

tylieren lässt [gelbe Kristalle vom $F_p = 157\text{--}158^\circ\text{C}$ (aus Äthanol); Ausbeute 62%; NMR (CDCl_3): Singulets bei $\tau = 3.07, 7.76$ und 10.27 (Annulen-, Acetyl- bzw. Brücken-Protonen); UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 268$ ($\epsilon = 63000$), 325 (7700), 433 nm (1100)].

Eingegangen am 4. März 1975 [Z 198]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 23077-93-2 / (2): 54832-91-6 / (3): 2443-46-1 / (4): 54832-92-7 /
(5): 54832-93-8 / (6): 54832-94-9.

- [1] Die Homo-Derivate des *p*-Benzochinons, die ähnlich (2) bisher nicht unmittelbar durch Cyclopropanierung erhalten werden konnten, sind erst seit kurzem durch originelle Synthesen bekannt: a) Homo-*p*-benzochinon: C. B. Chapleo u. A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta 57, 1259 (1974); G. A. Russell, J. R. Dodd, T. Ku, C. Tanger u. C. S. C. Chung, J. Amer. Chem. Soc. 96, 7255 (1974); b) *syn*- und *anti*-Bishomo-*p*-benzochinon: J. Heller, A. Yoge u. A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta 55, 1003 (1972); G. L. Buchanan, R. A. Raphael u. R. Taylor, J. C. S. Perkin I 1973, 373; J. E. Heller, A. S. Dreiding, B. R. O'Connor, H. E. Simmons, G. L. Buchanan, R. A. Raphael u. R. Taylor, Helv. Chim. Acta 56, 272 (1973); C. B. Chapleo u. A. S. Dreiding, ibid. 57, 873 (1974).
- [2] K. Zahn u. P. Ochwat, Liebigs Ann. Chem. 462, 72 (1928); B. Schröder, Dissertation, Universität München 1965. Wir danken Herrn Prof. J. Sauer, Universität Regensburg, für den Hinweis auf diese unter seiner Anleitung durchgeführte Arbeit.
- [3] E. Vogel, W. Klug u. A. Breuer, Org. Syn., im Druck.
- [4] E. Vogel u. W. A. Böll, Angew. Chem. 76, 784 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 642 (1964); E. Vogel, W. A. Böll u. M. Biskup, Tetrahedron Lett. 1966, 1569.
- [5] J. F. Bennett, Quart. Rev. Chem. Soc. 12, 1 (1958); F. Pietra, ibid. 23, 504 (1969).
- [6] B. Belleau u. N. L. Weinberg, J. Amer. Chem. Soc. 85, 2525 (1963); vgl. auch die elektrochemische Methoxylierung von Furanen: N. Elming, Advan. Org. Chem. 2, 67 (1960).
- [7] Zur Umwandlung von 1,6-überbrückten [10]Annulenen in Tricyclo-[4.4.1.0^{1,6}]undecan-Derivate ([4.4.1]Propellane) siehe D. Ginsburg: Propellanes, Verlag Chemie, Weinheim, im Druck.
- [8] H. Günther: NMR-Spektroskopie. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973, S. 365ff.
- [9] E. W. Garbisch, Jr., J. Amer. Chem. Soc. 87, 4971 (1965).

Synthese von D-Norgestrel^[1]

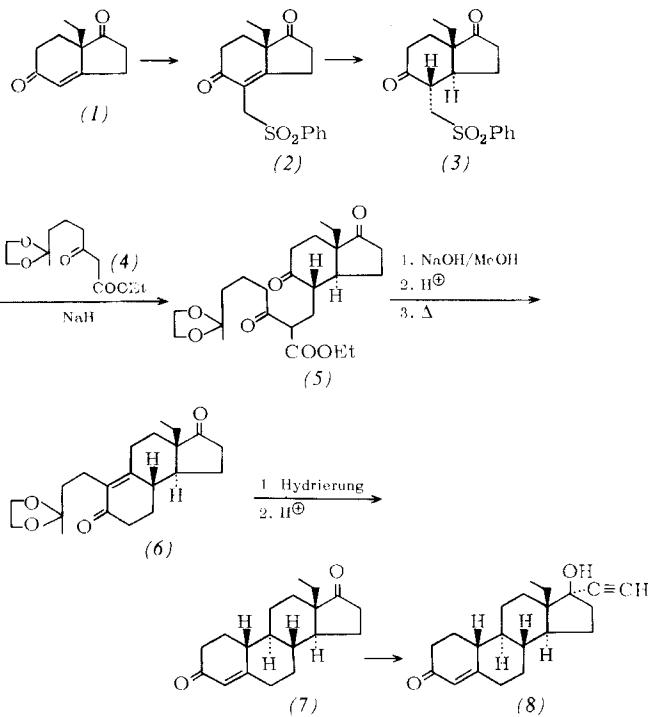
Von Gerhard Sauer, Ulrich Eder, Gregor Haffer, Günter Neef und Rudolf Wiechert^[2]

D-Norgestrel^[2, 3] (17α -Äthinyln-18-methyl-19-nor-testosteron) (8) ist ein klinisch bewährtes, außerordentlich stark progestatives und die Ovulation hemmendes Steroid. Die regioselektive Sulfonylmethylierung des optisch aktiven $7\alpha\beta$ -Äthyl-6*H*-7,7*a*-dihydroindan-1,5-dions (1)^[4] eröffnet die Möglichkeit einer neuen, technisch einfachen Synthese des D-Norgestrels.

Bei der Umsetzung des (+)-Endions (1) mit Paraformaldehyd und Benzolsulfinsäure in einer Mischung aus Nitrilotriäthanol(Triäthanolamin)^[5] und Essigsäure^[6] bei 50°C wird das Sulfon (2) in 85% Ausbeute erhalten (Tabelle 1). Andere bifunktionelle Basen wie *N,N,N',N'*-Tetramethyläthylendiamin sind ebenfalls brauchbar. Entscheidend ist aber, daß Base und Essigsäure in einem Volumen-Verhältnis von etwa 3:1 verwendet werden. Eine größere Menge an Essigsäure beschleunigt die Reaktion, vermindert aber die Regioselektivität, so daß erhebliche Mengen Doppelalkylierungsprodukte wechselnder Struktur entstehen.

In saurer Lösung (Äthanol mit 1% wäßriger 1 N Salzsäure) und mit 6% Palladium auf Kohle (10proz.) als Katalysator wird das Sulfon (2) zum *trans*-verknüpften Sulfon (3) hydriert (Tabelle 1). Die Ausbeute an kristallinem Produkt beträgt 75%. In untergeordnetem Maße tritt Hydrogenolyse der 5-Carbonylgruppe ein.

[*] Dr. G. Sauer, Dr. U. Eder, Dr. G. Haffer, Dr. G. Neef und Prof. Dr. R. Wiechert
Schering AG, Berlin/Bergkamen
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–178

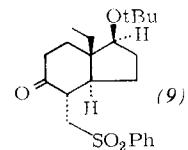


Me = CH_3 , Et = C_2H_5 , tBu = $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Ph = C_6H_5

Tabelle 1. Dargestellte Verbindungen (2), (3) und (9).

- (2), $F_p = 124\text{--}125^\circ\text{C}$ (CCl_4); $[\alpha]_D = +198^\circ$ (1 % in CHCl_3); IR (KBr): 1750 (5-Ringketon), 1732 (5-Ringketon), 1715 (6-Ringketon), 1310/1310 cm^{-1} (SO_2); UV (CH_3OH): $\epsilon_{218} = 11700$, $\epsilon_{252} = 10400$; CD (Dioxan): $\Delta\varepsilon_{253} = -34.9$, $\Delta\varepsilon_{302} = +11.8$, $\Delta\varepsilon_{311} = +12.5$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.98$ (3H, t, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{—CH}_2$), 4.09 und 4.36 (2H, AB, $J = 13$ Hz, $\text{CH}_2\text{—SO}_2$), 7.82 (2H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, arom. H), 7.4–7.7 (3H, m, arom. H).
- (3), $F_p = 160\text{--}161^\circ\text{C}$ (Essigester); $[\alpha]_D = +82^\circ$ (1 % in CHCl_3); IR (KBr): 1732 (5-Ringketon), 1715 (6-Ringketon), 1310/1315 und 1145/1155 cm^{-1} (SO_2); CD (Dioxan): $\Delta\varepsilon_{296} = +4.19$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.94$ (3H, t, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{—CH}_2$), 2.98 (1H, AB—X, $J = 4$ Hz, $J = 16$ Hz, $\text{CH}\text{—CH}_2\text{—SO}_2$), 3.23 (1H, m, $W_{1,2} = 23$ Hz, $\text{CH}\text{—CH}_2\text{—SO}_2$), 4.06 (1H, AB—X, $J = 4.6$ Hz, $J = 16$ Hz, $\text{CH}\text{—CH}_2\text{—SO}_2$), 7.55–7.59 (3H, m, arom. H), 7.88–7.98 (2H, m, arom. H).
- (9), $F_p = 138\text{--}139^\circ\text{C}$ (Essigester/Diisopropyläther); $[\alpha]_D = +41^\circ$ (1 % in CHCl_3); IR (KBr): 1715 (6-Ringketon), 1140 und 1300 cm^{-1} (SO_2); CD (Dioxan): $\Delta\varepsilon_{289} = 1.64$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.12$ (3H, s, $\text{CH}_3\text{—CH}_2$), 1.12 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.89 (1H, AB—X, $J = 2.8$ Hz, $J = 14$ Hz, $\text{CH}_2\text{—SO}_2$), 3.10 (1H, m, $W_{1,2} = 24$ Hz, $\text{CH}\text{—CH}_2\text{—SO}_2$), 3.48 (1H, t, $J = 8$ Hz, $\text{CH}\text{—O—C}(\text{CH}_3)_3$), 3.96 (1H, AB—X, $J = 5.8$ Hz, $J = 14$ Hz, $\text{CH}_2\text{—SO}_2$), 7.48–7.62 (3H, m, arom. H), 7.82–7.97 (2H, m, arom. H).

Die angegebene Ringverknüpfung in (3) wird durch chemische Korrelation des hydrierten Sulfons (9)^[7], dessen Struktur durch Lage und Kopplungskonstante des Protons an C-1



gesichert ist ($\delta = 3.48$, Art eines Triplets, $J = 8$ Hz), mit dem hydrierten Sulfon (3) bewiesen (Tabelle 1). Aus dem positiven Cotton-Effekt ($\Delta\varepsilon_{289} = +1.64$) ist abzuleiten, daß die Phenylsulfonylmethyl-Gruppe wahrscheinlich α -ständig, d. h. äquatorial angeordnet ist.

In unpolaren Lösungsmitteln (Pentan/Benzol) reagiert (3) mit dem aus 7,7-Äthylendioxy-3-oxo-octansäureäthylester (4)^[8] und Natriumhydrid dargestellten Anion in hoher Ausbeute zum Ester (5), der als Rohprodukt cyclisiert, verseift und decarboxyliert wird. Der Tricyclus (6) (vgl. Hajos et al.^[8])

ist ölig und wird nicht näher charakterisiert. Hydrierung, Ketalspaltung und Cyclisierung ergeben 18-Methyl-19-norandrostendion (7) in 35% Gesamtausbeute, bezogen auf (1).

Durch Äthinylierung von (7) kann D-Norgestrel (8)^[2] erhalten werden, dessen Struktur, ebenso wie die von (7), durch Vergleich mit authentischem Material bestätigt wird.

Eingegangen am 5. Februar 1975 [Z 195]

CAS-Registry-Nummern:

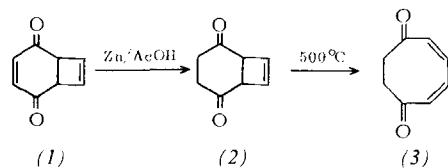
(1): 33878-95-4 / (2): 54832-84-7 / (3): 54832-85-8 / (4): 27428-41-7 /
(5): 54851-83-1 / (6): 24894-31-3 / (7): 21800-83-9 / (8): 797-63-7 /
(9): 54832-86-9.

- [1] Totalsynthese optisch aktiver Steroide, 12. Mitteilung. – 11. Mitteilung: U. Eder, G. Sauer, J. Ruppert, G. Haffer u. R. Wiechert, Chem. Ber., im Druck.
- [2] H. Smith, G. A. Hughes, G. H. Douglas, G. R. Wendt, G. C. Buzby, jun., R. A. Edgren, J. Fisher, T. Foell, B. Gadsby, D. Hartley, D. Herbst, A. B. A. Jansen, K. Ledig, B. J. McLoughlin, J. McMenamin, T. W. Pattison, P. C. Phillips, R. Rees, J. Siddall, J. Siuda, L. L. Smith, J. Tokolics u. D. H. P. Watson, J. Chem. Soc. 1964, 4472.
- [3] C. Rufier, H. Kosmol, E. Schröder, K. Kieslich u. H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. 702, 141 (1967).
- [4] a) U. Eder, G. Sauer u. R. Wiechert, Angew. Chem. 83, 492 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 496 (1971); b) Z. G. Hajos u. D. R. Parrish, J. Org. Chem. 39, 1615 (1974).
- [5] D. H. Kirk u. V. Petrow, J. Chem. Soc. 1962, 1091.
- [6] H. Hellmann u. K. Müller, Chem. Ber. 98, 638 (1965).
- [7] Darstellung von (9): G. Sauer et al., noch unveröffentlicht.
- [8] Z. G. Hajos u. D. R. Parrish, J. Org. Chem. 38, 3239, 3244 (1973).

2,5,7-Cyclooctatrien-1,4-dion

Von Masaji Oda, Yasutaka Kayama, Hideo Miyazaki und Yoshio Kitahara^[1]

Cyclooctatrienedione^[1] und ihre Valenzisomeren^[2] interessieren seit langem. Wir vermuteten^[2c], daß die Thermolyse von Bicyclo[4.2.0]octa-3,7-dien-2,5-dion (1) zu Tropon über *cis,cis*-2,5,7-Cyclooctatrien-1,4-dion (6) oder sein *cis,cis-trans*-Isomeres verläuft. Vor kurzem teilten Chaloner et al.^[3] die Synthese des Bis(äthylenketals) von (6) mit. Wir berichten hier über die Synthese von (6).



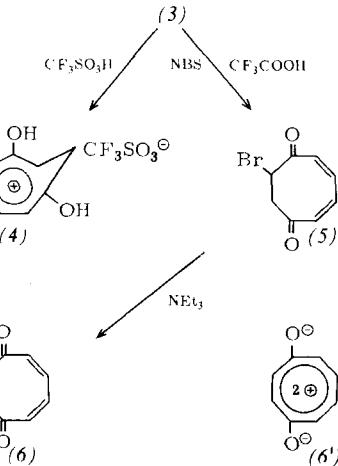
Die Reduktion von (1)^[2b] mit Zink in Essigsäure bei 90°C ergab Bicyclo[4.2.0]oct-7-en-2,5-dion (2) (65 % Ausb.), das kürzlich auch auf anderem Weg erhalten wurde^[4]. Die Blitzthermolyse von (2) im Vakuum bei 500°C führte zu 5,7-Cyclooctadien-1,4-dion (3) (91% Ausb.), einer blaßgelben Flüssigkeit; IR: $\nu = 1660, 1615 \text{ cm}^{-1}$; UV (C₂H₅OH): $\lambda_{\max} = 256$ ($\log \epsilon = 3.78$), 270 Sch (3.74), 338 Sch (2.71), 354 nm Sch (2.62); ¹H-NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 2.79$ (s, 4H), 6.02 (dt, $J = 13.2, 2.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.39 ppm (dt, 13.2, 2.0 Hz, 2H); ¹H-NMR (CF₃COOH, CH₂Cl₂): $\delta = 3.00$ (s, 4H), 6.39 (dt, 2H), 6.88 (dt, 2H).

Bei Versuchen zur Dehydrierung von (3) mit Benzochinon-Derivaten und Selendioxid oder zur Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in siedendem Tetrachlorkohlenstoff erhielten wir entweder das Ausgangsmaterial zurück oder komplexe Mischungen^[5].

[*] Dr. M. Oda, Dipl.-Chem. Y. Kayama, Dipl.-Chem. H. Miyazaki u. Prof. Dr. Y. Kitahara [*]
Department of Chemistry, Faculty of Science
Tohoku University, Sendai 980 (Japan)

[+] Korrespondenzautor.

Die Bedingungen für eine erfolgreiche Bromierung fanden wir aufgrund folgender Beobachtung: Das ¹H-NMR-Spektrum von (3) in CF₃COOH/CF₃SO₃H (2:1) zeigt Signale bei $\delta = 1.50$ (dd, $J = 11, 9 \text{ Hz}$, 1H), 4.17 (dd, 11, 9 Hz, 1H), 5.32 (t, 9 Hz, 1H), 7.5 (m, 3H) und 8.04 ppm (dd, 12, 7 Hz, 1H), d. h., in dieser Lösung liegt das Dihydroxyhomotropylium-Ion (4) vor. Daß die Signale der Dienprotonen von (3) in CF₃COOH bei viel niedrigerem Feld auftreten als in CDCl₃, scheint demnach ein sich schnell einstellendes Gleichgewicht zwischen (3) und (4) widerzuspiegeln. Bromonium-Ionen sollten am „Homo“-Kohlenstoffatom von (4) angreifen.



Tatsächlich entstand bei der Umsetzung von (3) mit NBS in CF₃COOH/CH₂Cl₂ (1:2) bei Raumtemperatur das instabile 2-Brom-5,7-cyclooctadien-1,4-dion (5). Die Dehydrobromierung der nicht isolierten Verbindung mit Triäthylamin ergab nach Chromatographie an Silicagel (CH₂Cl₂/Äthylacetat, 95:5) 2,5,7-Cyclooctatrien-1,4-dion (6) in 28% Ausbeute als gelbe Flüssigkeit; MS: m/e = 134 (M⁺), 106 (M - CO), 78 (M - 2 CO, 100%); IR: $\nu = 3030 \text{ s}, 1650 \text{ br.}, \text{st}, 1610 \text{ st}, 1125 \text{ st}, 840 \text{ m}, 805 \text{ m}, 784 \text{ m}, 710 \text{ m cm}^{-1}$ (st = stark, m = mittel, s = schwach); UV(Cyclohexan): $\lambda_{\max} = 224$ ($\log \epsilon = 4.01$), 277 Sch (3.22), 370 nm (2.15); ¹H-NMR (CCl₄): $\delta = 6.00$ (dt, $J = 13.5, 2.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.40 (dt, 13.5, 2.0 Hz, 2H), 6.61 ppm (s, 2H).

Die ¹H-NMR-Signale der Dienprotonen von (6) und von (3) stimmen fast völlig überein; demnach kann der Beitrag der polaren Form (6') vernachlässigt werden, d. h., (6) ist nicht aromatisch. (6) ließ sich mit PtO₂ zu 1,4-Cyclooctandion hydrieren^[3, 6].

Die Verbindung (6) ist in aprotischen Lösungsmitteln stabil, in protonischen, speziell Säuren, dagegen nicht; es entstehen komplexe Mischungen (Dünnschichtchromatographie). Beim Auflösen in CF₃COOH bei Raumtemperatur wurde (6) völlig zerstört.

Das Massenspektrum von (6) ist demjenigen von (1) zwar sehr ähnlich, doch zerfällt (6) bei 500°C nur in geringem Ausmaß. Damit scheidet die Vorstellung aus, daß (6) bei der thermolytischen Umwandlung von (1) in Tropon intermediär auftritt. Das *cis,cis,trans*-Isomere von (6), das nach Woodward-Hoffmann^[8] als erstes Produkt der Ringöffnung von (1) erwartet wird, kann allerdings als Zwischenstufe nicht ausgeschlossen werden.

Eingegangen am 19. Februar 1975 [Z 196]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 54251-47-7 / (2): 54832-87-0 / (3): 54832-88-1 / (5): 54832-89-2 /
(6): 54832-90-5.

[1] M. P. Cava u. K. W. Ratts, J. Org. Chem. 27, 752 (1962); D. McIntyre, G. R. Proctor u. L. Rees, J. Chem. Soc. C 1966, 985; P. Yates, E. G.