

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEgeben von der GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

77. JAHRGANG

NR. 5 · SEITE 185–228

7. MÄRZ 1965

Fortschritte in der Totalsynthese von Steroiden

VON PROF. DR. L. VELLUZ, DR. J. VALLS UND DR. G. NOMINÉ

CENTRE DE RECHERCHES ROUSSEL-UCLAF, PARIS (FRANKREICH)

Bei der Totalsynthese von Steroiden im industriellen Maßstab müssen vor allem drei Faktoren berücksichtigt werden: Stereoselektivität der angewendeten Reaktionen, möglichst frühzeitige Racematspaltung eines Zwischenproduktes und Konvergenz des Syntheseschemas. Die Entwicklung der Theorie zusammen mit vertieften praktischen Erfahrungen in der Chemie polycyclischer Verbindungen haben in letzter Zeit die ersten industriell verwertbaren Synthesen von Steroidhormonen ermöglicht.

Einleitung

I. Theoretische Grundlagen

1. Reaktionsfähigkeit und Stabilität
 - a) Cyclohexane
 - b) Polycyclische Verbindungen
 - α) Tetrahydroindane
 - β) Oktaline
 2. Angriff an trigonalen Kohlenstoffatomen
 - a) Sterische Faktoren
 - α) Senkrechte Richtung des Angriffs

- β) Zugänglichkeit des Reaktionszentrums
- γ) Energie der Zwischenzustände
- δ) Äquilibrierungen

- b) Anwendung auf einzelne Funktionen
 - α) Ketone
 - β) Olefinische Doppelbindungen
 - γ) Enolgruppierungen

II. Präparativer Teil

- a) Bildung der Asymmetriezentren C-13 und C-14
- b) Bildung des Asymmetriezentrums C-10
- c) Entwicklung der Synthesepläne

Einleitung

Aufgabe der Steroid-Totalsynthese ist der Aufbau polycyclischer Verbindungen mit mehreren Asymmetriezentren. Bei Anwesenheit von n Asymmetriezentren können sich 2^n isomere Verbindungen bilden, von denen aber im Fall der Steroide nur eine biologisches Interesse hat. Für Steroid-Totalsynthesen müssen daher weitgehend stereoselektive Reaktionen verwendet werden. Ausgangspunkte dieser Reaktionen sind ungesättigte Ringstrukturen mit C=C-Doppelbindungen, einer Ketogruppe oder einer Enolfunktion, d.h. Verbindungen mit einem oder mehreren trigonalen Kohlenstoffatomen. Das stereochemische Problem der Steroid-Totalsynthese besteht also in der stereoselektiven Umwandlung trigonaler Kohlenstoffatome in fünf- oder sechsgliedrigen Ringen.

Zu diesem chemischen Problem kommt ein wirtschaftliches: Die Herstellung eines optisch aktiven Steroids in guter Ausbeute durch eine vielstufige Totalsynthese

verlangt, unabhängig von der Stereoselektivität auf allen Stufen, die frühzeitige Racematspaltung eines Zwischenproduktes und die Konvergenz im schrittweisen Aufbau des Ringsystems [*].

Alle diese Voraussetzungen erschweren die Entwicklung einer industriell verwertbaren Steroid-Totalsynthese. Seit den ersten Totalsynthesen von Bachmann (1939) und trotz zahlreicher späterer, oft außerordentlich eleganter Versuche, schien das Problem lange Zeit unlösbar. Kürzlich konnten aber im Zusammenhang mit dem Fortschritt der Konformationsanalyse und dank neuer Erfahrungen in der Chemie polycyclischer Verbindungen neue Lösungen gefunden werden.

Um diese Entwicklung der letzten 10 Jahre zusammenzufassen, sollen zuerst die theoretischen Grundlagen in Erinnerung gerufen werden, die mit dem stufenweisen Aufbau des Steroidgerüstes in Zusammenhang stehen.

[*] Eine Synthese heißt konvergierend, wenn zunächst mehrere Teilstücke des Moleküls hergestellt und diese dann zu einem Zwischenprodukt zusammengesetzt werden.

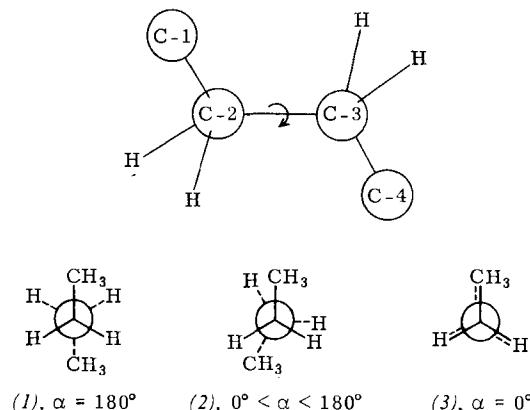
I. Theoretische Grundlagen

1. Reaktionsfähigkeit und Stabilität

Seit der Aufklärung der Geometrie des Cyclohexanrings (*Hassel*, 1943) hat sich unsere Kenntnis von der Reaktionsfähigkeit der in Steroiden vorkommenden Ringstrukturen besonders durch die Einführung der Konformationsanalyse beträchtlich vermehrt.

a) Cyclohexan

Nach *Klyne* und *Prelog* [1] können die durch Drehung um eine Einfachbindung entstehenden Konformationen durch die Größe der dihedralen Winkel beschrieben werden. Beim Butan sind die Konformationen gestaffelt (1), schief (2) und ekliptisch (3) durch die dihedralen Winkel $\alpha = \angle C(1)-C(2)-C(3)-C(4)$ gegeben. Diese Konformationen sind die Ursache für Wechselwirkungen und Spannungen, die ihrerseits den Energieinhalt der Strukturen bestimmen: Für (1) ist der Energieinhalt minimal, für (3) maximal.



Der Cyclohexanring kann zu einem gewissen Grad als eine ringförmige Kombination von Butan-Einheiten angesehen werden, deren jede ihr Konformationsproblem beiträgt. Die Konformationen des Cyclohexans sind durch die Werte der sechs dihedralen Winkel im Ring definiert. Die sterischen Wechselwirkungen zwischen nicht direkt miteinander verbundenen Atomen und die daraus hervorgehenden Spannungen bestimmen den Energieinhalt.

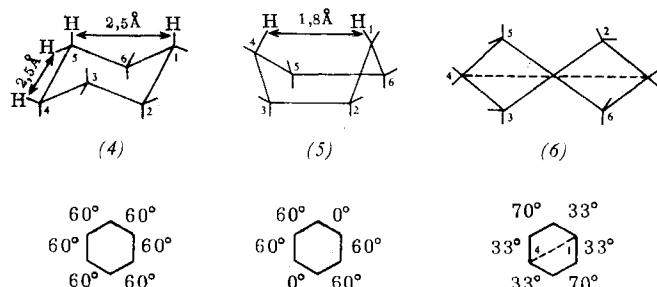
Die Sesselkonformation (4) mit einer dreizähligen Symmetriechse weist sechs gleiche dihedrale Winkel von je 60° und ein Minimum an sterischen Wechselwirkungen auf. Darauf ist ihre große Stabilität zurückzuführen.

Die Wannenkonformation (5) mit zwei dihedralen Winkeln von 0° und vier von 60° enthält zwei Paare ekliptischer Wechselwirkungen und eine 1.4-Bug-Heck-Wechselwirkung und ist dadurch um ungefähr 6,5 kcal/Mol weniger stabil als die Sessel-Konformation.

Der Energieinhalt der verdrehten Konformationen, z.B. (6) (Twistkonformation), ist etwas geringer als derjenige der Wannenform (5) [2].

[1] *W. Klyne u. V. Prelog*, Experientia 16, 521 (1960).

[2] *H. H. Lau*, Angew. Chem. 73, 423 (1961).



Unter den Wechselwirkungen zwischen nicht direkt miteinander verbundenen Atomen in der Cyclohexan-Sesselkonformation fallen die 1.3-Wechselwirkungen zwischen axialen Substituenten und die 1.2-Wechselwirkungen zwischen äquatorialen Substituenten besonders ins Gewicht. Die Konformationsanalyse ergibt beispielsweise für die Abstände zwischen zwei axialen Wasserstoffatomen oder zwischen zwei benachbarten äquatorialen Wasserstoffatomen in der Sesselkonformation (4) jeweils ungefähr 2,5 Å. Eine kleine Änderung der Abstände zwischen axialen Wasserstoffatomen macht sich in den Wechselwirkungen nicht bemerkbar. Anders ist dies für Substituenten, die größer als Wasserstoff sind: die Wechselwirkungsenergie zwischen 1.3-diaxialen Methylgruppen z.B. ist um ungefähr 5,5 kcal/Mol größer als die zwischen zwei äquatorialen Methylgruppen. Der von *Ourisson* [3] beschriebene Reflexeffekt ist ein Beispiel dafür.

Die ekliptischen Wechselwirkungen sind ebenfalls beträchtlich. Sie können sich in Konformationsänderungen der Ringe – so z.B. der gem. Dimethyl-Effekt [4] – oder durch ihren Einfluß auf Zwischenzustände verschiedener Umwandlungen bemerkbar machen (vgl. S. 196).

In jedem Cyclohexanring führen sterische Wechselwirkungen zu einer Deformation des Rings. Andererseits beeinflussen Änderungen der dihedralen Winkel die Abstände nicht direkt miteinander verbundener Atome, d.h. sterische Wechselwirkungen und Konformationsänderungen hängen eng zusammen.

Konformativ Veränderungen in Cyclohexanringen sind bisher kaum systematisch studiert worden. Eine Ausnahme machen vektorielle Untersuchungen, speziell diejenigen von *Corey* und *Sneen* [5, 6]. *Bucourt* [7, 8] in unserem Laboratorium hat die Methode kürzlich verbessert.

Deformationen des Cyclohexanrings können analysiert werden, indem man die Abweichungen der dihedralen Winkel von einem angenommenen Normalwert von 60° bestimmt [7, 8]. So findet man beim Vergleich der Halb-sesselkonformation des Cyclohexens (7) mit der Sesselkonformation des Cyclohexans eine Öffnung [*] des dihedralen „para“-Winkels $C(4)-C(5)-C(6)-C(1)$ und eine Schließung des dihedralen „meta“-Winkels $C(3)-C(4)-C(5)-C(6)$, die in der Größenordnung von 10° liegen [7, 8].

[3] *C. Sandris u. G. Ourisson*, Bull. Soc. chim. France 1958, 1524.

[4] *W. Klyne*, Advances org. Chem. 1, 320 (1960).

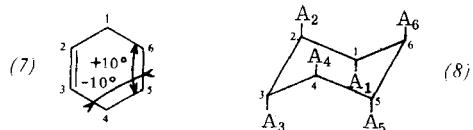
[5] *E. J. Corey u. R. A. Sneen*, J. Amer. chem. Soc. 77, 2505 (1955).

[6] *L. C. G. Goaman u. D. F. Grant*, Tetrahedron 19, 1531 (1963).

[7] *R. Bucourt*, Bull. Soc. chim. France 1962, 1983.

[8] *R. Bucourt*, Bull. Soc. chim. France 1963, 1262; 1964, 2080.

[*] Die Ausdrücke „Öffnung“ und „Schließung“ beziehen sich auf die Vergrößerung bzw. Verkleinerung des dihedralen Winkels gegenüber einem Wert von 60° .



Andererseits ändert die Deformation eines dihedralen Winkels die Geometrie einer Cyclohexan-Sesselform und folglich auch die Abstände zwischen axialen Substituenten. Die axialen Substituenten A₂, A₄ und A₃, A₁ (8) an den C-Atomen des deformierten dihedralen Winkels C(1)–C(2)–C(3)–C(4) nähern sich, wenn dieser sich öffnet; sie entfernen sich voneinander, wenn er sich schließt.

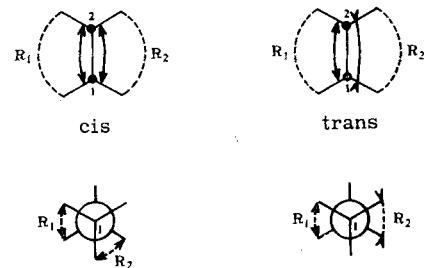
Steht an allen C-Atomen des Ringes nur Wasserstoff, so ist die Deformationsenergie vom Vorzeichen der Verdrehung praktisch unabhängig, solange diese klein bleibt. Sie beträgt für 10° etwa 1 kcal/Mol. Ist aber ein sperriger axialer Substituent, beispielsweise eine Methyl- oder Methylengruppe vorhanden, so ist die Änderung der Wechselwirkungsenergien nicht mehr zu vernachlässigen. Der Effekt ist am größten, wenn sich ein solcher Substituent an den Kohlenstoffatomen befindet, die das Scharnier des dihedralen Winkels bilden, d.h. für den Winkel C(1)–C(2)–C(3)–C(4) an C-2 oder C-3. In diesem Fall bewirkt die Öffnung des dihedralen Winkels eine Vergrößerung, die Schließung eine Verringerung der Wechselwirkungsenergie.

b) Polycyclische Verbindungen

Werden mehrere Ringe nach dem Bauprinzip der Steroide aneinandergestellt, so entstehen zusätzliche Wechselwirkungen, die einerseits von den strukturellen Elementen, andererseits von der Verknüpfung (cis oder trans) der Ringe abhängen. Das polycyclische Gerüst zeigt eine gewisse Starrheit, d.h. die Verknüpfung der Ringe äußert sich in einer gegenseitigen Abhängigkeit aller sterischen und konformativen Effekte. Eine Analyse des Verhaltens polycyclischer Verbindungen muß die Übertragung der sterischen und konformativen Wechselwirkungen über die ganze Ringstruktur („conformational transmission“ [9]) berücksichtigen und darf die Stabilität der cis- oder trans-Verknüpfungen zwischen den Ringen nicht übersehen.

Die Analyse konformativer Deformationen nach *Buccourt* [7,8] an Hand der Änderungen der dihedralen Winkel, bietet den Vorteil, daß die Übertragung der Deformation zwischen zwei ortho-verknüpften Ringen studiert werden kann. Für zwei Ringe, R₁ und R₂ (Schema 1), die eine gemeinsame Bindung haben, gilt folgendes: verdreht man den dihedralen Winkel an der gemeinsamen Bindung im Ring R₁, so erleidet der dihedralen Winkel in R₂ eine Deformation gleicher Größe. Sie hat das gleiche Vorzeichen, wenn die Ringe cis-verknüpft sind, und sie hat entgegengesetztes Vorzeichen, wenn die Ringverknüpfung trans ist. Mit anderen Worten: öffnet sich der dihedrale Winkel an der gemeinsamen Bindung zweier cis-verknüpfter Ringe im einen Ring, so tut er es

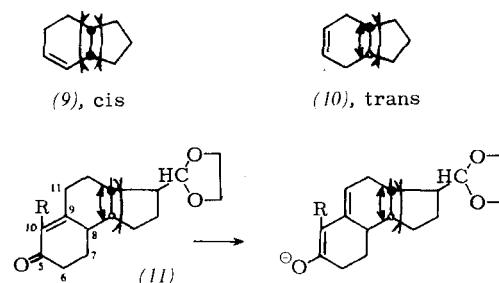
auch im anderen. Sind die Ringe trans-verknüpft, so hat die Öffnung des Winkels im einen Ring eine Schließung des entsprechenden Winkels im anderen Ring zur Folge.



Schema 1. Verhalten der dihedralen Winkel an der gemeinsamen Bindung zweier cis- oder trans-verknüpfter Ringe R₁ und R₂. Die unteren Figuren entstehen, wenn man die oberen längs der Achse (C-1)–(C-2) betrachtet. Der Pfeil ↔ bedeutet Öffnung, >—< bedeutet Schließung des dihedralen Winkels.

α) Tetrahydroindane

In den Tetrahydroindanen (9) und (10) sind die durch den Cyclopentanring und die Doppelbindung bedingten Deformationen an der Ringverknüpfung nur mit einer cis-Verknüpfung für (9) und einer trans-Verknüpfung für (10) vereinbar. Die Strukturen (9) und (10) sind theoretisch und experimentell die stabilsten. Dieses Phänomen könnte z.B. die Beobachtung erklären, daß für die Alkylierung an C-10 der tricyclischen C/D-trans-Verbindung (11) keine Blockierung der Position 6 nötig ist, während sie erforderlich wird, sobald Ring D sechsgliedrig ist [10].



β) Oktaline

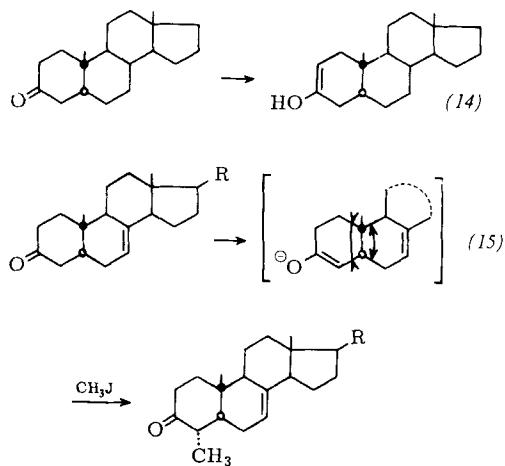
Die Δ³- und Δ²-Isomere (12) und (13) des an C-9 nicht substituierten trans-Oktalins (R = H) zeigen praktisch keinen Stabilitätsunterschied, da außer Wasserstoff kein axialer Substituent vorhanden ist; dagegen verursacht eine angulare Methylgruppe an C-9 (R = CH₃) einen merklichen Unterschied: nach den oben angestellten Überlegungen ist der sterische Druck, den diese Methylgruppe auf die axialen Wasserstoffatome des Ringes B (H an C-5 und C-7) ausübt, größer, wenn sich die Doppelbindung in 3,4-Stellung befindet (12) als wenn sie zwischen C-2 und C-3 liegt (13). Mit R = CH₃ ist also (13) stabiler als (12).



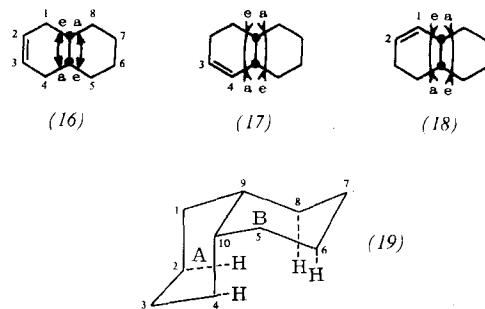
[9] D. H. R. Barton, A. J. Head u. P. J. May, J. chem. Soc. (London) 1957, 935.

[10] L. B. Barkley, W. S. Knowles, H. Raffelson u. Q. E. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 78, 4111 (1956).

Das stimmt mit den Folgerungen von *Corey* und *Sneen* [5] überein und mit der Beobachtung von *Djerassi* [11], daß 3-Oxo-A/B-trans-Steroide aus sterischen Gründen bevorzugt Δ^2 -Enole (14) bilden. Eine zusätzliche Doppelbindung in Stellung 7.8 zwingt zur Bildung eines Δ^3 -Enols (15), denn allein diese Stellung der Enol-Doppelbindung ist mit den durch die 7.8-Doppelbindung erzwungenen dihedralen Winkeländerungen möglich [12].



Daß beim cis-Oktalin die 3.4-Doppelbindung (17) stabiler ist als eine 2.3-Doppelbindung (16), erklärt man gleichfalls mit einer Verringerung des sterischen Druckes. Er wird stärker vermindert, wenn das axiale Wasserstoffatom an C-4 verschwindet [das je eine Wechselwirkung mit den axialen Wasserstoffatomen an C-6 und C-8 aufweist, vgl. (19)], als wenn man das axiale Wasserstoffatom an C-2 entfernt (das nur mit dem axialen Wasserstoffatom an C-8 in Wechselwirkung steht). Aber auch der konformative Einfluß trägt zur geringeren Stabilität der 2.3-Doppelbindung bei: diese Doppelbindung öffnet den dihedralen Verknüpfungswinkel im Ring B und vergrößert damit die Wechselwirkungen zwischen der Methylengruppe C-4 [C-4 steht axial zu Ring B, vgl. (19)] und den zwei axialen Wasserstoffatomen an C-6 und C-8. Aus dem gleichen Grund sollte die 2.3-Doppelbindung (16) auch weniger stabil sein als eine 1.2-Doppelbindung (18), die durch Schließung des dihedralen Verknüpfungswinkels im Ring B die Wechselwirkungen zwischen der Methylengruppe C-4 und den axialen Wasserstoffatomen an C-6 und C-8 verringert. Der Stabilitätsunterschied zwischen den Strukturen (16) und (18) röhrt also nur vom konformativen Einfluß des

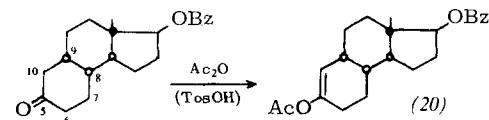


[11] B. Berkoz, E. P. Chavez u. C. Djerassi, J. chem. Soc. (London), 1962, 1323.

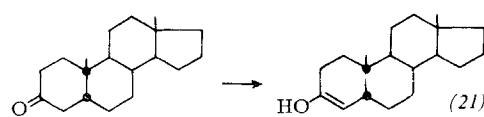
[12] Y. Mazur u. F. Sondheimer, J. Amer. chem. Soc. 80, 6296 (1958).

Ringes B her, und die Stabilität der drei Verbindungen nimmt in der Reihenfolge (17) > (18) > (16) ab. Es sei jedoch angemerkt, daß der Unterschied zwischen (17) und (18) nur deutlich wird, wenn das cis-Oktalin Teil eines polycyclischen Systems ist, das den Übergang in die zweite mögliche Konformation verhindert.

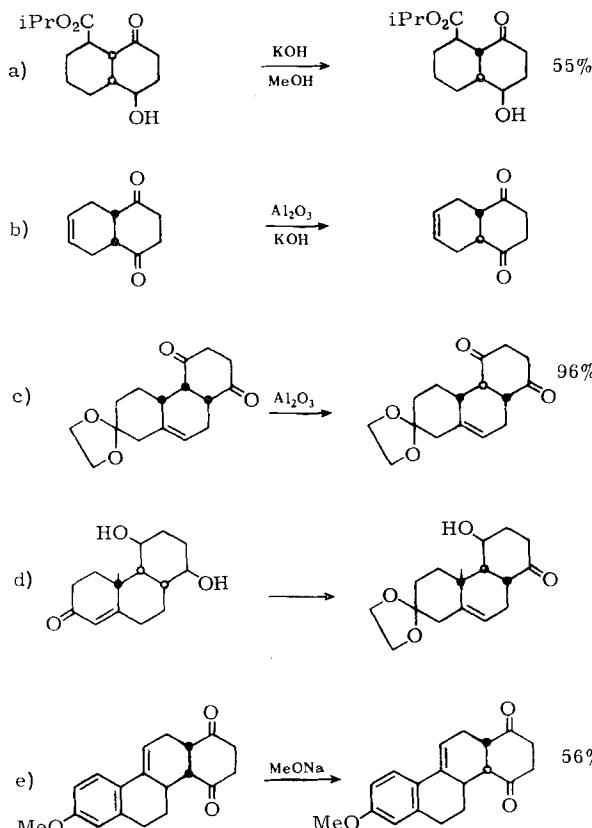
Der Stabilitätsunterschied zwischen den Strukturen (16) und (18) zeigt sich experimentell bei der Acetylierung von 17β -Benzoyloxy-5-oxo-des-A- 8α -östran, die ausschließlich das $\Delta^{(5)}$ -Enolacetat (20) ergibt [13].



Die Konkurrenz zwischen den Strukturen (16) und (17) ist mit der Enolisierung der 3-Oxo-A/B-cis-Steroide vergleichbar, bei denen die zum Ring B axiale angulare Methylgruppen den konformativen Einfluß verstärkt. Diese Steroid-3-ketone bilden bevorzugt Δ^4 -Enole (21) und nicht Δ^2 -Enole.



Unsere Kenntnisse von der relativen Stabilität polycyclischer Systeme (vgl. [14]) lassen sich hier nicht vollständig darlegen. Wir beschränken uns auf einige Beispiele und zeigen, daß bei der Steroid-Totalsynthese Stabilitätsunterschiede, die sich aus der Ringverknüpfung in einem polycyclischen System ergeben, ausgenutzt wurden, um die Epimerisierung asymmetrischer Zentren in α -Stellung zu Carbonylfunktionen zu verwirklichen. So ermöglichte die größere Stabilität der trans-

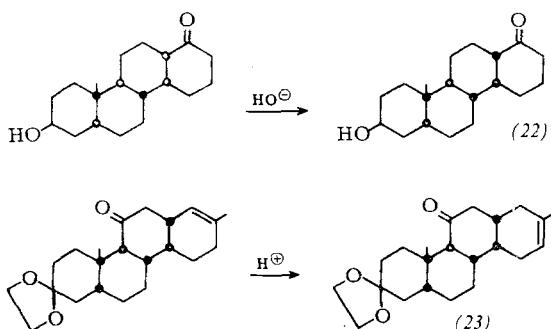


[12] G. Nimirá u. B. Ruegert, unveröffentlichte Arbeiten.

[14] E. L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds
McGraw-Hill, New York 1962

Ringverknüpfung im 1-Dekalon und im 1,4-Dioxo- $\Delta^6(7)$ -octahydronaphthalin die in den Gleichungen (a) bis (e) wiedergegebenen Inversionen [15–19].

Johnson hat bei seiner Synthese des Epiandrosterons [20, 21] aus Hydrochrysen die Stabilität des trans-anti-trans-Systems (22) für die Isomerisierung an C-13 genutzt. Die größere Stabilität der 2,3-Doppelbindung in trans-Oktalinen (vgl. S. 198) ermöglichte die Isomerisierung einer 17,17a- zur 16,17-Doppelbindung (23) [22].



2. Angriff an trigonalen Kohlenstoffatomen

In der Steroidchemie entstehen Asymmetriezentren hauptsächlich bei Additionen an Carbonyl- oder Olefin-Doppelbindungen und beim Angriff an Enolfunktionen, d. h. bei Reaktionen an ungesättigten Gruppen mit einem oder mehreren trigonalen Kohlenstoffatomen. Sie entsprechen der Umwandlung von trigonalem sp^2 -Kohlenstoff in den tetragonalen sp^3 -Zustand. Der ungesättigte Charakter dieser Gruppen und ihre Zugehörigkeit zu einer sechsgliedrigen cyclischen Struktur machen ihre Umwandlung von folgenden sterischen Faktoren abhängig:

- α) Senkrechte Richtung des Angriffs
- β) Zugänglichkeit des Reaktionszentrums
- γ) Energie der Zwischenzustände

a) Sterische Faktoren

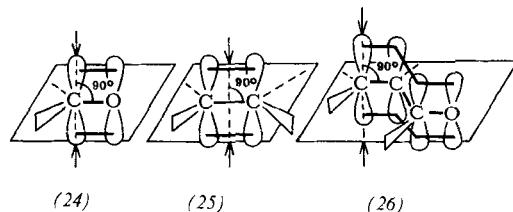
α) Senkrechte Richtung des Angriffs

Jede Umwandlung, die eine Delokalisierung von Elektronen ermöglicht, ist wegen des damit verbundenen Energiegewinns begünstigt. Der Einfluß dieses Energiegewinns auf die Übergangszustände führt zum Prinzip der maximalen Überlappung der reagierenden Orbitale.

- [15] J. O. Jilek, B. Kakáč u. M. Protiva, Coll. czech. chem. Commun. 26, 2229 (1961).
- [16] I.N.Nazarov u. L.D.Bergelson, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1959, 1961; Chem. Abstr. 55, 10980 (1960).
- [17] K. K. Pivnitskii u. I. V. Torgov, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1961, 1080; Chem. Abstr. 55, 27238 (1960).
- [18] G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler u. L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 75, 422 (1953).
- [19] G. P. Verkholetova u. I. V. Torgov, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1962, 861.
- [20] W. S. Johnson, B. Bannister u. R. Pappo, J. Amer. chem. Soc. 78, 6331 (1956).
- [21] J. E. Cole, W. S. Johnson, P. A. Robins u. J. Walker, J. chem. Soc. (London) 1962, 244.
- [22] L. Velluz, G. Amiard, R. Heymès u. B. Goffinet, Bull. Soc. chim. France 1961, 2166.

Dieses Prinzip besagt, daß ein Reagens eine ungesättigte Funktion so angreift, daß sich das reagierende Orbital des Reagens und das π -Orbital der ungesättigten Funktion so weit wie möglich überlappen [23]. Das π -Orbital weist die größte Elektronendichte senkrecht zu derjenigen Ebene auf, die durch die an der Doppelbindung beteiligten Atome gegeben ist. Das Reagens muß sich also dem Reaktionszentrum aus dieser senkrechten Richtung nähern. Bei Umkehrung der Reaktion wird das Reagens in der gleichen senkrechten Richtung austreten, wenn das Prinzip der Mikroreversibilität einer Reaktion gilt.

Auch Toromanoff [24, 25] hat in seinem Beitrag zu unseren Untersuchungen betont, daß die stereoelektronische Bedingung des senkrechten Angriffs und Abgangs ein sehr allgemeines Prinzip ist, das sich auf zahlreiche ungesättigte Gruppierungen anwenden läßt: Carbonylfunktionen (24), olefinische und enolische Doppelbindungen (25), α,β -unge-sättigte Carbonylfunktionen (26), allylische und homoallylische Strukturen, usw.



Das Prinzip des senkrechten Angriffs und Abgangs wird als stereoelektronisches Prinzip bezeichnet [23], weil es sowohl eine elektronische (Delokalisierung der Elektronen) als auch eine sterische Beschreibung (Orthogonalität) der Reaktion gibt. Es bedingt eine bestimmte Orientierung des Reagens bei der Annäherung an den Reaktionspartner und bringt dadurch sterische Einschränkungen mit sich, welche die Zugänglichkeit definieren. Es bringt außerdem Einschränkungen hinsichtlich der Geometrie des Übergangszustandes mit sich, auf die wir später im einzelnen zurückkommen werden (vgl. Seite 190).

β) Zugänglichkeit des Reaktionszentrums

Das Reagens kann sich der Ebene, in der die am Doppelbindungssystem beteiligten Atome liegen, senkrecht von oben oder senkrecht von unten nähern. Welche Seite bevorzugt wird, hängt von der Zugänglichkeit ab, d. h. von sterischen und polaren Faktoren die teils Eigenheiten der Cyclohexanstruktur, teils solche des verwendeten Reagens sind. Sterische Hinderungen durch die Cyclohexanstruktur können verschiedenen Ursprungs sein. Eine wichtige Rolle spielen axiale Substituenten, die in meta-Stellung zum angegriffenen Kohlenstoffatom stehen.

Der Begriff der Zugänglichkeit, der von Dauben [26] unter dem Namen „steric approach control“ für den Angriff auf Ringcarbonylgruppen entwickelt wurde und der dann von

- [23] E. J. Corey u. R. A. Sneed, J. Amer. chem. Soc. 78, 6269 (1956).
- [24] E. Toromanoff, Bull. Soc. chim. France 1962, 1190.
- [25] E. Toromanoff, Bull. Soc. chim. France 1962, 708.
- [26] W. G. Dauben, G. J. Fonken u. D. S. Noyce, J. Amer. chem. Soc. 78, 2579 (1956).

zahlreichen Autoren [27–33] aufgegriffen oder kritisiert worden ist, verdient größte Beachtung. In der Steroidreihe kann die Stereochemie der Umwandlung von Carbonyl- oder Enolfunktionen in Cyclohexansystemen durch die Zugänglichkeit dieser Gruppierungen erheblich beeinflußt werden. Es sei vermerkt, daß die Zugänglichkeit die Bildung des kinetisch kontrollierten Produktes begünstigt und daher auf das stereochemische Ergebnis nur bei Reaktionen unter nicht äquilibrierenden Bedingungen entscheidend einwirken kann.

γ) Energie der Zwischenzustände

Der sterische Verlauf einer Reaktion hängt auch von thermodynamischen Faktoren ab, d.h. von den Energien der Zwischenzustände, die der Ring im Lauf der Umwandlung annimmt. Einer dieser Zustände, der Übergangszustand, bestimmt die Energieschwelle, welche das in Veränderung begriffene System überschreiten muß, damit die Reaktion überhaupt stattfindet. Die Energie eines Übergangszustandes hängt in erster Linie von der Struktur der Reaktionspartner ab. Der Übergangszustand kann entweder dem Ausgangsmaterial (das angegriffene Kohlenstoffatom ist – bei Reaktionen an doppelt gebundenen C-Atomen – trigonal), oder dem Endprodukt (das angegriffene Kohlenstoffatom ist tetragonal) gleichen. Es ist aber kaum möglich, den Grad der wirklichen Rehybridisierung des angegriffenen Kohlenstoffatoms im Übergangszustand genau zu erfassen – wenigstens nicht in der Cyclohexanreihe.

In gut untersuchten Fällen von Keto-Enol-Reaktionen geht aus theoretischen [34, 35] und experimentellen [36, 37] Studien hervor, daß die Übergangszustände stark den Enolformen gleichen. Für andere Enol- oder Enolat-Reaktionen nimmt man explizit oder implizit an, daß der Übergangszustand der Enolform näher liegt als der Ketoform. Indessen ist er nicht rein enolisch, d.h. der angegriffene Kohlenstoff besitzt im Übergangszustand schon ein bestimmtes Maß an tetragonalem Charakter. Der Grad dieser Rehybridisierung hängt von mehreren Faktoren ab, unter denen die Art des Carbonylderivates und der elektrophile Charakter des am Enol angreifenden Reagens eine wichtige Rolle spielen [23].

Der Verlauf der C-Alkylierung von Cyclohexen-enolaten ist sehr umstritten. Theoretische Überlegungen ergaben eine Ähnlichkeit des Übergangszustandes mit dem gebildeten Keton (tetragonaler Kohlenstoff) [38–40], experimentelle Ergebnisse dagegen sind meist als Resultat einer Analogie mit dem

- [27] J. Valls u. E. Toromanoff, Bull. Soc. chim. France 1961, 758.
- [28] H. E. Zimmerman, J. Amer. chem. Soc. 78, 1168 (1956).
- [29] H. E. Zimmerman u. T. W. Cutshall, J. Amer. chem. Soc. 81, 4305 (1959).
- [30] H. E. Zimmerman u. A. Mais, J. Amer. chem. Soc. 81, 3644 (1959).
- [31] H. E. Zimmerman, J. org. Chemistry 20, 549 (1955).
- [32] A. V. Kamernitzky u. A. A. Akhrem, Tetrahedron 18, 705 (1962).
- [33] D. H. R. Barton, J. chem. Soc. (London) 1953, 1027.
- [34] C. G. Swain u. E. R. Thornton, J. Amer. chem. Soc. 84, 817 (1962).
- [35] J. L. Kurz, J. Amer. chem. Soc. 85, 987 (1963).
- [36] C. G. Swain u. E. R. Thornton, J. Amer. chem. Soc. 83, 3884 (1961).
- [37] C. G. Swain, E. C. Stiwers, J. F. Reuvver u. L. J. Schaad, J. Amer. chem. Soc. 80, 5885 (1958).
- [38] W. S. Johnson, D. S. Allen, R. R. Hindersinn, G. N. Sausen u. R. Pappo, J. Amer. chem. Soc. 84, 2181 (1962).
- [39] D. S. Allen, Dissertation, University of Wisconsin 1960, University Microfilm Mic 60-5813.

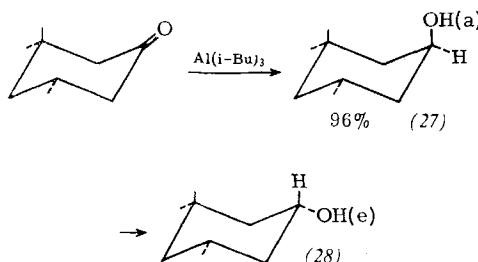
enolischen Ausgangsmaterial (trigonaler Kohlenstoff) erklärt werden. Wir haben daher versucht, Umwandlungen trigonaler Kohlenstoffatome dadurch zu analysieren, daß wir Ringe, in denen das reagierende Kohlenstoffatom schon erheblich tetragonalem Charakter hat, d. h. in denen die Endprodukte vorgebildet sind, als Zwischenzustände betrachteten (die natürlich den wahren Übergangszuständen nicht notwendigerweise entsprechen). Die Energie eines Zwischenzustandes ist gegeben durch geometrische Verhältnisse, die wiederum die Folge von stereoelektronischen, sterischen, konformativen und polaren Faktoren sind, d. h. von individuellen Eigenschaften des angegriffenen Ringes. Die Reaktion wird nur dann stattfinden, wenn der Ring während seiner Umwandlung eine Konformation annehmen kann, die mit den verschiedenen strukturellen Erfordernissen im Einklang steht. Eine bestimmte Fixierungsrichtung des Reagens wird dieser Konformation entsprechen.

Die Energien der mehr trigonalen Zwischenzustände werden bei dieser Betrachtungsweise keineswegs vernachlässigt, denn bei der Analyse der Zugänglichkeit macht man nichts anderes, als daß man die Faktoren untersucht, welche die Energieniveaus trigonaler Zwischenzustände bestimmen.

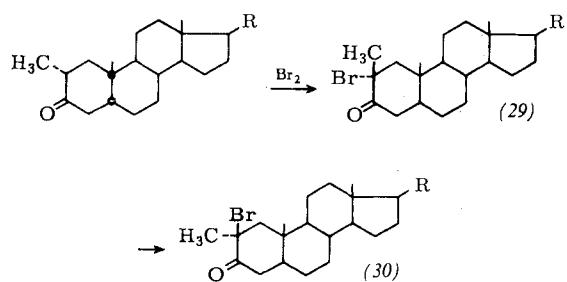
Man sieht also, daß bei der Analyse der Stereochemie eines Angriffs die beiden Größen „Zugänglichkeit“ und „Energie der tetragonalen Zwischenzustände“ berücksichtigt werden müssen. Jede dieser Größen definiert eine räumliche Orientierung des eingeführten Substituenten. Sind beide Orientierungen sehr ähnlich oder gar gleich, so ist die Stereochemie des Angriffs unzweideutig bestimmt. Sind sie dagegen verschieden, so muß man die Bedeutung einander entgegenwirkender Effekte abschätzen, um zu einer Präzisierung der Stereochemie der Reaktion zu kommen.

δ) Äquilibrierungen

Der Einfluß verschiedener Faktoren auf die Stereochemie, mit der ein Reagens an ein trigonales Kohlenstoffatom fixiert wird, kann zur Folge haben, daß die Orientierung des eingeführten Substituenten nicht seiner thermodynamisch stabilsten Lage entspricht. Die Fixierung kann primär zu einem instabilen Produkt führen, das sich, falls unter Gleichgewichtsbedingungen gearbeitet wird, in ein thermodynamisch begünstigtes Isomer umwandelt. Diese Beobachtung wurde zuerst bei reversiblen, nicht äquilibrierten Reaktionen gemacht, bei denen sich der zunächst eingeführte Substituent wieder vom Molekül löst, um eine andere Bindung einzugehen, die ein stabileres Isomer ergab. Beispielsweise führt die Reduktion des 3,3,5-Trimethylcyclohexanons kinetisch kontrolliert zu einem axialen Alkohol (27), der in Gegenwart eines Ketonüberschusses das thermodynamisch kontrollierte äquatoriale Isomer (28) bildet [41].



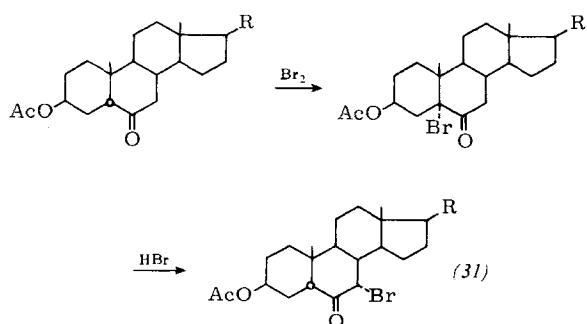
- [40] J. H. Fried, G. E. Warth u. L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 82, 1684 (1960).
- [41] H. Haubenstock u. E. B. Davidson, J. org. Chemistry 28, 2772 (1963).



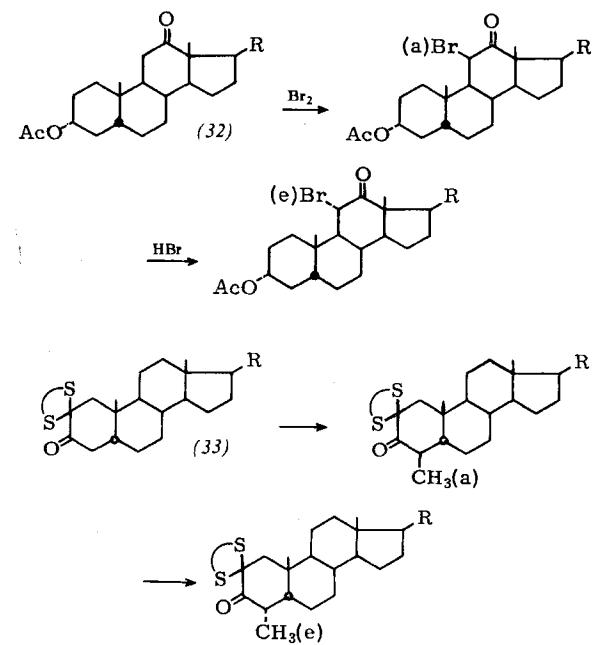
Die Bromierung eines 2-Methyl-3-oxo-Steroids liefert primär ein 2α -Bromid (29), das zum 2β -Bromid (30) isomerisiert [42–43].

Beide Beispiele zeigen den Einfluß der Zugänglichkeit und der thermodynamischen Stabilität. Nur bei reversiblen, äquilibrierten Reaktionen spielt der thermodynamische Faktor eine Rolle.

Ein weiterer Fall ist die Wanderung eines 5α -Halogen in die 7α -Stellung bei 6-Oxo-Steroiden (31) [44].



Äquilibrierungen können auch das Resultat einfacher Epimerisierungen über Enolfunktionen sein, z.B. bei der Bromierung von 12-Oxo-Steroiden (32) [44] oder der Methylierung von 3-Oxo-Steroiden (33) [45].



[42] C. Djerassi, N. Finch, R. C. Cookson u. C. W. Bird, J. Amer. chem. Soc. 82, 5488 (1962).

[43] R. Vilotti, H. J. Ringold u. C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 82, 5693 (1960).

[44] E. J. Corey, J. Amer. chem. Soc. 76, 175 (1954).

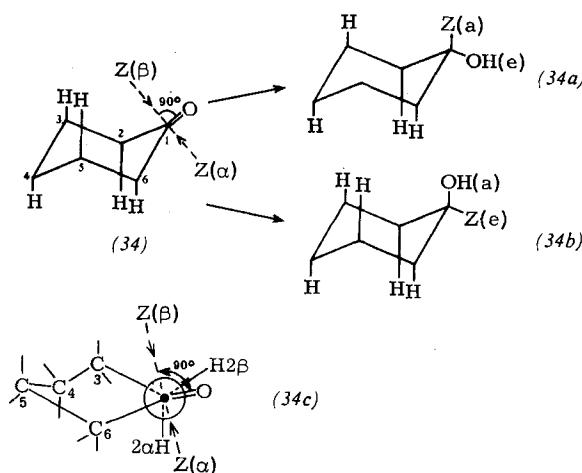
[45] J. L. Beton, T. G. Halsall, E. R. H. Jones u. P. C. Phillips, J. chem. Soc. (London) 1957, 753.

b) Anwendung auf einzelne funktionelle Gruppen

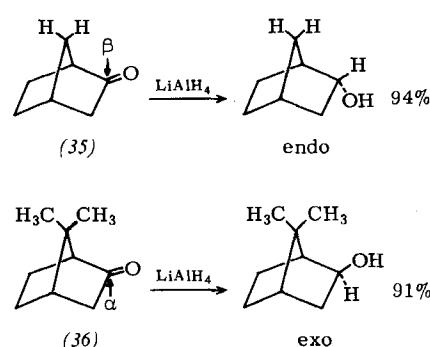
α) Ketone ($sp^2 \rightarrow sp^3$)

Auf die Reaktionen der Carbonylgruppe angewendet [24], präzisiert das Prinzip des senkrechten Angriffs die Regel von *Cram* auf elektronischer Grundlage. Diese Regel war ursprünglich für lineare Carbonylderivate aus rein sterischen Überlegungen hergeleitet worden [46, 47].

Bei einem Cyclohexanon in der Sesselform (34) kann der senkrechte Angriff eines Reagens Z von beiden Seiten der Ebene C(2)–C(1)–C(6) erfolgen; entsprechend wird die Hydroxygruppe im Produkt eine äquatoriale [„ β -Angriff“ (34a)] oder eine axiale [„ α -Angriff“ (34b)] Lage einnehmen.



Von welcher Seite das Reagens angreift, hängt in erster Linie von der Zugänglichkeit der Carbonylgruppe ab [vgl. die in Formel (34c) wiedergegebene Ansicht von (34) längs der Achse (C-1)–(C-2)]. Den Einfluß der Abschirmung der Carbonylgruppe auf einer Seite hat besonders *Dauben* [26] untersucht. Beispielsweise wird die



Stereochemie der Reduktion des Bicyclo[2.2.1]heptanons (35) mit komplexen Hydriden durch zwei Methylgruppen an C-7 (36) umgekehrt.

Die Zugänglichkeit einer Carbonylgruppe wird vor allem durch axiale Substituenten an den beiden β -ständigen C-Atomen beeinträchtigt [26]. So entstehen bei der

[46] D. J. Cram u. F. A. A. Elhafez, J. Amer. chem. Soc. 74, 5828 (1952).

[47] J. L. Mateos u. D. J. Cram, J. Amer. chem. Soc. 81, 2756 (1959).

Reduktion von 11-Oxo-Steroiden mit komplexen Hydriden ausschließlich die 1β -Alkohole, d.h. die zwei angularen 1,3-diaxialen Methylgruppen verhindern den Angriff von der β -Seite. Ebenso bewirkt eine 13β -Methylgruppe in einem 17-Oxo-Steroid, daß bei der Reduktion der 17β -Alkohol entsteht.

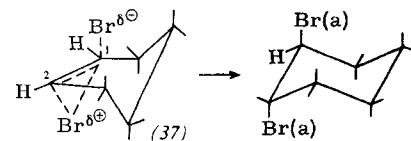
Die Zugänglichkeit der Carbonylgruppe hängt aber auch vom verwendeten Reagens ab und im besonderen von dessen Volumen, das infolge der Solvatation oft schwer zu definieren ist [32, 49].

Umwandlungen der Carbonylgruppe vom Typ $sp^2 \rightarrow sp^3$ richten sich auch nach der Art der Übergangszustände, über die wir noch wenig informiert sind. Dauben hat bei der Reduktion der Cyclohexanone mit komplexen Hydriden Übergangszustände mit einem Hybridisierungszustand zwischen sp^2 und sp^3 angenommen. Der zum Teil schon tetragonale Charakter des angegriffenen Kohlenstoffatoms lässt jene Faktoren zur Wirkung kommen, die für die Stabilität des Endproduktes bestimmt sind. Damit können wir eine von Barton [50] aufgestellte Regel präzisieren und sagen, daß aus einem ungehinderten Keton das thermodynamisch stabilere Epimer entstehen wird („product development control“ von Dauben).

Diesen Standpunkt haben besonders Kamernitzky und Akhrem [32] angefochten. Ihrer Ansicht nach werden Reaktionen der Carbonylgruppe durch die Zugänglichkeit und durch einen polaren Orientierungsfaktor geregelt, der zur axialen Fixierung des Reagens führt. Diese Fixierung des Reagens soll viel stärker durch die Kinetik der Reaktion als durch die thermodynamische Stabilität des Endproduktes bestimmt werden. Die Argumentation von Kamernitzky und Akhrem beruht auf den relativen Volumina der Substituenten. Sie erweckt gewisse Vorbehalte, da wir die wirklichen Volumina der Hydroxylfunktionen, die solvatisiert oder komplexiert sein können, nicht kennen [48]. Dieser Mangel

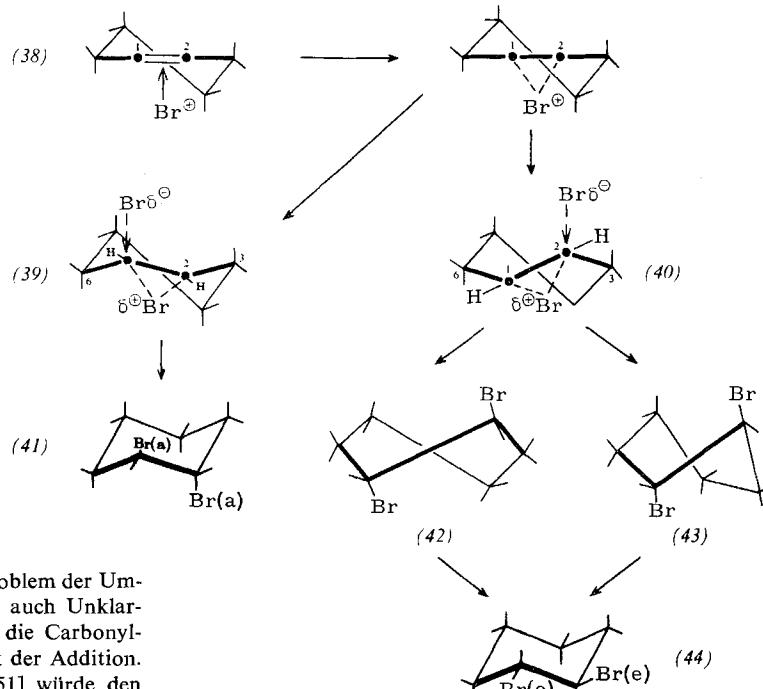
β) Olefinische Doppelbindung ($2\text{sp}^2 \rightarrow 2\text{sp}^3$)

Bei cyclischen Olefinen führt der senkrechte Angriff eines elektrophilen Reagens (z.B. Br_2) zur trans-diaxialen Fixierung der neuen Substituenten [52, 53]. Der elektrophile Teil (Br^+) und das Anion (Br^-) müssen sich in der Ebene der maximalen Elektronendichte der Doppelbindung und auf beiden Seiten der Doppelbindungsfläche befinden. Ein Beispiel ist die Bromierung eines Cyclohexans in der Halbsesselform (37).



Die intermediäre Bildung eines verbrückten Bromonium-Ions (37) zeigt die Analogie zwischen der trans-diaxialen Anlagerung und der diaxialen Öffnung der Epoxyde, welche der Regel von Fürst und Plattner zugrunde liegt.

Ob der elektrophile Teil (Br^+) von der β - oder α -Seite her angreift, wird hauptsächlich durch die Zugänglichkeit der Doppelbindung bestimmt. Bei Abwesenheit elektronischer Wirkungen kann der anionoide Teil des Reagens (Br^-) an jedem der beiden Doppelbindungs-Kohlenstoffatome fixiert werden. Um dem Prinzip des senkrechten Angriffs Genüge zu tun, und einer von Valls und Toromanoff [27] für die Halbsesselform (38) vorgeschlagenen Analyse zu folgen, können diese beiden Fixierungsmöglichkeiten als „Vor-Sessel“- (39) und „Vor-Twist“-Form (40) [*] dargestellt werden. In diesen Zwi-



an Genauigkeit kompliziert nicht allein das Problem der Umwandlung von Carbonylgruppen. Es herrscht auch Unklarheit über den aktiven Teil des Reagens, das die Carbonylgruppe angreift, und über die Gleichzeitigkeit der Addition. Eine weitere Erörterung dieses Themas [32, 51] würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen.

[48] O. H. Wheeler u. J. L. Mateos, Canad. J. Chem. 36, 1431 (1958).

[49] D. M. S. Wheeler u. J. W. Huffman, Experientia 16, 516 (1960).

[50] D. H. R. Barton, J. chem. Soc. (London) 1953, 1027.

[51] H. J. E. Loewenthal, Tetrahedron 6, 269 (1959).

[52] G. H. Alt u. D. H. R. Barton, J. chem. Soc. (London) 1954, 4234.

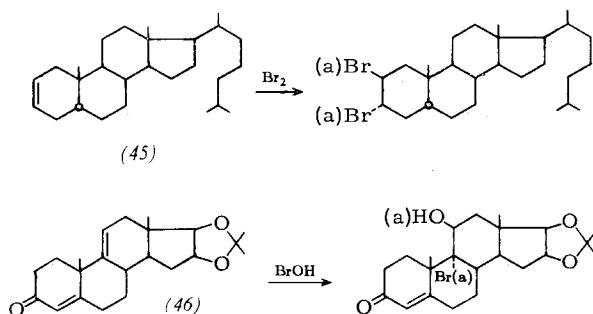
[53] D. H. R. Barton u. R. C. Cookson, Quart. Reviews (Chem. Soc., London) 10, 44 (1956).

[*] Der Zwischenzustand (40), den wir ursprünglich „Vor-Wanne“-Form [27] genannt haben, ist eher eine flexible „Vor-Twist“-Konformation. In der Tat zeigt die Analyse der dihedralem Winkel, daß wir es mit einer „Twist“-Konformation zu tun haben, deren Symmetrieachse über die Gipfel C-3 und C-6 geht, was die kleinste Verformung der ursprünglichen Struktur erfordert.

schenzuständen sind Sessel- (41) und Twist-Konformation (42) bereits vorgebildet, von denen die letzte unter Umständen in die Sesselform (44) umgewandelt wird.

Die Fixierung von Br⁻ an C-1 oder C-2 der Doppelbindung wird von den relativen Energien der beiden Zwischenzustände abhängen. Im allgemeinen ist die „Vor-Sessel“-Form energetisch gegenüber der „Vor-Twist“-Form begünstigt.

Trotz einiger Ausnahmen (speziell bei den Halogenwasserstoffen) ist das Prinzip der trans-diaxialen Addition auch in der Steroidreihe gültig, sowohl für symmetrische (Br₂) als auch unsymmetrische (BrOH) Reagenzien, wie die Beispiele (45) und (46) zeigen.



Bei der Addition von BrOH an (46) läßt die Zugänglichkeit den Angriff des elektrophilen Br⁺-Ions nur von der α -Seite her zu. Seine Fixierung in 11α -Stellung würde, um dem stereoelektronischen Faktor zu genügen, einen flexiblen Zwischenzustand von sehr hohem Energieinhalt verlangen; dagegen erfordert die Fixierung in 9α -Stellung die viel günstigere „Vor-Sessel“-Form als Zwischenzustand. Es ist bemerkenswert, daß sich die 9α -Br, 10β -OH-Addition von BrOH entgegen den induktiven und elektromeren Wirkungen (Markownikoff-Regel) vollzieht.

Unabhängig von der Zugänglichkeit kann ein polarer Substituent in der Nähe der Doppelbindung den Angriff des Reagens lenken. Das gilt für die Fixierung von Carbenen an Cyclopentenole [54] und Cyclohexenole [55] und für die Epoxidierung von Cyclohexenen, die Henbest [56] und Takeda [57] untersucht haben. Nach diesen Autoren kann sich der Einfluß von Hydroxy- oder Nitrilgruppen auf die Stereochemie der Epoxidierung in zwei Weisen auswirken: durch Bindung des Reagens im Übergangszustand oder einfach durch Dipolwechselwirkung.

Ein besonderer Aspekt der Zugänglichkeit offenbart sich bei der katalytischen Hydrierung von Cyclohexen-Verbindungen, die einer cis-Addition von zwei Wasserstoffatomen entspricht: Das Molekül muß sich mit seiner Doppelbindung an die Oberfläche des Katalysators legen, und zwar mit der am wenigsten behinderten Seite. In diesem Zustand ist die räumliche Orientierung der zwei anzulagernden Wasserstoffatome durch sterische, hauptsächlich 1,3-diaxiale Wechselwirkungen im ungesättigten Molekül bedingt. Sie wurden von Hadler [58] als „primary steric factors“ bezeichnet; diese Wechselwirkungen sind für die Stereochemie bei der katalytischen Hydrierung von Δ^4 - und Δ^5 -Steroiden verantwortlich.

[54] S. Winstein u. J. Sonnenberg, J. Amer. chem. Soc. 83, 3235 (1961).

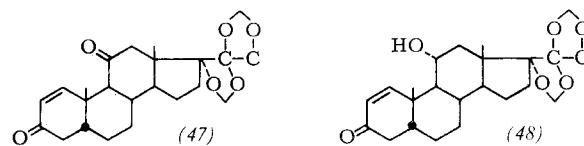
[55] W. G. Dauben u. G. H. Berezin, J. Amer. chem. Soc. 85, 468 (1963).

[56] H. B. Henbest, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 159.

[57] K. Takeda, K. Hamamoto, K. Sasaki, N. Maezono u. A. Murabayashi, Steroids 2, 27 (1963).

[58] H. I. Hadler, Experientia 11, 175 (1955).

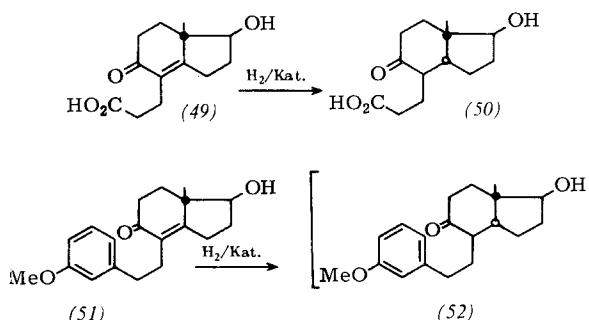
Auch hier lassen die experimentellen Ergebnisse erkennen, daß die Analyse der Zugänglichkeit allein nicht genügt, um alle Tatsachen zu erklären, und daß man Zwischenzustände mit nahezu tetragonalem Kohlenstoff in



Betracht ziehen muß. Beispielsweise verläuft die Hydrierung der 1-Methyl-Derivate von (47) und (48) dreimal langsamer als die der unsubstituierten Verbindungen, obwohl der zusätzliche Substituent die Zugänglichkeit der β -Seite nicht verändert [59].

Auch polare Substituenten können einen dirigierenden Einfluß auf die katalytische Hydrierung ausüben [60]. Katalytische cis-Hydrierungen spielen in der Steroid-Totalsynthese eine große Rolle bei der Bildung asymmetrischer Zentren, besonders desjenigen in Stellung 14 (vgl. S. 200) [51]. $\Delta^{14(15)}$ -Steroide werden zur Hauptsache von der α -Seite her hydriert, weil die β -Seite durch die Methylgruppe C-18 abgeschirmt ist. Die Ausbeute dieser Reaktion ist größer, wenn man ein 17β -Hydroxy- $\Delta^{14(15)}$ -Steroid hydriert, als wenn man von einem 17-Keton ausgeht [61] (vgl. S. 200).

Ein stereochemisch heikles Problem ist die katalytische Hydrierung bicyclischer Zwischenprodukte mit einer Doppelbindung in 8,14-Stellung (vgl. S. 200). Velluz, Nominé, Amiard und Mitarbeiter [62] konnten das Problem lösen durch Verwendung eines bicyclischen Derivates (49) mit einer Alkylseitenkette an C-8. Es liefert zum großen Teil das α -Hydrierungsprodukt, d.h. die trans-Hydrindanstruktur (50). Eine analoge Reaktion [(51) \rightarrow (52)] haben andere Autoren beschrieben [136].



$\gamma)$ Enol-Gruppierungen ($2 \text{ sp}^2 \rightarrow \text{sp}^3 + \text{sp}^2$)

Reaktionen wie Halogenierung oder Alkylierung an Kohlenstoffatomen in α -Stellung zu Carbonylfunktionen setzen eine Enolisierung voraus und entsprechen daher eigentlich dem Angriff an Enolfunktionen. Sie unter-

[59] D. Bertin u. J. Perronet, unveröffentlichte Arbeiten.

[60] T. J. Howard, Chem. and Ind. 1963, 1899.

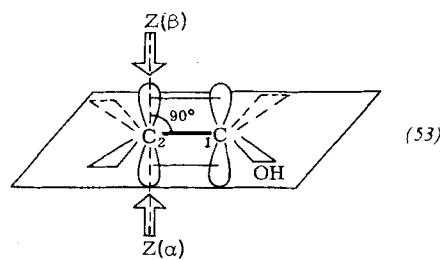
[61] D. K. Banerjee, S. Chatterjee, C. N. Pillai u. M. V. Bhatt, J. Amer. chem. Soc. 78, 3769 (1956).

[62] L. Velluz, G. Nominé, G. Amiard, V. Torelli u. J. Cérede, C.R. hebdo. Séances Acad. Sci. 257, 3086 (1963); vgl. auch P. Wieland, H. Überwasser, G. Anner u. K. Miescher, Helv. chim. Acta 36, 376, 646 1231 (1953).

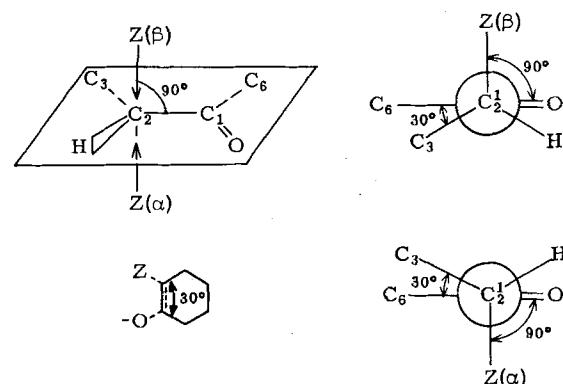
scheiden sich deutlich von den Reaktionen an Cyclohexenen, bei denen der Angriff an jedem der beiden Kohlenstoffatome der Doppelbindung stattfinden kann. Bei Enolen lenkt der positive elektromere Effekt (+E) die Reaktion eindeutig zu dem Kohlenstoffatom, das die OH-Gruppe nicht trägt (53).

Anders betrachtet, verlangt die Addition an ein Olefin die Umwandlung von zwei trigonalen in zwei tetragonale Kohlenstoffatome ($2\text{sp}^2 \rightarrow 2\text{sp}^3$), während der Angriff an der Enolfunktion tetragonale Rehybridisierung nur eines trigonalen Kohlenstoffatoms voraussetzt. Das andere bleibt als Carbonylfunktion trigonal ($2\text{sp}^2 \rightarrow \text{sp}^3 + \text{sp}^2$). Dieser Unterschied verleiht dem stereoelektronischen Faktor bei Reaktionen mit Cyclohexenolen besonders Gewicht.

Der Angriff des Reagens gehorcht dem Prinzip der maximalen Überlappung der beteiligten Orbitale, wenn er senkrecht zur Ebene der an der Enolgruppierung beteiligten Atome erfolgt (53).



Die Zugänglichkeit des Moleküls von der α - oder β -Seite bestimmt das stereochemische Resultat der Reaktion weitgehend. Ein anderer wichtiger Faktor ist das Energieniveau des Übergangszustandes. Wir wollen aus den auf Seite 190 erwähnten Gründen annehmen, er gleiche dem ketonischen Produkt ($\text{sp}^3 + \text{sp}^2$). In einem solchen Zwischenzustand steht die sich bildende Bindung senkrecht zur Ebene, welche durch die Carbonylfunktion und die ihr benachbarten C-Atome definiert ist. Das Orthogonalitätsprinzip erzwingt einen dihedralen Winkel $\text{O}-\text{C}(1)-\text{C}(2)-\text{Z}$ von 90° und demzufolge einen Winkel von 30° beim Dieder $\text{C}(6)-\text{C}(1)-\text{C}(2)-\text{C}(3)$ [Scharnier: $\text{C}(1)-\text{C}(2)$] (Schema 2). Der stereoelektronische Faktor führt also zu einer neuen Beschränkung der Geometrie des Übergangszustandes und kann den stereo-

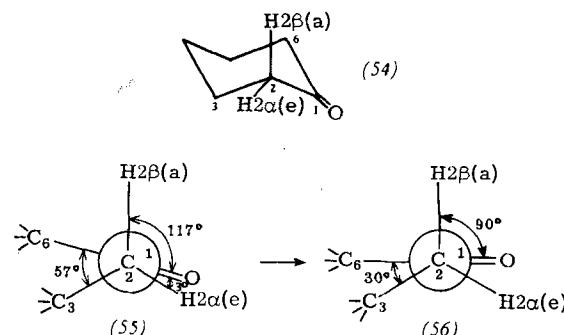


Schema 2. Winkel beim Angriff eines Reagens Z auf ein C-Atom in α -Stellung zu einer Carbonylgruppe. Die Figur oben zeigt den Angriff von der β -Seite, die Figur unten von der α -Seite bei Betrachtung des Moleküls längs der Achse (C-2)-(C-1).

chemischen Verlauf der Reaktion drastisch beeinflusst [•].

Auf Grund des Prinzips der Mikroreversibilität gilt das über den Angriff von Z Gesagte auch für den umgekehrten Vorgang.

Für Cyclohexanone in der Sessel-Konformation folgt aus dem Prinzip des senkrechten Angriffs direkt die axiale Richtung des Angriffs und Abgangs: Die Geometrie eines Cyclohexanons in der Sesselform (54) entlang der Bindung $\text{C}(1)-\text{C}(2)$ ist gemäß (55) definiert durch die dihedralen Winkel $\text{O}-\text{C}(1)-\text{C}(2)-\text{H}(2\beta) = 117^\circ$, $\text{O}-\text{C}(1)-\text{C}(2)-\text{H}(2\alpha) = 3^\circ$ und $\text{C}(6)-\text{C}(1)-\text{C}(2)-\text{C}(3) = 57^\circ$ [**]. Die Enolisierung der Carbonylfunktion verlangt nun, daß ein Wasserstoffatom an C-2 eine zur Ebene $\text{C}(6)-\text{C}(1)-\text{C}(2)$ senkrechte Stellung einnimmt. Diese Veränderung wird mit einer möglichst geringen Deformation der Cyclohexanstruktur vor sich gehen müssen [(55) \rightarrow (56)]. Es ist leicht zu sehen, daß das axiale 2β -Wasserstoffatom die senkrechte Stellung ($117^\circ \rightarrow 90^\circ$) eher erreichen kann als das äquatoriale 2α -Wasserstoffatom ($3^\circ \rightarrow 90^\circ$). Der Abgang des axialen 2β -Wasserstoffatoms führt also bevorzugt zur Bildung des Enols. Beim umgekehrten Vorgang (Ketonisierung) wird sich das Proton am C-2 des Enols so fixieren, daß es am Ende axiale Lage (2β) einnimmt [23].



Diese bei zahlreichen Enol-Reaktionen (Protonierung, Halogenierung, Alkylierung) auftretende axiale Fixierung wurde von Corey theoretisch interpretiert, und ist eigentlich nur eine Folge des Prinzips des senkrechten Angriffs.

Die Verallgemeinerung des axialen Angriffs [27] führt wie bei den Cyclohexenen dazu, daß der senkrechte Angriff auf ein Cyclohexenol in der Halbsessel-Konformation (57a), (57b) auf zwei Arten vor sich gehen kann: Angriff von der β -Seite führt zu einem Zwischenzustand in der „Vor-Sessel“-Form und dann zu einem Sessel mit Z in axialer Lage (2β). Angriff von der α -Seite her ergibt zunächst eine „Vor-Twist“-Konformation, dann einen flexiblen Ring mit Z in axialer Lage (2α), der schließlich in einen Sessel mit Z in äquatorialer Stellung (2α) übergehen kann. Im allgemeinen ist die „Vor-Sessel“-Form

[•] Um zu vereinfachen, haben wir angenommen, daß das Reagens während seiner Fixierung an C-2 nicht auch noch an den Sauerstoff der sich bildenden Carbonylgruppe gebunden ist; tatsächlich können beide Reaktionsschritte aber gleichzeitig stattfinden [24].

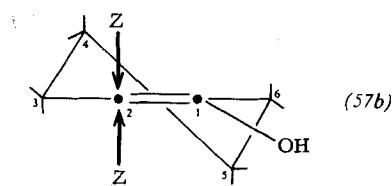
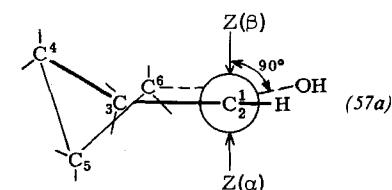
[**] Die Geometrie des Cyclohexanons soll derjenigen des Cyclohexans sehr ähnlich sein [64].

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

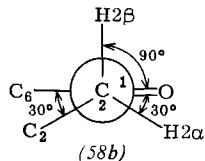
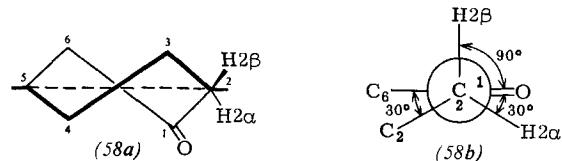
[64] W. Moffit, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne u. C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 83, 4013 (1961).

(d.h. der β -Angriff) energetisch gegenüber der „Vor-Twist“-Form (deren Bildung den Ring stärker deformiert) begünstigt [*].

Nach diesen Begründungen ist es nicht mehr nötig, äquatoriale Angriffe in Betracht zu ziehen [42, 43], die vom stereo-elektronischen Standpunkt wenig wahrscheinlich sind.



Man muß betonen, daß die Regel des axialen Angriffs nur im Spezialfall der Sesselform gültig ist. Das Prinzip des senkrechten Angriffs läßt sich dagegen auf alle möglichen Formen des Cyclohexans anwenden, auch auf die flexiblen Konformationen, für die das Axialitätsprinzip keinen allgemeinen Sinn mehr hat. Betrachtet man beispielsweise die Twistform (58a) mit C(2)-C(5) als Achse, so steht das 2β -Wasserstoffatom gerade in der günstigen Abgangsposition (58b), nämlich senkrecht zur Carbonylgruppe, während es zur mittleren Ebene des Ringes nur einen Winkel von etwa 45° hat.



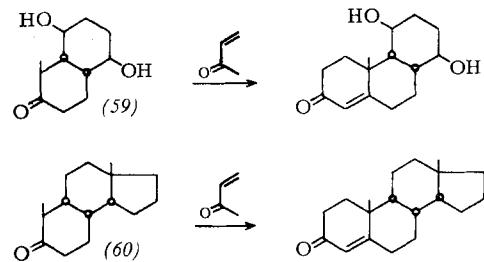
Für die Konformationsanalyse der Zwischenzustände muß vor allen anderen Bedingungen das Prinzip des senkrechten Angriffs in Rechnung gestellt werden. Dabei gilt der Winkel, der die an der Enolisierung beteiligte C-C-Bindung als „Scharnier“ hat, als zugehöriger dihedraler Winkel (Schema 2). Die anderen dihedrauen Winkel der Konformation müssen so groß sein, daß ein Minimum an Ringdeformation auftritt. Der Energieinhalt einer solchen Konformation wird von den Deformationen aller dihedrauen Winkel des Ringes und von den sterischen Wechselwirkungen zwischen nicht direkt miteinander verbundenen Atomen abhängen.

Einige Beispiele mögen den Einfluß der genannten Faktoren auf das stereochemische Resultat von Enol-Reaktionen zeigen:

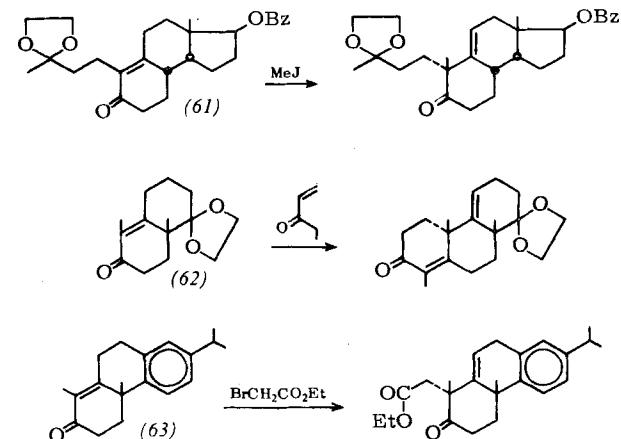
1. Falls die Zugänglichkeit der Enolgruppierung und das Energieniveau des Zwischenzustandes, den Angriff von derselben Seite begünstigen, ist die Reaktion in hohem Maße stereoselektiv. Ein gutes Beispiel bieten „gefaltete“, d.h. cis-verknüpfte, polycyclische Strukturen

[*] Eine andere Interpretation setzt einen axialen α -Angriff auf die Halbwannen-Form des Enols voraus (während der β -Angriff auf die Halbsessel-Form erfolgen müßte) [43].

(59), (60), die von der konvexen α -Seite her besonders gut zugänglich sind. Ein alkylierendes Agens tritt axial in eine „Vor-Sessel“-Form ein und führt damit zu einem Zwischenzustand niedriger Energie (vergleichen mit der „Vor-Twist“-Form, die aus einem β -Angriff hervorgehen müßte) [18, 65, 66].



Eine Methylgruppe kann die „Vor-Twist“-Konformation gegenüber der „Vor-Sessel“-Form stabilisieren und begünstigt einen Angriff von der ihr abgewandten Seite. Während die Alkylierung der Verbindung (61) hauptsächlich das Produkt des β -Angriffs liefert („Vor-Sessel“-Form als Zwischenzustand) [67], erlaubt eine Methylgruppe in 8β -Stellung [Verbindungen (62) und (63), Steroid-Zählung!] eine Alkylierung von der α -Seite („Vor-Twist“-Form als Zwischenzustand) [68, 69]. Diese 8β -Methylgruppe spielt eine Doppelrolle: sie begünstigt den Zugang von der α -Seite und destabilisiert den „Vor-Sessel“-Zwischenzustand eines β -Angriffs.



2. Wenn die Zugänglichkeit der Enolgruppierung und das Energieniveau des Zwischenzustandes einander entgegenwirken, erhält man häufig ein Epimerengemisch (falls nicht einer der beiden Faktoren überwiegt). Beispiele bietet die Bromierung der A/B-trans-3-Oxo-Steroide: 19-Nor-Derivate (64) binden das Brom axial in 2β -Stellung („Vor-Sessel“-Form als Zwischenzustand), obwohl der β -Angriff durch die axialen Wasserstoffatome an C-4 und C-10 sterisch behindert ist. Dagegen ist der β -Angriff in (65) zusätzlich durch die Methylgruppe an

[65] L. H. Sarett, G. E. Arth, R. M. Lukes, R. E. Beylor, G. I. Poos, W. F. Johns u. J. M. Constantin, J. Amer. chem. Soc. 74, 4974 (1952).

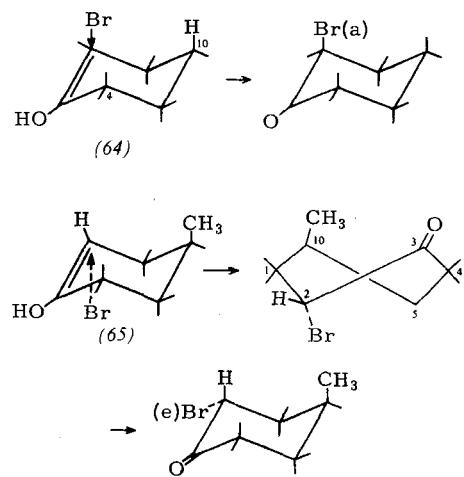
[66] D. K. Banerjee, V. Paul u. S. K. Balasubramanian, Tetrahedron Letters 1960, Nr. 12, S. 123.

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

[68] M. Brown, Dissertation Abstracts 23, 4107 (1963).

[69] G. Stork u. J. W. Schulenburg, J. Amer. chem. Soc. 84, 284 (1962).

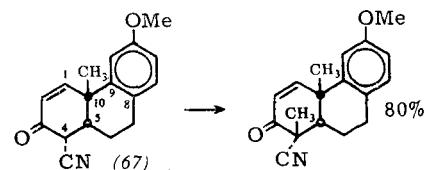
C-10 behindert. Das ergibt einen α -Angriff des Brom-Kations, welcher über eine „Vor-Twist“-Zwischenform zu einer Sesselform mit Brom äquatorial in 2 α -Stellung führt. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß sich bei der Bromierung des 2-Methylderivates von (65) die flexible Zwischenform isolieren läßt [42, 43].



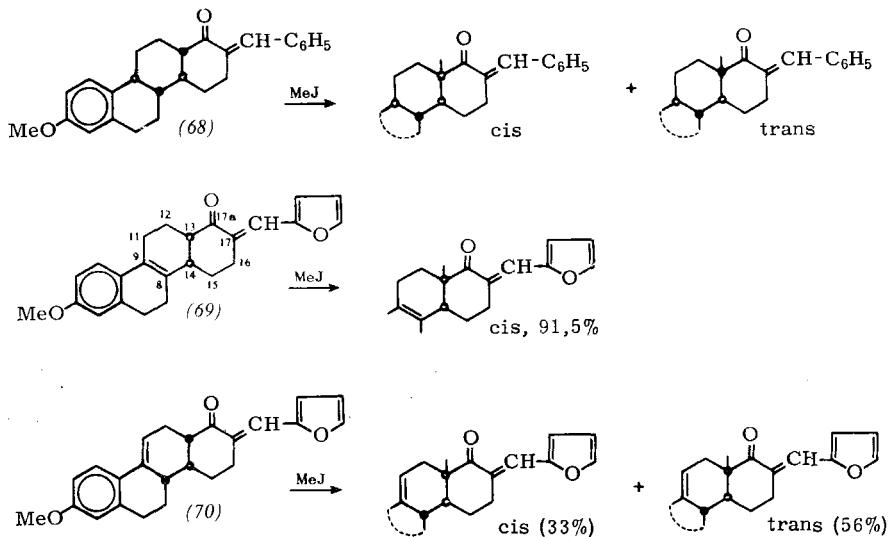
Ähnliche Beobachtungen hat man bei der Alkylierung von Enolaten gemacht. So ergibt die Methylierung des Ketoesters (66) ein Gemisch der epimeren 4-Methyl-Derivate (66a) und (66b) im Verhältnis 2,4:1 [70]. Verständlich wird dieses Ergebnis, wenn man die gegensätzlichen Einflüsse der angularen 10 β -Methylgruppe (sie begünstigt die Zugänglichkeit von der α -Seite) und der

kels C(4)–C(5)–C(10)–C(1) vereinbar wären) in Betracht zieht.

Bemerkenswert ist, daß die analoge Struktur (67) mit einer 1,2-Doppelbindung ausschließlich das 4 β -Methylderivat ergibt, obwohl der β -Angriff stärker behindert ist [71]. Schon Stork [69] hat darauf aufmerksam gemacht, daß die 1,2-Doppelbindung in (67) nur in der Sesselform des Ringes mit der Carbonylfunktion in Stellung 3 coplanar ist. Dadurch wird der „Vor-Sessel“-Zwischenzustand begünstigt. Wir glauben, daß darüber hinaus diejenigen Konformationen, die sich aus einem α -Angriff ergäben, mit der durch die 8,9-Doppelbindung verursachten Öffnung des Diederwinkels C(4)–C(5)–C(10)–C(1) nicht vereinbar wären.



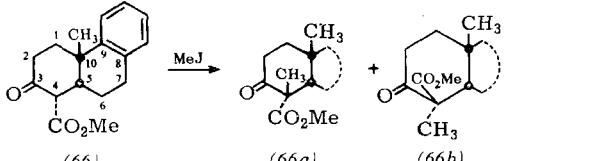
Die erwähnten Beispiele, besonders (66) und (67), zeigen, wie wichtig der Gehalt eines Moleküls an Doppelbindungen ist; er beeinflußt die dihedralen Winkel der Ringverknüpfung und zwingt dadurch den Ring während der Reaktion flexible Formen auf, in denen die Wechselwirkungen der 1,3-diaxialen Substituenten am „Ringscharnier“ verändert sind. Ein besonders gutes Beispiel für diese Wirkungen bieten die Untersuchungen von Johnson und Mitarbeitern: Während die Alkylierung der Verbindung (68) ein Epimerengemisch liefert, in dem die cis-Verbindung überwiegt (cis:trans = 3:1), entsteht nach Einführung einer Doppelbindung in



Esterfunktion an C-4 (durch ihre ekliptische Wechselwirkung mit der Methylgruppe C-6 destabilisiert sie die flexiblen Konformationen, die mit der durch die 8,9-Doppelbindung verursachten Öffnung des Diederwin-

„meta“-Stellung zum Verknüpfungsdieder (69), stereoselektiv nur das cis-Isomer. Nach Einführung der Doppelbindung in „para“-Stellung (70) erhält man hauptsächlich die trans-Verbindung.

Diese Resultate lassen sich nicht allein mit dem Einfluß der Zugänglichkeit erklären [21, 39]. Vielmehr ist auch der Einfluß trigonaler Kohlenstoffatome auf die Energieniveaus der Übergangszustände in Betracht zu ziehen. Eine Analyse nach der Methode von Bucourt [8] (vgl. S. 187) zeigt, daß bei Hexahydronaphthalinen die cis-Verknüpfung begünstigt ist, wenn sich die beiden Null-



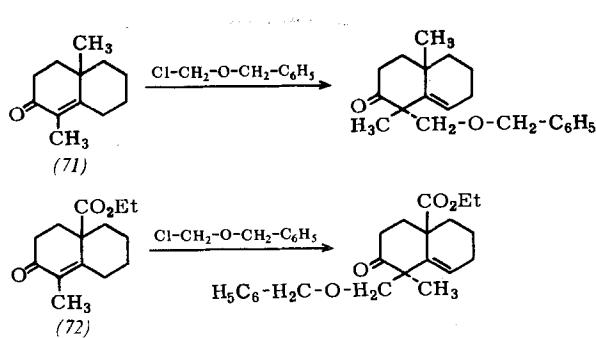
[70] E. Wenkert u. A. Tahara, J. Amer. chem. Soc. 82, 3229 (1960).

[71] M. E. Kuehne, J. Amer. chem. Soc. 83, 1492 (1961).

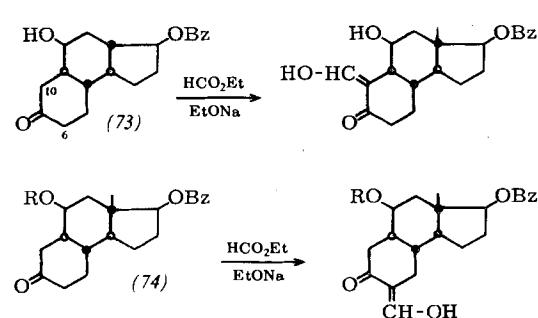
dieder ($\text{Öffnungswinkel} = 0^\circ$) in gleichwertigen Stellungen befinden (z. B. meta,meta). Betrachten wir die Beispiele (69) und (70): Akzeptiert man z. B. die durch Resonanz bedingte Coplanarität der Carbonylfunktion in 17a-Stellung und der Doppelbindung an C-17, so begünstigen die meta-Nulldieder C(13)–C(17a)–C(17)–C(16) und C(14)–C(8)–C(9)–C(11) in (69) das cis-Produkt, während im Beispiel (70) die meta- und para-Nulldieder C(13)–C(17a)–C(17)–C(16) u. C(8)–C(9)–C(11)–C(12) das trans-Isomer begünstigen.

3. Schließlich gibt es Fälle, in denen die Zugänglichkeit den Angriff von einer Seite verlangt, das Energieniveau der entsprechenden Zwischenzustände aber so hoch liegt, daß die Reaktion nicht ablaufen kann [72, 73] oder an einer anderen Stelle eintritt. Wir würden zum Beispiel die Bromierung eines 3-Oxo-5 β -methyl-Steroids an C-2 so interpretieren [40].

Polaritätsfaktoren spielen oft sowohl bei der Annäherung eines Reagens als auch bei der Stabilisierung eines Zwischenzustandes eine Rolle. Es wurde vermutet [74], daß ein solcher polarer Effekt seine Ursache entweder in



einer Dipolpaarung oder in einer Solvatisierung des entstehenden Carbonium-Ions hat. Im Beispiel (72) kehrt eine angulare Äthoxycarbonyl-Gruppe die Stereochemie der Enolalkylierung von (71) um [75].



Ähnlich erzwingt eine 11 β -Hydroxygruppe die Hydroxymethylenierung der tricyclischen Verbindung (73) an C-10, während die Abwesenheit oder Blockierung dieser Gruppe (74) zur Substitution an C-6 führt [76].

[72] H. J. Ringold u. G. Rosenkranz, J. org. Chemistry 21, 1333 (1956).

[73] A. Bowers u. H. J. Ringold, J. Amer. chem. Soc. 81, 424 (1959).

[74] F. J. McQuillin u. P. L. Simpson, J. chem. Soc. (London) 1963, 4726.

[75] C. L. Graham, F. J. McQuillin u. P. L. Simpson, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 136.

II. Präparativer Teil

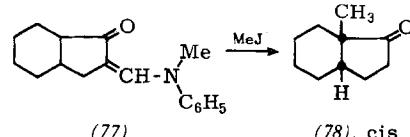
Eine der Hauptschwierigkeiten bei der Totalsynthese von Steroiden ist die stereoselektive Einführung der verschiedenen Asymmetriezentren durch Umwandlung der Kohlenstoffatome vom trigonalen in den tetragonalen Zustand (Alkylierung von Enolaten, Hydrierung von Doppelbindungen, Epimerisierung in α -Stellung zu Carbonylgruppen, usw.). Wir wollen hier nur die Bildung von Asymmetriezentren in den angularen Stellungen 10 und 13, sowie in Stellung 14 behandeln.

a) Bildung der Asymmetriezentren C-13 und C-14

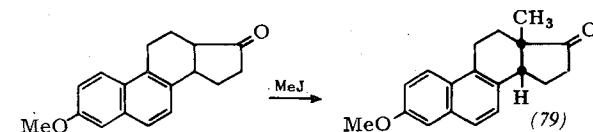
Der stereoselektive Aufbau des 13-Alkyl-trans-hydridansystems (75), das den Ringen C und D der Steroide entspricht, galt lange Zeit als schwierig. Tatsächlich hat die größere Stabilität der cis-Hydridanstruktur (76) die meisten Versuche zur direkten Synthese von (75) verhindert.



Erfolglos verlief u. a. die angulare Alkylierung von Hydridan-Derivaten. Diese Reaktion, die bei der Verbindung (77)



zum cis-Isomer (78) führte, war schon 1938 in der tetracyclischen Reihe versucht worden [77, 78]. Sie ergab beim Methyläther von 18-Nor-equilenin (in Stellung 16 blockiert) das cis-Derivat (79) [(\pm)-iso-Equilenin].



Die bevorzugte Bildung des cis-Isomers macht jeden Syntheseweg problematisch, der über ein in Stellung 13 nicht alkyliertes Hydridan als Zwischenprodukt führt [79, 80]. Dennoch hat Nagata diese Frage kürzlich wieder aufgegriffen: die 1,4-Addition eines Cyanid-Ions an ein α , β -ungesättigtes Keton (80) führte bei geschickter Wahl der Reaktionsbedingungen [81] überwiegend zum

[76] L. Velluz, R. Bucourt, M. Vignau, E. Toromanoff u. G. Nomé, Liebigs Ann. Chem. 669, 153 (1963).

[77] A. J. Birch, R. Jaeger u. R. Robinson, J. chem. Soc. (London) 1945, 582.

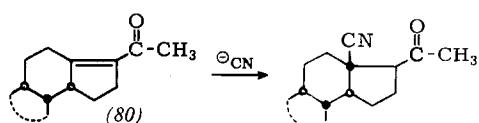
[78] A. Koebner u. R. Robinson, J. chem. Soc. (London) 1938, 1994.

[79] N. A. Nelson u. R. B. Garland, J. Amer. chem. Soc. 79, 6313 (1957).

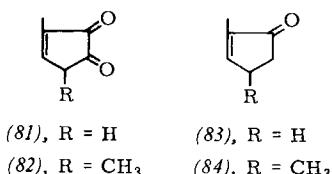
[80] R. B. Woodward, H. H. Inhoffen, H. O. Larson u. K. H. Menzel, Chem. Ber. 86, 594 (1953).

[81] W. Nagata, T. Teresawa u. T. Aoki, Tetrahedron Letters 1963, 865.

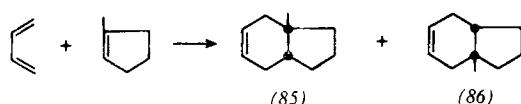
C/D-trans-Isomer. Diese Addition eignet sich für gewisse Synthesen (Aldosteron, Conessin), ist aber für die Einführung einer angularen Methylgruppe zu kompliziert.



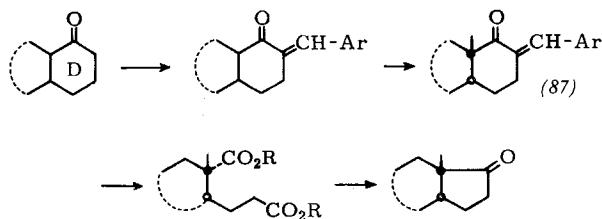
Man hat versucht, die Diels-Alder-Reaktion zur direkten Synthese des Hydrindansystems der Ringe C und D auszunutzen. Ring C wurde aufgebaut, indem man an ein Cyclopenten, das schon die künftige angulare Methylgruppe trug, z. B. (81)–(84), ein Dien addierte.



Die Ergebnisse waren aber wenig ermutigend, denn die Dien-Synthese ergab cis-verknüpfte Ringe (85), und die wechselnde Additionsrichtung des Dienstrangs führte auch zu Produkten mit angulärer Methylgruppe an C-14 (86). Obwohl dieser Weg sehr intensiv erforscht wurde [82–84], hat man ihn außer in wenigen Spezialfällen, wie den 18-Nor- und D-Homo-Steroiden, nie mehr verwendet.

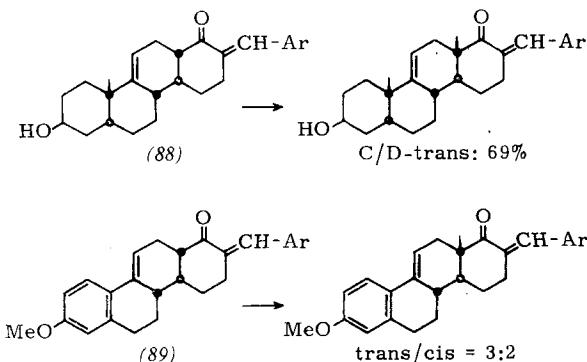


Diese Schwierigkeiten führten dazu, die anguläre Alkylierung von Dekalinstrukturen zu untersuchen, die leichter als die Hydrindanstrukturen in der trans-Form existieren sollten. Die Synthese der Ringe C und D über ein D-Homo-Steroid (87) als Zwischenprodukt, wurde von Johnson und Allen vorgeschlagen („Hydrochrysen-Synthesen“).



Die Stereoselektivität dieses Weges erwies sich als gering. Johnson und Mitarbeiter [38, 39] beobachteten aber, daß das ungünstige cis/trans-Verhältnis [85, 88, 89] durch die

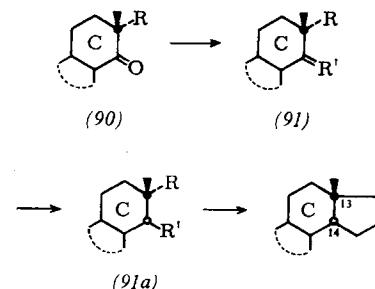
Anwesenheit einer 9,11-Doppelbindung (88), (89) umgekehrt werden konnte, ein Phänomen, das wir vom theoretischen Gesichtspunkt aus bereits untersucht haben (vgl. S. 196). Die so modifizierte Methode wurde zur Synthese von Östron verwendet [86, 87]. Die Tatsache, daß sie nicht völlig stereospezifisch ist, wirkte aber hindernd, ebenso wie die geringe Ausbeute bei der notwendigen Verengung des D-Homo-Rings zu einem Fünfring am Schluß der Synthese.



Daß die Methode in ihrer ursprünglichen Form hauptsächlich das cis-9-Alkyldekalin liefert, nutzte Johnson [90] für seine Aldosteronsynthese [91] aus: Der bei der Bildung des cis-Dekalinsystems an C-13 eingeführte Alkylrest wurde so gewählt, daß er die Elemente des künftigen fünfgliedrigen Rings D enthielt.

Da brauchbare Wege zum direkten Aufbau der 13-Alkylhydrindan-Struktur mit den beiden Asymmetriezentren C-13 und C-14 nicht zu finden waren, wurde das Syntheseproblem geteilt: 1. Schaffung des Asymmetriezentrums C-13; 2. Spätere Schaffung des Asymmetriezentrums C-14.

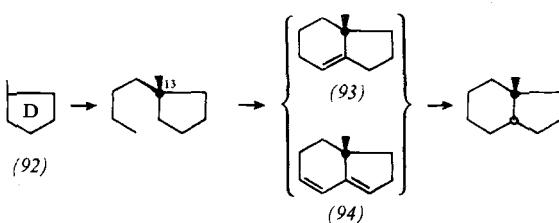
Das Asymmetriezentrum C-13 kann auf zwei Arten gebildet werden: Anbau des Ringes D an einen Ring C, der bereits die künftige anguläre Methylgruppe trägt (90),



oder Anbau des Ringes C an einem schon methylierten Ring D (92).

Das Asymmetriezentrum C-14 muß dann durch die Reduktion einer Doppelbindung gebildet werden, die exo-

- [82] E. Dane u. J. Schmitt, Liebigs Ann. Chem. 536, 196 (1938).
- [83] T. I. Sorkina, I. I. Zaretskaya u. I. V. Torgov, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 129, 345 (1959); Chem. Abstr. 54, 7659 (1960).
- [84] I. N. Nazarov u. I. L. Kotlyarevskii, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1953, 1100; Chem. Abstr. 49, 2458 (1955).
- [85] 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).
- [86] J. E. Cole, W. S. Johnson, P. A. Robins u. J. Walker, J. chem. Soc. (London) 1962, 244.
- [87] J. E. Cole, Dissertation Abstracts 21, 51 (1960).
- [88] W. S. Johnson, B. Bannister u. R. Pappo, J. Amer. chem. Soc. 78, 6331 (1956).
- [89] W. S. Johnson, B. Bannister, R. Pappo u. J. E. Pike, J. Amer. chem. Soc. 78, 6354 (1956).
- [90] W. S. Johnson, D. G. Martin, R. Pappo, S. D. Darling u. R. A. Clement, Proc. chem. Soc. (London) 1957, 58.
- [91] W. S. Johnson, J. C. Collins, R. Pappo u. M. B. Rubin, J. Amer. chem. Soc. 80, 2585 (1958).

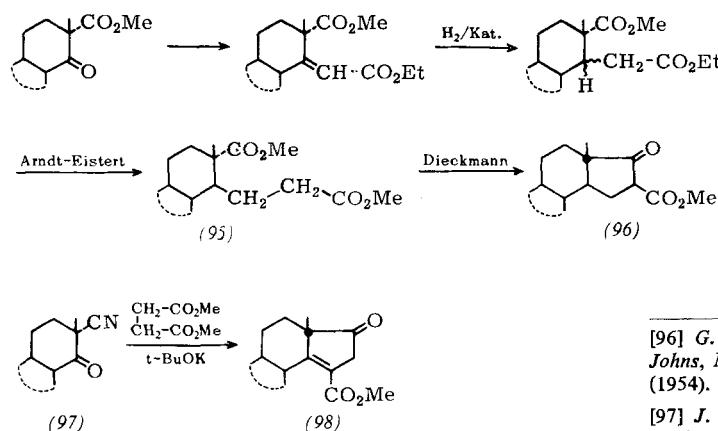


cyclisch zum Ring C (91), endocyclisch im Ring C (93) oder endocyclisch im Ring D (94) angeordnet sein kann.

Das erste dieser Schemata ist oft angewendet worden. Ring C des Ausgangsmaterials (90) war ein Cyclohexanon-Derivat mit einem Asymmetriezentrum in Stellung 13; an diesem stand eine Carboxyl- oder Cyangruppe, die einen Ansatzpunkt für die Synthese des Ringes D gab. Die restlichen Bestandteile des Ringes D wurden am Kohlenstoffatom 14 durch eine Alkyldenierung eingeführt (91). Nach der Reduktion der dabei gebildeten exocyclischen Doppelbindung wurde der fünfgliedrige Ring D durch die Verknüpfung der an C-13 und C-14 fixierten Ketten geschlossen. Das gelang mit Hilfe folgender Reaktionen:

Dieckmann-Reaktion [(95)→(96)] (Bachmann, Anner und Miescher, Robinson),

Acyloin-Kondensation (Sheehan) [92],



Stobbe-Kondensation [(97)→(98)] [93, 94],

Alkylierung (Sarett),

Alkyldenierung (Wilds, Johnson und Christiansen).

Nachdem die gewünschte Konfiguration des Asymmetriezentrums C-13 im Zwischenprodukt (91) fixiert war, wurde die Schaffung des Asymmetriezentrums C-14 zum stereochemischen Problem dieser Methode. Im Prinzip stand der Bildung eines Cyclohexanderivates (91a) mit trans-diäquatorialen Seitenketten an C-13 und C-14 nichts entgegen. Die Stereochemie der Reduktionen (91) → (91a), haben vor allem Johnson (katalytische Hydrierung) [95] und Sarett (Alkalimetalle/NH₃)

[92] J. C. Sheehan, R. A. Coderre u. P. A. Cruickshank, J. Amer. chem. Soc. 75, 6231 (1953).

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

[94] W. S. Johnson, J. W. Petersen u. C. D. Gutsche, J. Amer. chem. Soc. 69, 2942 (1947).

[95] W. S. Johnson, R. G. Christiansen u. R. E. Ireland, J. Amer. chem. Soc. 79, 1995 (1957).

[96] untersucht; sie hängt sowohl von der ungesättigten Verbindung als auch vom Reduktionsmittel ab. Eine geschickte Wahl der Reduktionsbedingungen gibt eine gute Stereoselektivität.

Beim zweiten der oben genannten Syntheseschemata, bei dem man von einem methylierten Cyclopentanderivat (92) (oder einer Vorstufe davon) ausgeht [97], wird der Ring C in zwei Schritten aufgebaut: Einführung einer Kohlenstoffkette an C-13, und Ringschluß mit C-14. Dieses Schema, das man schon 1935 in Betracht gezogen hat [98], wurde vor allem in neueren Synthesen angewendet. Es gibt verschiedene Varianten: Die Alkylierung gelang mit

gesättigten Alkylhalogeniden (99) [99, 100],

Allylhalogeniden (100) [101] oder Allylalkoholen (101) [102–105],

ungesättigten Ketonen (oder ihren Vorstufen) durch 1,4-Addition (102) [106, 62], 1,6-Addition (103) [107] oder 1,8-Addition (104) [108].

Der Ringschluß ist im allgemeinen das Resultat einer Alkyldenierung, welche eine 8,14-Doppelbindung (93) oder eine 14,15-Doppelbindung (94) entstehen läßt.

[96] G. E. Arth, G. I. Poos, R. M. Lukes, F. M. Robinson, W. F. Johns, M. Feurer u. L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 76, 1715 (1954).

[97] J. J. Panouse u. C. Sannier, Bull. Soc. chim. France 1955, 1036.

[98] A. Cohen, J. W. Cook u. C. L. Hewett, J. chem. Soc. (London) 1935, 445.

[99] R. Miller, Dissertation, Rutgers University 1956, University Microfilm 22536.

[100] S. C. Ray u. U. R. Ghatak, J. Indian chem. Soc. 36, 137 (1959).

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

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

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

[104] A. V. Zakharychev, V. E. Limanov, S. N. Ananchenko, A. V. Platonova u. I. V. Torgov, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 1701.

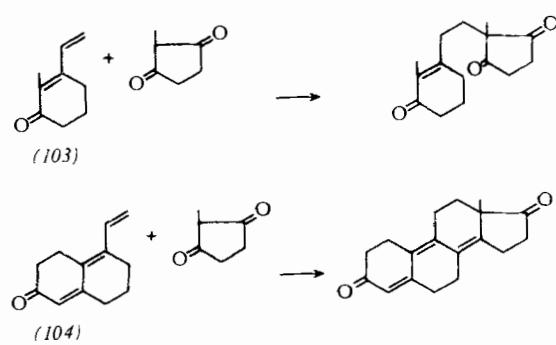
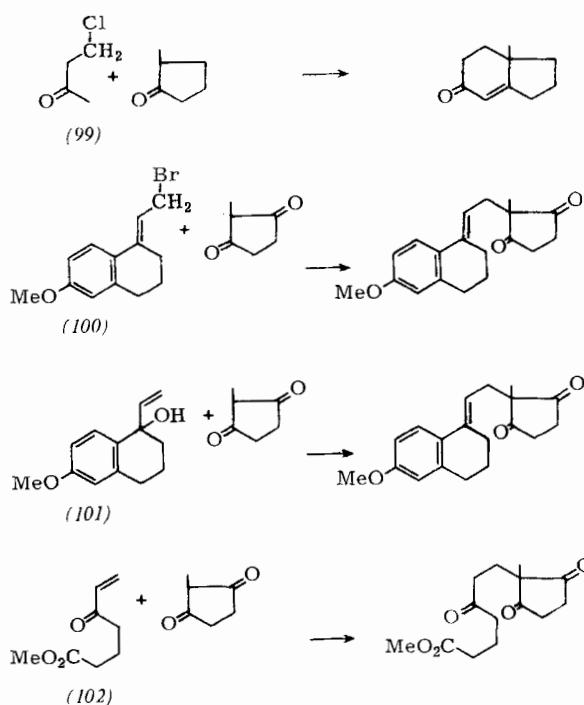
[105] S. N. Ananchenko u. I. V. Torgov, Tetrahedron Letters 1963, 1553.

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

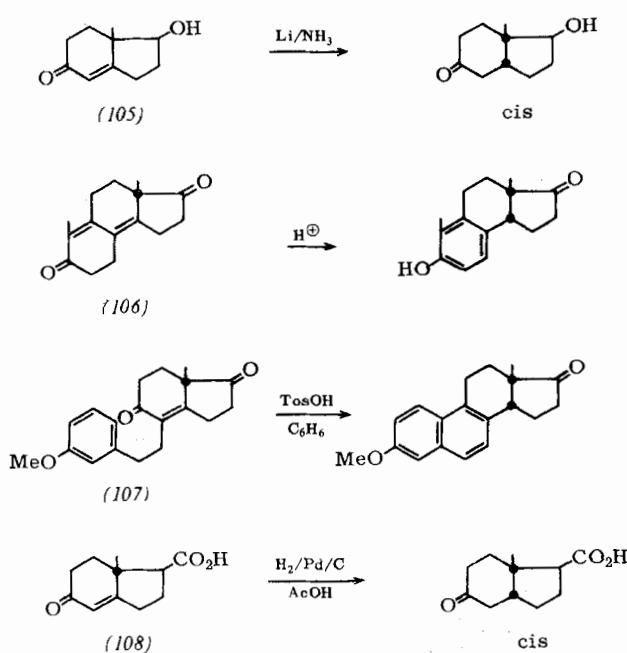
[107] J. J. Panouse u. C. Sannier, Bull. Soc. chim. France 1956, 1429.

[107a] C. Sannier, C. Neuville u. J. J. Panouse, Bull. Soc. chim. France 1958, 635.

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

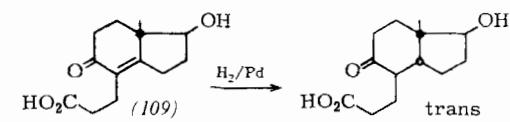


Die Bildung des Asymmetriezentrums C-14 durch Reduktion der Strukturen (93) oder (94) ist ein stereochemisch heikleres Problem als beim exocyclischen Derivat (91). Jede Umwandlung, die das Kohlenstoffatom 14 vorübergehend in einer Form erscheinen lässt, in der es



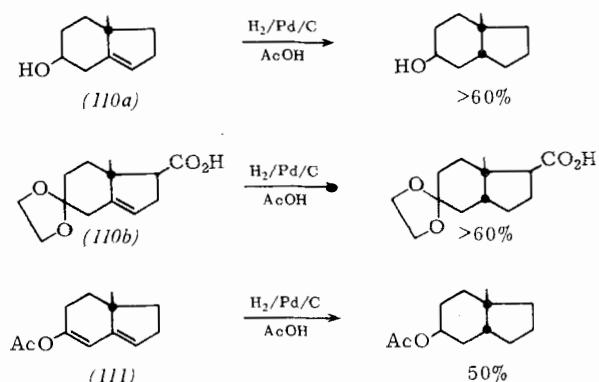
seine Konfiguration nicht beizubehalten vermag (z. B. als Carbanion, freies Radikal oder Carbonium-Ion), kann zum stabileren cis-Hydrindansystem führen. Genau das beobachtet man bei der Reduktion des bicyclischen Derivates (105) [109, 110]. Aus ähnlichen Gründen führt die Isomerisierung der 8.14-Doppelbindung in (106) und (107) zu einem C/D-cis-System [63, 107a]. Auch die katalytische Hydrierung von (108) hat kein anderes Resultat [109, 110].

Es gelang *Velluz, Nominé* und *Amiard* [62], diese Klippe zu umgehen, indem sie ein bicyclisches Derivat (109) mit einer Seitenkette an C-8 verwendeten, dessen Hydrierung stereoselektiv das trans-Hydrindan liefert (vgl. S. 193 und [63]).

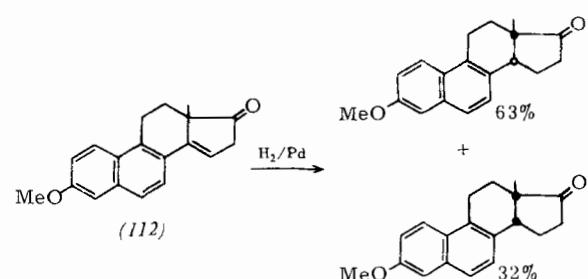


Die Anwesenheit des Alkylsubstituenten an C-8 ist nicht der einzige Grund für die Stereospezifität dieser Reduktion; die Natur des Substituenten an C-17 spielt eine wichtige Rolle. Wie wir im folgenden sehen werden, gefährdet der Ersatz der 17β-Hydroxygruppe durch eine Carbonylgruppe die Stereospezifität der Hydrierung.

Geht man bei der Bildung des Asymmetriezentrums C-14 von Strukturen aus, die eine 14.15-Doppelbindung (110a,b) oder zwei Doppelbindungen in den Stellungen 8.9 und 14.15 aufweisen (111), so stößt man auf die gleichen stereochemischen Schwierigkeiten wie mit (93) als Ausgangsmaterial: man erhält vorzugsweise cis-Hydrindanderivate [109].



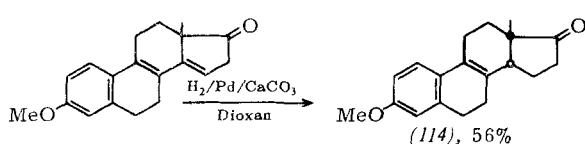
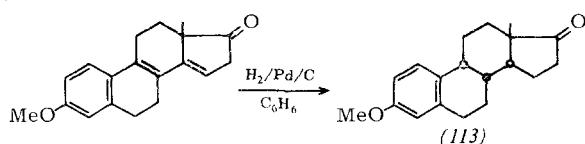
Bei tri- und tetracyclischen Systemen ist die Stereochemie dieser Reduktionen komplizierter. Sie hängt vom Reagens ab und vor allem von der Natur des Substituenten



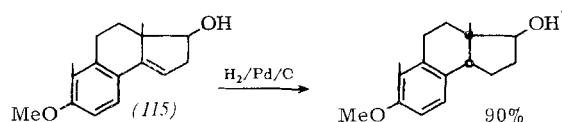
- [109] M. Chaykovsky, Dissertation, University of Michigan 1961, University Microfilm 61-6328.
 [110] C. B. C. Boyce u. J. S. Whitehurst, J. chem. Soc. (London) 1960, 4547.

an C-17. Beispielsweise führt die katalytische Hydrierung der 17-Oxo-Verbindungen (112) zu Gemischen [94] (vgl. auch S. 193).

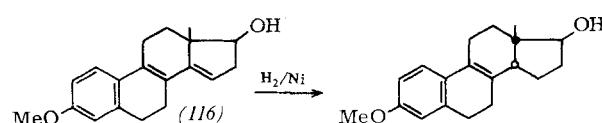
Außerdem muß das Reagens mild genug sein (Raney-Ni [106] oder Pd/CaCO₃ [102]), um eine Reduktion, die ein 8-iso-Zentrum schaffen würde (113), zu vermeiden (114).



Die Ausbeute der Reduktion wird besser, wenn man die Carbonylgruppe in Stellung 17 in eine 17β -Hydroxygruppe verwandelt (115) [61]. Eine Isomerisierung der 14.15-Doppelbindung in die 15.16-Stellung mit Übergang zur stabileren cis-Hydrindanform lässt sich so vermeiden.

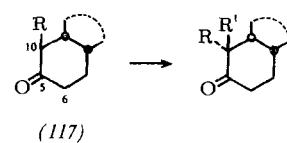


Die hohe Stereospezifität dieser Reaktion wurde bei verschiedenen Totalsynthesen ausgenutzt [67, 103]. Ein weiteres Beispiel ist (116).



b) Bildung des Asymmetriezentrums C-10

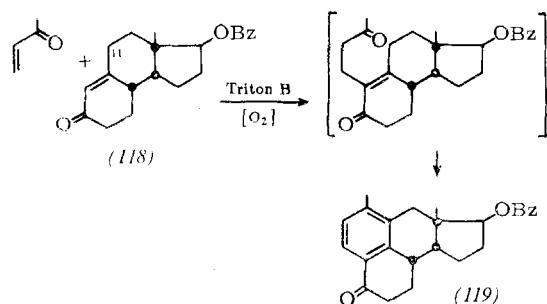
Im allgemeinen bildet man das Asymmetriezentrum C-10 durch Alkylierung eines in Stellung 10 (Steroid-Numerierung) bereits alkylierten Cyclohexanon (117).



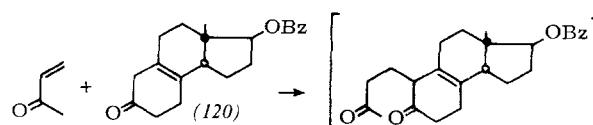
Diese Alkylierung kann an C-10 oder an C-6 stattfinden. Eine Blockierung der Stellung 6 ist aber entbehrlich, wenn Ring D fünfgliedrig ist (vgl. S. 187).

Bei Cyclohexanonen vom Typ (118) spielt auch C-11 eine Rolle. So kondensiert Methyl-vinylketon in Gegenwart von Triton B [67] oder Natriumäthylat [111] an diesem Kohlenstoffatom (119).

[111] L. J. Chinn u. H. L. Dryden, J. org. Chemistry 26, 3904 (1961).



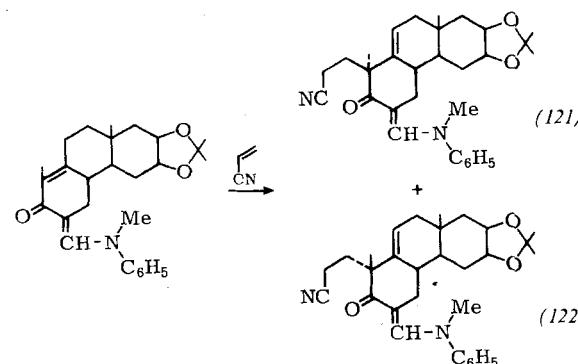
Wir konnten diese Reaktion vermeiden [67], indem wir von einem nicht konjugierten Keton (120) ausgingen, dessen Stellung 11 nicht mehr wie bei (118) durch eine vinylogie Doppelbindung aktiviert ist.



Auch die von Stork [112] empfohlene Methode ermöglicht eine befriedigende Alkylierung von C-10: man läßt Enamine konjugierter Ketone mit 1,3-Dichlor-2-butene (oder einem Derivat davon) reagieren [113–115].

Die Reihenfolge, in der die Alkylreste R und R' an C-10 eingeführt werden, ist für die Stereochemie dieses Zentrums nicht belanglos. Falls der Unterschied in der Zugänglichkeit der α - und der β -Seite des Moleküls nicht groß ist, wird die Stereochemie der zweiten Alkylierung an C-10 hauptsächlich durch die Energie des Zwischenzustandes bestimmt (vgl. S. 190 und 193); der zweite Alkylrest R' wird also in der axialen β -Stellung fixiert und dirigiert somit den ersten Alkylrest R in die α -Stellung. Ist die Zugänglichkeit von der β -Seite her genügend behindert, so erhält man das gegenteilige Resultat.

Der Aufbau des Ringes A ist normalerweise erfolglos, wenn man von einem Ring B ausgeht, der bereits die künftige angulare Methylgruppe C-19 trägt, da die an C-10 eingeführte Kette vorzugsweise von der β -Seite her angreift und die Methylgruppe in die Stellung 10α zwingt. Dies war ein schwacher Punkt in der von Woodward [116] beschriebenen Totalsynthese, bei der doppelt so-



[112] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesmann, J. Szmuszkovicz u. R. Terrell, J. Amer. chem. Soc. 85, 207 (1963).

[113] L. Velluz, G. Nominé, R. Bucourt, A. Pierdet u. P. Dufay, Tetrahedron Letters 1961, 127.

[114] L. Velluz, G. Nominé, R. Bucourt, A. Pierdet u. J. Tessier, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 252, 3903 (1961).

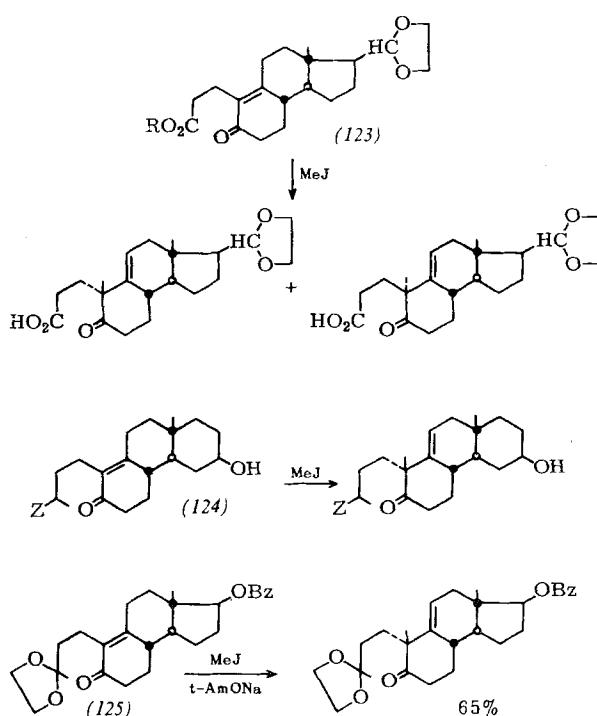
[115] R. Bucourt, J. Tessier u. G. Nominé, Bull. Soc. chim. France 1963, 1923.

[116] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler u. W. M. McLamore, J. Amer. chem. Soc. 74, 4223 (1952).

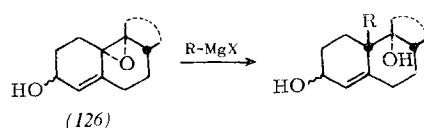
viel 10α -Methyl-Isomer (121) entsteht wie 10β -Isomer (122).

Zwei Lösungen sind vorgeschlagen worden. Eine ist die Wahl „gefalteter“ cis-Dekalinstrukturen, wie wir es auf Seite 195 angedeutet haben, bei denen Zugänglichkeit der Stellung 10 und Energie des Zwischenzustandes zur Fixierung der Alkylgruppe auf der α -Seite führen. Diesen Weg haben besonders *Banerjee* [66] und *Sarett* [18, 65] benutzt. Er hat aber den Nachteil, daß man ein 8-iso-Produkt erhält, das manchmal schwer zu epimerisieren ist.

Die andere Lösung besteht darin, die Reihenfolge der Alkylierung an C-10 umzukehren, d.h. erst die Kohlenstoffkette für Ring A und dann die angulare Methylgruppe einzuführen. Dieses Schema ergibt überwiegend die 10β -Methyl-Isomeren, z.B. in den von *Barkley* und *Thompson* (123) [10] und von *Stork* (124) [117] entwickelten Synthesen. Auch wir [67] haben diese Lösung gewählt (125).



Schließlich liefert auch die Reaktion mit einem $9\alpha,10\alpha$ -Epoxyd (126) ein 10β -Alkylderivat. Das alkylierende Reagens greift von der β -Seite her an, und die trans-diaxiale Öffnung des Epoxydrings (vgl. S. 192) zwingt die Alkylgruppe in die 10β -Stellung. Die Hydroxygruppe erscheint in 9α -Stellung. Die Methode wurde verwendet, um eine Allylgruppe an C-10 einzuführen [118].



Auch durch Reimer-Tiemann-Reaktion [119], Vinylallyl-äther-Umlagerung [120, 121] oder 1,4-Cyanid-Addition [121]

[117] G. Stork, H. J. E. Loewenthal u. P. C. Mukharji, J. Amer. chem. Soc. 78, 501 (1956).

[118] G. Nominé, R. Bucourt u. A. Pierdert, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 254, 1823 (1962).

[119] R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 62, 1208 (1940).

hat man C-10 in Tetralin- oder Oktalinstrukturen alkyliert, die den Ringen A und B entsprechen. Aber diese Methoden sind nie zur Einführung eines 10β -Alkylsubstituenten bei Steroid-Totalsynthesen angewendet worden.

c) Die Entwicklung der Synthesepläne

Die Probleme bei der Bildung der Asymmetriezentren C-13, C-14 und C-10 illustrieren die Schwierigkeiten, denen man bei einer stereoselektiven Totalsynthese in der Steroidreihe begegnet. Sie haben die Reihenfolge, in

Tabelle 1. Baupläne in der Steroidsynthese.

1. Lineare Schemata.

Bauplan [a]	Jahr	Lit.
AB → C → Df	1939	[122]
	1945	[93]
	1961	[123]
A → B → C → Df	1948	[124]
BC → A → Df	1953	[125]
C → Ds → B → A → Df	1952	[116]
C → B → A → Df	1952	[65]
BC → Df → A	1956–60	[61, 66]
	1960	[126–128]
	1961	[111]
AB → Df → C	1961	[129]
CDs → B → A → Df	1956	[89]
	1960	[130]
	1962	[131]
BC → Ds → A	1956	[117]

2. Konvergierende Schemata.

Bauplan	Jahr	Lit.
A → B → Df CDs	1950–52	[85]
AB → C → Df Ds	1958	[132]
	1959–62	[83, 19]
A → BC Df	1960	[106, 133]
	1961	[135]
AB → C Df	1962	[134]
	1963	[101]
	1963	[103]
	1963	[102]
	1963	[105]
A → B CDf	1962	[63]
	1963	[135]
BC → C → B → A Df	1963	[62]

[a] Df und Ds bedeuten fünf- bzw. sechsgliedrige Ringe D.

der die vier Ringe aufgebaut werden, beeinflußt und die Zahl der brauchbaren Synthesepläne (trotz zahlreicher theoretischer Kombinationsmöglichkeiten) beschränkt. Tabelle 1 zeigt an Hand einiger Beispiele wie sich die

[120] A. W. Burgstahler u. I. C. Nordin, J. Amer. chem. Soc. 83, 198 (1961).

[121] M. Torigoe u. J. Fishman, Tetrahedron Letters 1963, 1251.

[122] W. E. Bachmann, W. Cole u. A. L. Wilds, J. Amer. chem. Soc. 61, 974 (1939).

Aufbaupläne im Lauf der letzten zwanzig Jahre entwickelt haben.

In den ersten Totalsynthesen sind die Ringe in der Reihenfolge A → D aufgebaut worden, denn diese Synthesen hatten nur Steroide mit wenigen Asymmetriezentren, d. h. stark ungesättigte Strukturen, zum Ziel. Sie gingen von einem aromatischen A- oder A/B-System aus. Hier sind die Synthesen von Bachmann (1939) [122], Robinson (1938), Anner und Miescher (1948) [124], Johnson (1945) [93] und Wilds (1947) besonders zu erwähnen.

Später änderte sich die Reihenfolge der Ringbildung, aber bis 1958 wurde in allen Synthesen der fünfgliedrige Ring D zuletzt gebildet. Das ist den wenigen Möglichkeiten zuzuschreiben, die es damals zur stereoselektiven Bildung der 13-Alkyl-trans-hydridan-Struktur gab. Diese Lücke machte es unpraktisch, die Synthese mit dem Aufbau eines C/D-Hydridansystems zu beginnen. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, hat Johnson um 1956 seine Hydrochrysensynthese entwickelt (S. 198), bei der er ein C/Homo-D-Dekalin-System brauchte, in dem sich am Ende der Synthese ein fünfgliedriger D-Ring herstellen ließ.

Dieser Epoche verdankt man vor allem die Synthesen von Johnson (1956) [89], Woodward (1951), Sarett (1952) [65] und Stork (1956) [117], sowie die Aldosteron-Synthesen von Wettstein (1957–58) und Johnson (1958) [132], von denen einige schon einen erstaunlichen Grad an Stereospezifität (in mehreren Stufen) aufwiesen.

Von 1958 an tauchen Synthesepläne auf, die nicht mehr mit der Bildung des fünfgliedrigen Rings D enden. Sie wurden durch die höhere Stereospezifität der zur Bildung der Asymmetriezentren C-13 und C-14 benutzten Reaktion ermöglicht. Einige Synthesen gehen sogar von einem fünfgliedrigen Ring D aus und ergeben so ein Aufbauschema D → A (d. h. umgekehrt wie bei den ersten Steroid-Totalsynthesen).

1959 und 1960 wurden die experimentellen und theoretischen Fortschritte, die Stereoselektivität zahlreicher Umwandlungen an trigonalen Kohlenstoffatomen und die Auswahl an Syntheseplänen so groß, daß man an einer industriell nutzbare Steroid-Totalsynthese denken konnte, eine Möglichkeit, die bis dahin vollkommen utopisch

[123] W. Nagata, I. Kikkawa u. K. Takeda, Chem. pharm. Bull. Japan 9, 79 (1961).

[124] G. Anner u. K. Miescher, Helv. chim. Acta 31, 2173 (1948).

[125] H. M. E. Cardwell, J. W. Cornforth, S. R. Duff, H. Holtermann u. R. Robinson, J. chem. Soc. (London) 1958, 361.

[126] L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, J. Tessier u. A. Pierdet, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 250, 1084 (1960).

[127] L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, R. Bucourt u. J. Tessier, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 250, 1293 (1960).

[128] L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, M. Vignau u. J. Tessier, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 250, 1510 (1960).

[129] D. K. Banerjee, H. N. Khastigir, J. Dutta u. E. J. Jacob, W. S. Johnson, C. F. Allen, B. K. Bhattacharya, J. C. Collins, A. L. McCloskey, W. T. Tsatsos, W. A. Vredenburgh u. K. L. Williamson, Tetrahedron Letters, 1961, 76.

[130] W. Nagata, T. Terasawa, S. Hirai u. K. Takeda, Tetrahedron Letters 1961, 76.

[131] *J. A. Marshall u. W. S. Johnson*, J. Amer. chem. Soc. 84, 1485 (1962).

[132] *J. E. Cole* u. *W. S. Johnson*, Proc. chem. Soc. (London) 1958, 114.

[133] G. A. Hughes u. H. Smith, Brevet Belge 595 385 (1961).

[134] *G. Nominé, R. Bucourt, E. Toromanoff u. M. Vignau*, unveröffentlichte Arbeiten.

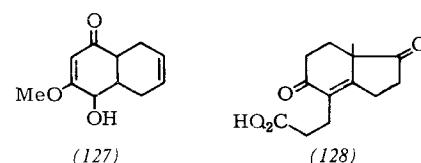
[135] G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddal u. H. Smith, J. chem. Soc. (London) 1963, 5072.

schien. Eine solche Totalsynthese hatte mindestens drei Voraussetzungen:

Stereoselektivität auf jeder Stufe, möglichst frühe Racematspaltung, konvergierendes Aufbauschema.

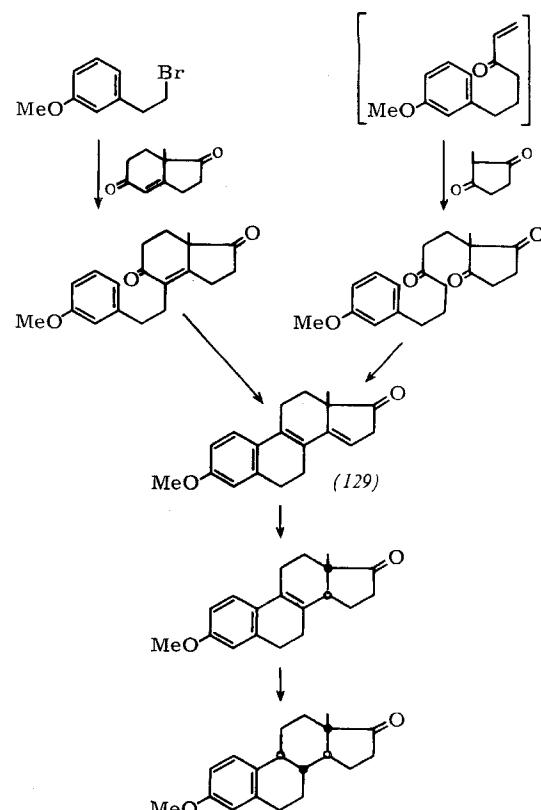
Die erste dieser Bedingungen ist einleuchtend, und wir haben sowohl die Probleme, die sie stellt, als auch die heute in großem Maß befriedigenden Lösungen schon besprochen.

Die zweite Bedingung hängt mit den Entstehungskosten des optisch aktiven Endproduktes zusammen. Die meisten Totalsynthesen waren mit Racematen ausgeführt worden. Wo Racematspaltungen tetracyclischer Systeme vollzogen wurden, fanden sie am Schluß der Synthese statt. Die Racematspaltung auf der Stufe bicyclischer Derivate bietet den Vorteil, daß man sehr früh während der Synthese in die aktive Reihe gelangt. Ihre



Bedeutung wurde 1954 von der Monsanto-Gruppe erkannt, die sie am bicyclischen System (127) erprobte. 1963 haben *Velluz*, *Nominé*, *Amiard* und Mitarbeiter die Racematspaltung der bicyclischen Säure (128) praktisch verwendet.

Die dritte Bedingung, die eine industriell anwendbare Totalsynthese erfüllen muß, ist ein konvergierendes Syn-



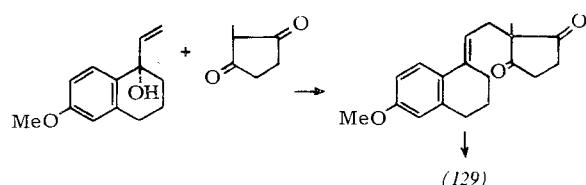
Schema 3. Steroid-Totalsynthese nach *Hughes, Smith und Mitarbeitern* [135-137]

theseschema. Eine mehrstufige Synthese bringt bei jedem Schritt eine Verminderung der Gesamtausbeute mit sich, und der Verlust betrifft immer kostbarere Zwischenprodukte. In einem konvergierenden Bauplan ist dieser Nachteil geringer, da man zunächst zwei Teile des zukünftigen Steroids bildet und die Verschmelzung dieser Fragmente zu teuren Zwischenprodukten möglichst hinausgezögert. Die meisten bis 1961 verwirklichten Synthesen waren vom linearen Typ (vgl. Tabelle 1, erster Teil). Die Möglichkeit, den fünfgliedrigen Ring D oder ein Hydrindansystem als Ausgangsmaterial zu verwenden, erlaubte dann die Entwicklung konvergierender Synthesen (siehe Tabelle 1, zweiter Teil).

Die vollständige Steroidsynthese konnte schließlich bemerkenswert kurz gestaltet werden. Schema 3 zeigt das Ergebnis der Arbeiten von *Hughes, Smith* und Mitarbeitern [135–137] in der racemischen Reihe. Einen anderen Bauplan (gleichfalls in der racemischen Reihe), der von mehreren Forschergruppen [101–103, 105, 134, 135] angewendet wurde, ist im Schema 4 skizziert.

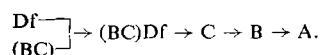
Fortschritte in der Stereoselektivität der Reaktionen und bei der Konvergenz der Reaktionsstufen haben kürzlich die erste Totalsynthese optisch aktiver Steroide im industriellen Maßstab ermöglicht. Die erste Arbeit unseres Laboratoriums behandelte den linearen Reak-

tionstyp [67, 126–128] (Schema 5). Die Synthese entsprach dem Schema BC → Df → A. Sie enthielt eine Racematspaltung auf der Stufe der tricyclischen Säure (130) und wurde in der aktiven Reihe vollendet.

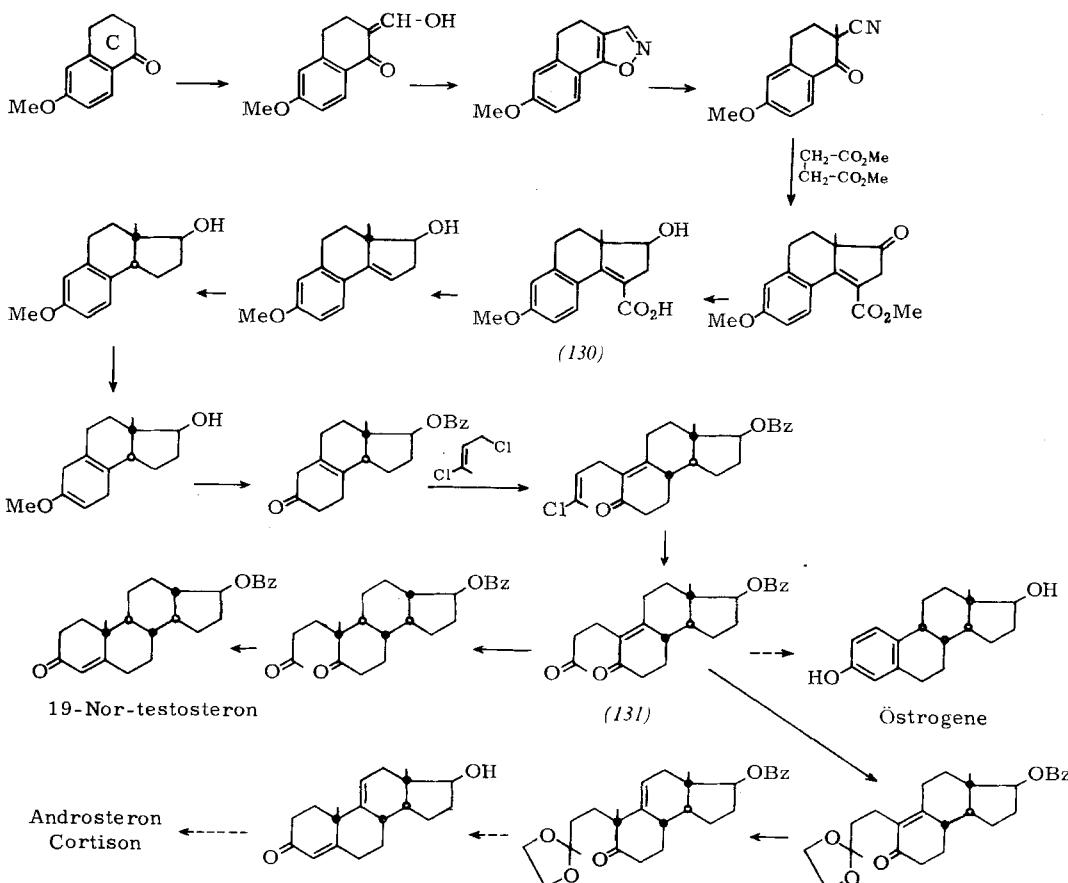


Schema 4. Eine andere Möglichkeit zum Aufbau der Verbindung (129) aus Schema 3.

Das Prinzip der zweiten, konvergierenden Synthese [62] zeigt das Schema 6. Die beiden zunächst hergestellten Fragmente des Moleküls sind der fünfgliedrige Ring D in der Form eines 2-Methyl-1,3-cyclopentandions (132) und die Elemente der zukünftigen Ringe C und B als 5-Oxo-6-heptensäure-methylester (133). Die Synthese entspricht also dem Bauplan



Die Racematspaltung erfolgt beim Übergang (134) → (135).

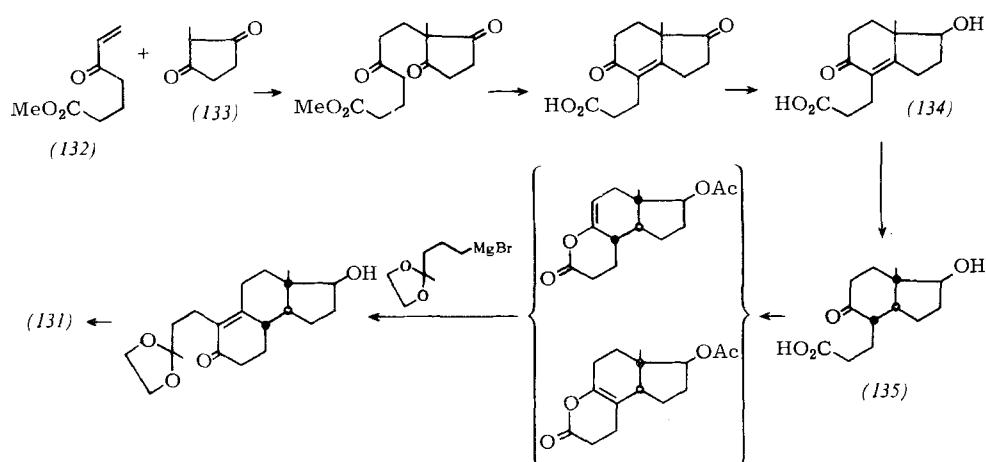


Schema 5. Erste Totalsynthese optisch aktiver Steroide im industriellen Maßstab [67, 126–128].

[136] H. Smith, G. A. Hughes u. B. J. McLoughlin, Experientia 19, 177 (1963).

[137] H. Smith, G. A. Hughes, G. H. Douglas, D. Hartley, B. J. McLoughlin u. J. B. Siddall, G. R. Wendt, G. C. Buzby,

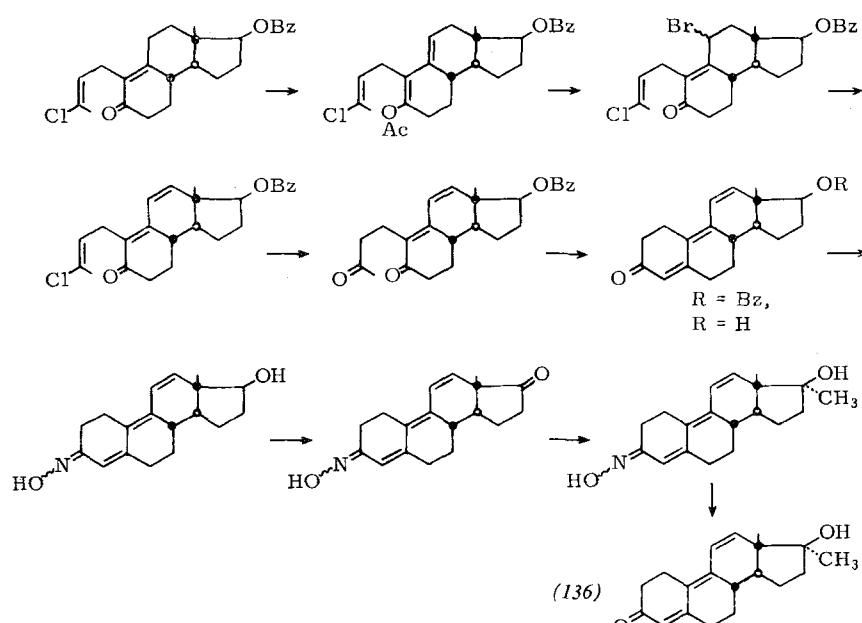
D. R. Herbst, K. W. Ledig, J. R. McMenamin, T. W. Patterson, J. Suida, J. Tokolics u. R. A. Edgren, A. B. A. Jansen, B. Gadsby, D. H. R. Watson u. P. C. Phillips, Experientia 19, 394 (1963).



Schema 6. Konvergierende Synthese des Zwischenproduktes (131) aus Schema 5.

Ohne Zweifel bietet die Totalsynthese eines optisch aktiven Steroids die Möglichkeit, neue therapeutisch wirksame Strukturen zugänglich zu machen. Dieser Aspekt sprengt jedoch den Rahmen dieser Arbeit. Daher sei hier

nur auf die kürzlich in unserem Laboratorium gelungene Synthese (Schema 7) [138] eines dreifach ungesättigten Steroids (136) aufmerksam gemacht, das 50-mal wirksamer als das Methyltestosteron ist.



Schema 7. Totalsynthese eines dreifach ungesättigten Steroids.

[138] L. Velluz, G. Nominé, R. Bucourt u. J. Mathieu, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 257, 569 (1963).

Eingegangen am 23. März 1964 [A 423]
Übersetzt von Dr. P. Naegeli und Frau R. Naegeli, Basel