrieben den Angriff C-6 \rightarrow C-19 [(61) \rightarrow (62)] bereits 1960 [43a,b].



Die Photolyse des 6β -Nitrits (61), die über ein zunächst gebildetes dimeres Nitroso-Derivat zum 19-Oxim (62) führt, war die erste chemische Funktionalisierung von C-19. Man schenkte ihr damals aber keine weitere Aufmerksamkeit.

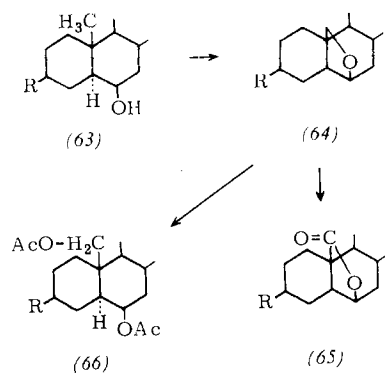
Bowers et al. [44] fanden dann bei der Untersuchung der Reaktion von sekundären Steroidalkoholen mit Bleitetraacetat, daß bei 18-stündigem Kochen von (63) in Benzol der transanulare cyclische Äther (64) in guter Ausbeute entsteht. Es wurde entweder zum Lacton (65)

[43a] *D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller u. M. M. Pechet*, J. Amer. chem. Soc. 82, 2640 (1960).

[43b] Einzelheiten über die „Barton-Reaktion“ siehe [42e].

[44a] *A. Bowers, L. C. Ibanez, M. E. Cabezas u. H. J. Ringold*, Chem. and Ind. 1960, 1299.

[44b] *A. Bowers, E. Denot, L. C. Ibanez, M. E. Cabezas u. H. J. Ringold*, J. org. Chemistry 27, 1862 (1962).

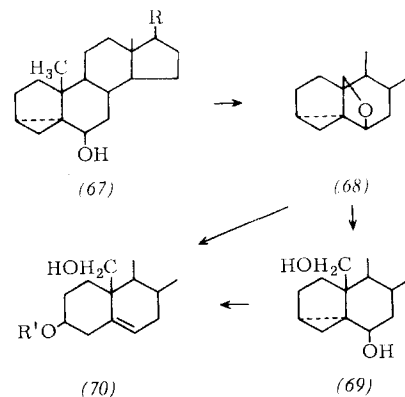


oxydiert oder mit BF_3 in Essigsäureanhydrid zu (66), einem Derivat mit funktioneller Gruppe C-19, gespalten. Über hervorragende Ausbeuten an 6.19-Oxyden (64) berichteten *Meystre et al.* [45a]. Sie setzten 6 β -Alkohole mit Bleitetraacetat und überschüssigem Jod um und belichteten das Gemisch während der Reaktion. Das Verfahren ist als Hypojodit-Reaktion bekannt. Es wird in einer demnächst in dieser Zeitschrift erscheinenden Arbeit [42d] ausführlich diskutiert werden.

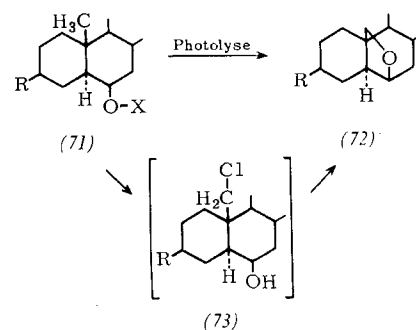
Neuerdings ließ sich zeigen, daß die Reaktion (63) \rightarrow (64) mit Bleitetraacetat auch photolytisch bei 16 bis 18 °C gelingt [45b].

Die Bleitetraacetat-Reaktion kann auf 3.5-Cyclosteroiden (67) übertragen werden [46a–c]. Mit 25 % Ausbeute entstehen 6.19-Oxydo-3.5-cyclosteroiden (68), die sich – sowohl in der Androstan- als auch in der Cholestan-Reihe – entweder direkt oder über die funktionalisierten 3.5-Cyclosteroiden (69) zu Derivaten vom Typ (70) solvolytisch lassen.

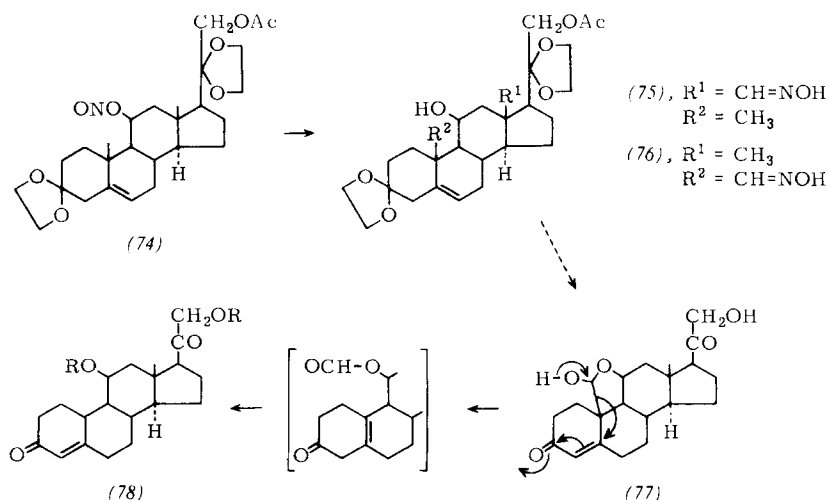
In unabhängigen Arbeiten fanden *Akhtar* und *Barton* [47] sowie *Mills* und *Petrow* [48], daß Hypochlorite von 6 β -Hydroxysteroiden (71) 6.19-Epoxyde (72) bilden können.



Intermediär entstehen die 19-Chlor-Derivate (73), die nicht weiter charakterisiert wurden. Die Reaktion hat bisher offenbar keine weitere Verwendung gefunden.



Barton und *Beaton* [49] wiesen die gleichzeitige Funktionalisierung von C-18 und C-19 durch einen 11 β -Substituenten nach. Bei der Photolyse des 11 β -Nitrits (74) entsteht ein Gemisch der 18- und 19-Oxime (75) und (76). Durch Entoximierung von (76) mit salpetriger Säure unter den üblichen Bedingungen kommt man zum



[45a] C. *Meystre*, K. *Heusler*, J. *Kalvoda*, P. *Wieland*, G. *Anner* u. A. *Wettstein*, *Experientia* 17, 475 (1961).

[45b] J. *Kalvoda* u. K. *Heusler*, *Chem. and Ind.* 1963, 1431.

[46a] K. *Tanabe*, R. *Takasaki*, K. *Sakai*, R. *Hayashi* u. Y. *Morisawa*, *Chem. pharmac. Bull. (Tokio)* 10, 1126 (1962).

[46b] J. *Tadanier*, *J. org. Chemistry* 28, 1744 (1963).

[46c] R. M. *Moriarty* u. T. D. D'Silva, *J. org. Chemistry* 28, 2445 (1963).

[47] M. *Akhtar* u. D. H. R. *Barton*, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2213 (1961).

[48] J. S. *Mills* u. V. *Petrow*, *Chem. and Ind.* 1961, 946.

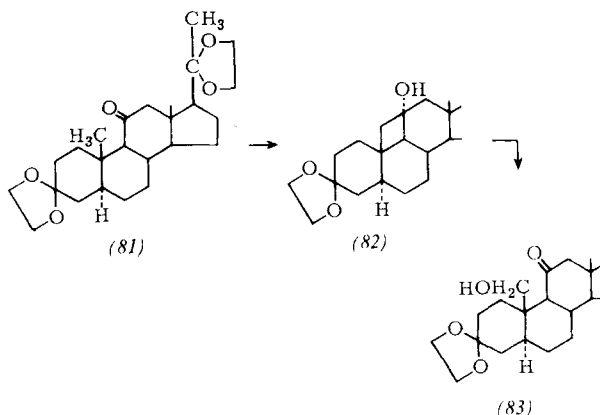
Hemiacetal (77), einem 19-Isomer des Aldosterons. Dessen Behandlung mit Alkali ergibt unter Retroaldol-Eliminierung das 19-nor-Corticosteron (78). Zwischenprodukt ist dabei das 11-Formiat. Diese Umsetzung ist die erste Eliminierung einer chemisch funktionalisierten

[49a] D. H. R. *Barton* u. J. M. *Beaton*, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 750 (1961).

[49b] D. H. R. *Barton* u. J. M. *Beaton*, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 199 (1962).

angularen Methylgruppe [49c]. Durch Photolyse des 11-Nitrits von (78) ließ sich dann auch 19-nor-Aldosteron gewinnen.

Jeger und Mitarbeiter, von denen bedeutende Beiträge zur Funktionalisierung von C-18 stammen [42a], haben eine ihrer früheren Methoden [50] verwendet, um die indirekte Funktionalisierung von C-19 zu erreichen [51]. Dabei dient die photochemische Isomerisierung einer Carbonylgruppe in Position 11 (81) zur Herstellung einer neuen C–C-Bindung zwischen C-11 und C-19 unter Bildung eines Cyclobutanols mit tertiärer OH-Gruppe (82). Bei der Behandlung mit Bleitetraacetat bildet sich durch Fragmentierung dieser neuen C–C-Bindung ein 19-Hydroxysteroid (83).

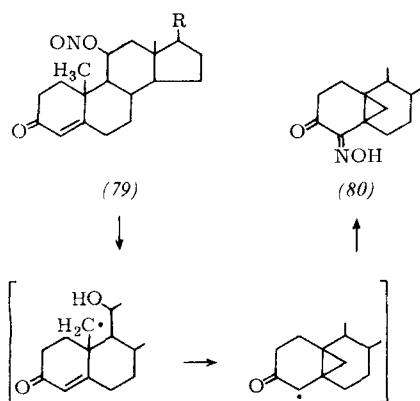


Über den intramolekularen Angriff auf die Methylgruppe C-19 in 2 β - und 4 β -Hydroxysteroiden werden Heusler und Kalvoda berichten [42d].

D. Praktisch brauchbare Synthesen von 19-nor-Steroiden

Nachdem das Problem der Funktionalisierung als Voraussetzung für die Synthese von 19-nor-Steroiden gelöst worden war, mußten wirksame Methoden zur Eliminierung der oxygenierten angularen Methylgruppe entwickelt werden. Die präparativ besten Lösungen kamen

[49c] Die Photolyse eines 11-Nitrits (79) mit einem Angriff an C-19 beschrieb zuerst Barton [42c]. Das ungeschützte 3-Keto- Δ^4 -en-System führte damals jedoch zur Bildung der unbrauchbaren Verbindung (80).



[50] P. Buchschacher, M. Cereghetti, H. Wehrli, K. Schaffner u. O. Jeger, *Helv. chim. Acta* 42, 2122 (1959).

in den Jahren 1961–1963 fast gleichzeitig und unabhängig aus mehreren Laboratorien, was einige unvermeidliche Überschneidungen in den angewendeten Methoden erklärt. Hagiwara, Noguchi und Nishikawa [52] hatten 1960 ein Verfahren zur Eliminierung einer Aldehyd- oder Carboxylgruppe aus Position 19 beschrieben, das hervorragende Ausbeute brachte. Ihr Ausgangsmaterial, die 19-Hydroxyverbindungen, war aber noch durch mikrobiologische Oxydation erhalten worden.

Bei den im Formelschema skizzierten neuen Synthesen von 19-nor-Steroiden wurden die besten Methoden der intramolekularen Funktionalisierung auf die leicht zugänglichen 6 β -Hydroxysteroiden (85) angewendet. Die meisten Reaktionen sind auch in der Androstan-, Pregnan- und Cholestan-Reihe brauchbar, weshalb die Formeln verallgemeinert geschrieben wurden, d. h. mit R an C-17.

Da 5 α -Halogen-6 β -hydroxy-Verbindungen vom Typ (85) durch Anlagerung von HOCl oder HOBr an die reichlich vorkommenden 3 β -Acetoxy- Δ^5 -Steroide (84) mit hoher Ausbeute gewonnen werden können, wurden sie zum Ausgangsmaterial für alle praktisch brauchbaren Synthesen. 19-Hydroxyderivate (88) erhält man aus (85) auf zwei Wegen: einer, von der CIBA-Gruppe [53] entwickelt, besteht in der Umsetzung von (85) mit Bleitetraacetat in Gegenwart von Jod („Hypoiodit-Reaktion“), wobei sich der cyclische Äther (86) bildet [54]. Man führt dann die 3-Keto- Δ^4 -en-Gruppe (87) ein und spaltet die Sauerstoffbrücke reduktiv mit Zink/Essigsäure zu (88). Der andere Weg stammt von der Syntex-Gruppe [55]. Hier wird (85) mit Bleitetraacetat allein zum cyclischen Äther (86) oxydiert, worauf man die Sauerstoffbrücke unter milden Bedingungen (Zink/Isopropanol) öffnet und dann Ring A in zwei Stufen verändert [(86) \rightarrow (88)]. Oxydation von (88) zum 10-Carboxyderivat und Eliminierung des angularen Substituenten durch Behandlung mit Säure führen zu den erwünschten Endprodukten (90) und (91). Die Gesamtausbeute ist gut. Das beste Beispiel für das Syntex-Verfahren ist bisher die Umwandlung von Pregnenolonacetat (84), R = COCH₃, in 19-nor-Progesteron (91), R = COCH₃, mit einer Ausbeute von 37 % [55a]. Die CIBA-Gruppe [53b] beschrieb als industrielle Anwendung die Synthese von (90) in der Androstan-Reihe und die Umwandlung dieser Verbindung in (92), das in seinen Reaktionen der Verbindung (2) gleicht, denn es

[51a] H. Wehrli, M. S. Heller, K. Schaffner u. O. Jeger, *Helv. chim. Acta* 44, 2162 (1961).

[51b] M. S. Heller, H. Wehrli, K. Schaffner u. O. Jeger, *Helv. chim. Acta* 45, 1261 (1962).

[51c] J. Iriarte, K. Schaffner u. O. Jeger, *Helv. chim. Acta* 46, 1599 (1963).

[52] H. Hagiwara, S. Noguchi u. M. Nishikawa, *Chem. pharm. Bull. (Tokio)* 8, 84 (1960).

[53a] K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland, G. Anner u. A. Wettstein, *Experientia* 18, 464 (1962).

[53b] H. Ueberwasser, K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, P. Wieland, G. Anner u. A. Wettstein, *Helv. chim. Acta* 46, 344 (1963).

[53c] J. Kalvoda, K. Heusler, G. Anner u. A. Wettstein, *Helv. chim. Acta* 46, 1017 (1963).

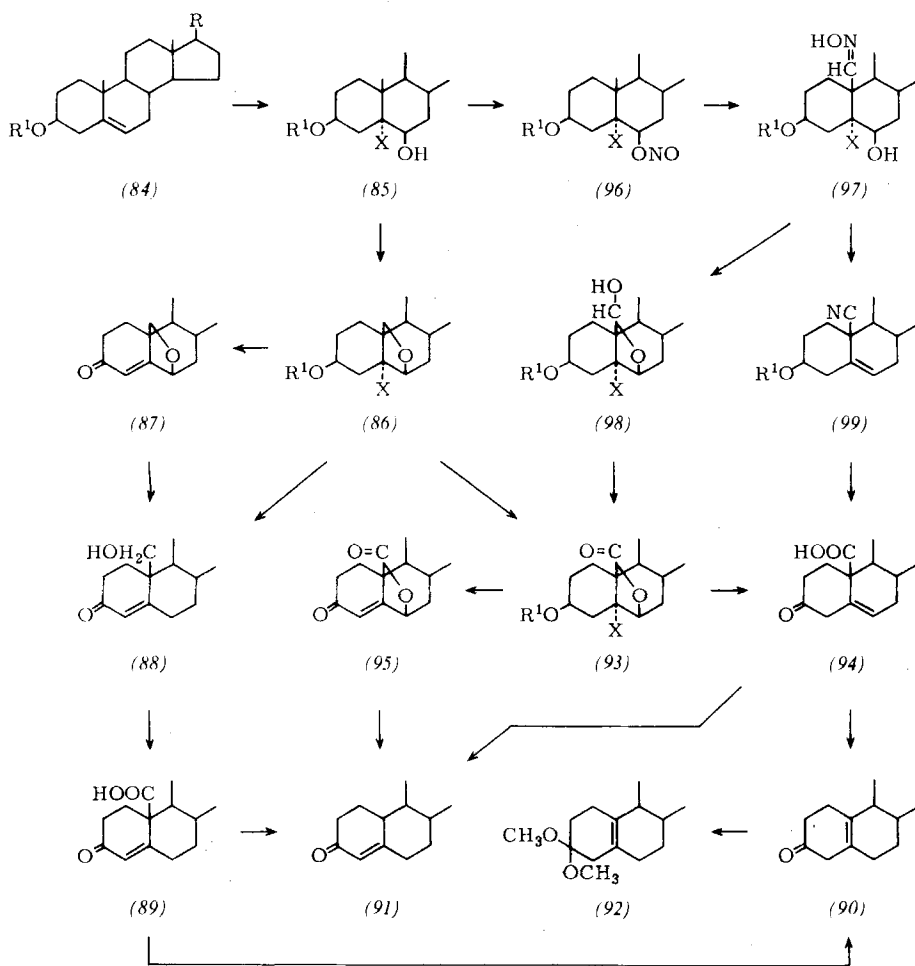
[53d] J. Kalvoda, K. Heusler, H. Ueberwasser, G. Anner u. A. Wettstein, *Helv. chim. Acta* 46, 1361 (1963).

[54] Vgl. J. F. Bagli, P. F. Morand u. R. Gaudry, *J. org. Chemistry* 28, 1207 (1963).

trägt am Ring A eine leicht zu entfernende Schutzgruppe, so daß man einige wichtige 19-nor-Steroide daraus herstellen kann.

Die durch Oxydation der cyclischen Äther (86) [53a] zugänglichen Lactone (93) lassen sich ähnlich auf zwei

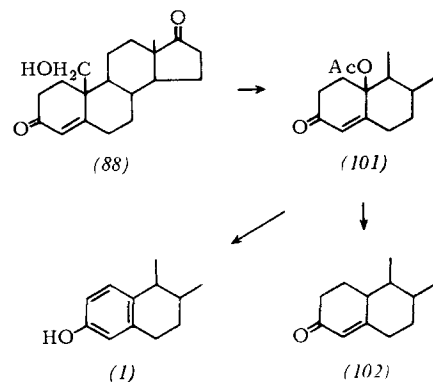
Gardi und Pedrali [58] dehydratisierten die Oxime (97) zu den angularen Nitrilen (99) und erhielten daraus durch Verseifung und zweistufige Oxydation die 10-Carboxyderivate (94). Deren Umwandlung in die 19-nor-Verbindungen (91) gelang mit Hilfe eines neuen



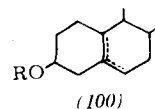
Wegen in 19-nor-Steroide umwandeln: durch Ringöffnung und anschließende Eliminierung, (93) → (94) → (91) [55], oder durch Bildung der 3-Keto- Δ^4 -en-Gruppierung im Ring A, Lactonspaltung und Eliminierung, (93) → (95) → (91) [56].

Die Verbindung (85) dient auch als Ausgangsmaterial für Synthesen, die auf der Barton-Reaktion [57] beruhen, d. h. auf der glatten Photolyse von Nitriten (96) zu Oximen (97). Nach Akhtar und Barton [56] werden diese Oxime in die Halbacetale (98) übergeführt und diese mit guter Ausbeute zu den Lactonen (93) oxydiert. Die Reaktionsfolge (93) → (95) → (91) liefert dann 19-nor-Steroide.

und milden Decarboxylierungsverfahren, bei dem das Girard-Reagens T (Hydrazinocarbonylmethyl-trimethylammoniumchlorid) verwendet wird [59].



[59] Eine Verbesserung dieses Verfahrens besteht in der reduktiven Eliminierung der 10-Cygruppe. Dabei bildet sich ein als (100) formuliertes Zwischenprodukt, aus dem man (91) mit guter Ausbeute erhält [58c].



[55a] A. Bowers, R. Vilotti, J. A. Edwards, E. Denot u. D. Halpern, J. Amer. chem. Soc. 84, 3204 (1962).

[55b] B. Berkov, E. Denot u. A. Bowers, Steroids 1, 251 (1963).

[56] M. Akhtar u. D. H. R. Barton, J. Amer. chem. Soc. 84, 1496 (1962).

[57] Vgl. T. Jen u. M. E. Wolff, J. org. Chemistry 28, 1573 (1963).

[58a] R. Gardi u. C. Pedrali, Gazz. chim. ital. 91, 1420 (1961).

[58b] R. Gardi u. C. Pedrali, Gazz. chim. ital. 93, 514 (1963).

[58c] R. Gardi, C. Pedrali u. A. Ercoli, Gazz. chim. ital. 93, 525 (1963).

Die Anwendung der Fragmentierung von Monohydroxy-Verbindungen mit Bleitetraacetat auf die jetzt leicht zugänglichen 19-Hydroxysteroiden (88) führte zu einer weiteren Eliminierungsreaktion [59a]. Gute Ausbeuten lie-

fert die Reaktionsfolge (88) \rightarrow (101) \rightarrow (102). Thermische Eliminierung aus (101) ergibt unter gleichzeitiger Aromatisierung Östron (1) [60].

Eingegangen am 28. Oktober 1963 [A 357]
Übersetzt von Dr. H. Grünwald, Heidelberg

[59a] M. Amorosa, L. Caglioti, G. Cainelli, H. Immer, J. Keller, H. Wehrli, M. Lj. Mihailovic, K. Schaffner, D. Arigoni u. O. Jeger, Helv. chim. Acta 45, 2674 (1962).

[60] Neue Aromatisierungsreaktionen an 19-nor-Steroiden: R. Gardi, C. Pedrali u. A. Ercoli, Gazz. chim. ital., im Druck; R. Gardi u. C. Pedrali, Steroids 2, 387 (1963).

Natrium- und kalium-organische Verbindungen

Teil II: Darstellung und präparative Anwendung [1]

VON DR. M. SCHLOSSER

UNION CARBIDE EUROPEAN RESEARCH ASSOCIATES, BRÜSSEL
UND ORGANISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG [*]

Es wird eine Auswahl bewährter Arbeitsvorschriften zur Herstellung der gebräuchlichsten natrium- und kaliumorganischen Verbindungen gegeben. Die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der alkaliorganischen Verbindungen zu Synthesen werden an Beispielen gezeigt. Im Gegensatz zu Teil I sind im vorliegenden Teil II neben den „echten“ alkaliorganischen Verbindungen auch die salzartigen berücksichtigt, da ihnen, etwa den Natriumacetyleniden oder den Natrium-carbonsäureestern, präparativ erhebliche Bedeutung zukommt.

A. Darstellungsmethoden

1. Aus Metall-Derivaten
 - a) Ummetallierungsmethoden
 - b) Metallierungsmethoden mit Alkaliämiden
 - c) Weitere Darstellungsmethoden
2. Umsetzungen mit Metallen
 - a) Metall-Metall-Direktaustausch
 - b) Direktmetallierung

- c) Halogen-Metall-Direktaustausch
- d) Äther-Spaltung
- e) Spaltung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen
- f) Metall-Addition an Mehrfachbindungen

B. Arbeitsvorschriften

1. Alkalimetall-Lösungen
2. Alkaliorganische Verbindungen
3. Synthesen mit alkaliorganischen Verbindungen

A. Darstellungsmethoden

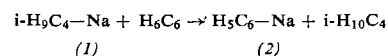
Prinzipiell gilt es zu unterscheiden zwischen Methoden, die durch Einwirkung von elementarem Alkalimetall neue metallorganische Bindungen schaffen und solchen, die nur metallorganische Bindungen von einem organischen Rest auf einen anderen übertragen. Wir wenden uns zunächst dem zweiten Fall zu, in dem eine gut zugängliche metallorganische Verbindung, gelegentlich auch ein Alkaliamid oder Alkali-alkoholat, zur Herstellung eines metallorganischen Reagenses eingesetzt wird.

1. Aus Metall-Derivaten

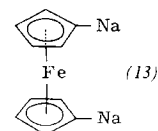
a) Ummetallierung

Im Sinne einer Säure-Base-Reaktion wird die schwächere metallorganische Base aus dem zugehörigen Kohlenwasserstoff durch eine stärker basische metallorganische Verbindung gewonnen. Die erste derartige Ummetallie-

rung beobachtete Schorigin [2] [(1) \rightarrow (2)]. Die Tabellen 1 und 2 fassen Beispiele derartiger Ummetallierungen zusammen.



Ferrocen wird mit (2) oder (3) in 47- bzw. 68-proz. Ausbeute leicht zweifach zu (13) metalliert [30a].



[*] Anschrift: Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Tiergartenstraße.

[1] Teil I: Eigenschaften und Reaktionsweisen. M. Schlosser, Angew. Chem. 75, 124 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3 (1964), im Druck.

[2] P. Schorigin, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 2711, 2717, 2723 (1908).