

von 61% bezogen auf *rac*-(10) isolierbar und braucht nicht getrennt zu werden, ganz gleich, ob nun *rac*-Östron *rac*-(1), R=H^[10], *rac*-Östradiol-17 β *rac*-(16), R=H^[11] oder *rac*-19-Nor-4-androsten-3,17-dion *rac*-(17)^[12] die Zielverbindung ist.

Die hier vorgestellte Steroid-Totalsynthese ist dadurch gekennzeichnet, daß sie

- eine photochemische Schlüsselreaktion enthält,
- von wohlfreien Chemikalien ausgeht,
- mit extrem hoher Regio- und Diastereoselektivität und beachtlicher Gesamtausbeute^[13] verläuft,
- asymmetrisch auf natürlich vorkommendes (+)-Östron (1), R=H [und auf (16), R=H sowie auf (17)] gelenkt werden kann^[1b].

Eingegangen am 6. Oktober 1980 [Z 638a]

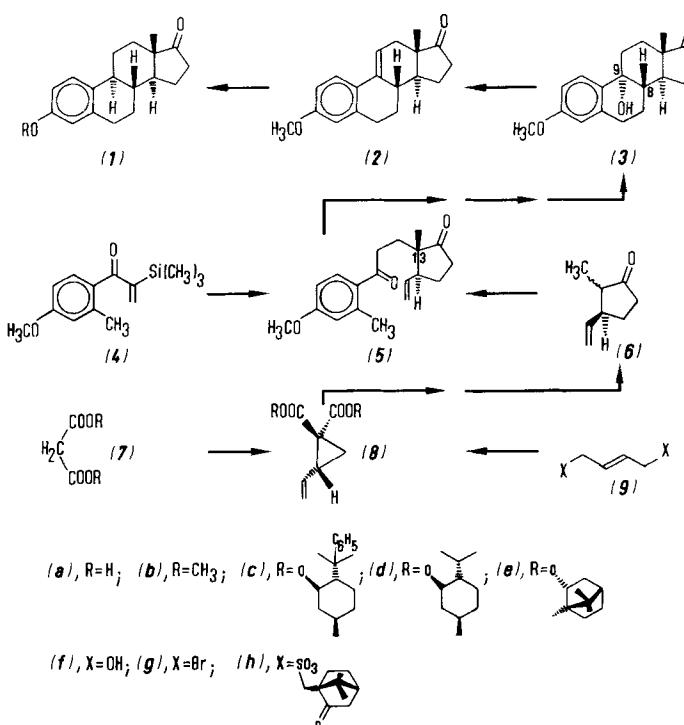
- [1] a) Vgl. G. Quinkert, Afimida 34, 42 (1977); Chimia 31, 225 (1977); b) zur asymmetrischen Synthese von (+)-Östron siehe G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, H. Baier, F. Adam, G. Dürner, Angew. Chem. 92, 1062 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, Nr. 12 (1980).
- [2] *o*-Chinodimethan-Derivate, allerdings wärmeinduziert aus konstitutionisomeren Benzocyclobuten- oder entsprechenden Sulfon-Derivaten erhalten, spielen bei der Synthese von Östron und dessen Derivaten eine wichtige Rolle: W. Oppolzer, K. Bättig, M. Petzalka, Helv. Chim. Acta 61, 1945 (1978); T. Kamei, H. Matsumoto, H. Nemoto, K. Fukumoto, J. Am. Chem. Soc. 100, 6218 (1978); R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, ibid. 101, 215 (1979); P. A. Grieco, T. Takigawa, W. J. Schillinger, J. Org. Chem. 45, 2247 (1980); K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, P. Ma, ibid. 45, 1463 (1980).
- [3] P. G. Sammes, Tetrahedron 32, 405 (1976); P. J. Wagner, Pure Appl. Chem. 49, 259 (1977); R. Haag, J. Wirz, P. J. Wagner, Helv. Chim. Acta 60, 2595 (1977); K. Uji-Ie, K. Kikuchi, H. Kokubun, J. Photochem. 10, 145 (1979); P. K. Das, M. V. Encines, R. D. Small, Jr., J. C. Scaiano, J. Am. Chem. Soc. 101, 6965 (1979).
- [4] Unter den gewählten Bedingungen (s. u.) addiert sich das thermodynamisch stabilere der beiden Enolat-Ionen des Ring-D-Bausteins mit extrem hoher Regioselektivität an (2). Der (CH₃)₃Si-Ligand sorgt dafür, daß *rac*-(10) dabei auch mit extrem hoher Stereoselektivität entsteht.
- [5] *m*-Kresolmethylether (3-Methylanisol) wird analog 3-Ethylanisol bromiert: D. J. Nelson, E. A. Uschak, J. Org. Chem. 42, 3308 (1977).
- [6] A. Ottolenghi, M. Fridkin, A. Zilkha, Can. J. Chem. 41, 2977 (1963).
- [7] *rac*-(8), R=C₂H₅, wurde von R. W. Kierstead, R. P. Linstead, B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. 1952, 3613, synthetisiert. Wir folgten den Angaben von J. M. Stewart, G. K. Pagenkopf, J. Org. Chem. 34, 7 (1969), verwendeten jedoch (6), R=CH₃. Zur nucleophilen Ringöffnung von Cyclopropan-Derivaten, die durch Elektronenacceptoren aktiviert werden, siehe S. Danishefsky, Acc. Chem. Res. 12, 66 (1979).
- [8] Das Diastereomer von *rac*-(5) mit Z-konfigurierter 9,10-Doppelbindung durchläuft hauptsächlich diejenige Übergangsstruktur, in welcher sich die dienophile Vinylgruppe dem *o*-chinoiden Dienteil von der β -Seite, und zwar aus der *exo*-Orientierung heraus, nähert: Hierbei resultiert *rac*-(3). Kompetitiv hierzu, wenngleich deutlich untergeordnet, wird diejenige Übergangsstruktur durchschritten, in welcher sich die Vinylgruppe dem Dienteil von der α -Seite, und zwar aus der *endo*-Orientierung heraus, nähert: In diesem Fall kommt *rac*-(14) zustande. *rac*-(3) und *rac*-(14) sind nur zur Identifizierung voneinander getrennt worden.
- [9] *rac*-(2) und *rac*-(15) sind nur zur Identifizierung voneinander getrennt worden.
- [10] Das Gemisch *rac*-(2) + *rac*-(15) ergibt durch Reduktion mit Kalium in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Anilin und anschließende Chromsäure-Oxidation *rac*-(1), R=CH₃; G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall, H. Smith, J. Chem. Soc. 1963, 5072. *rac*-(1), R=CH₃, wandelt sich durch Erhitzen mit Pyridin-hydrochlorid auf 210°C in *rac*-(1), R=H um: W. S. Johnson, D. K. Banerjee, W. P. Schneider, C. D. Gutsche, W. E. Shelberg, L. J. Chinn, J. Am. Chem. Soc. 74, 2832 (1952).
- [11] Das Gemisch *rac*-(2) + *rac*-(15) ergibt durch Reduktion mit Kalium in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Anilin und anschließende Behandlung mit Diisobutylaluminiumhydrid *rac*-(16), R=H: J.-C. Hilscher, DBP 2409991 (1976), Schering, Chem. Abstr. 84, 59862v (1976).
- [12] Das Gemisch *rac*-(2) + *rac*-(15) ergibt durch Birch-Reduktion *rac*-(17) [analog zu W. S. Johnson, W. A. Vredenburgh, J. E. Pike, J. Am. Chem. Soc. 82, 3409 (1960)].
- [13] Da *rac*-(10) zu mindestens 61% in [*rac*-(2) + *rac*-(15)] umgewandelt wird, beläuft sich die Gesamtausbeute an diesem Gemisch für *m*-Kresolmethylether auf 22% und für (*E*)-1,4-Dibrom-2-butene oder Malonsäuredimethylester auf 12%.

Asymmetrische Totalsynthese von (+)-Östron^[**]

Von Gerhard Quinkert, Ulrich Schwartz, Herbert Stark, Wolf-Dietrich Weber, Helmut Baier, Friedhelm Adam und Gerd Dürner^[*]

Professor Rolf Huisgen zum 60. Geburtstag gewidmet

Wir haben über eine Steroid-Totalsynthese berichtet, die sich mit beachtlicher Gesamtausbeute auf diverse racemische Zielverbindungen ausrichten lässt^[1]. Diese Synthese enthält eine photochemische Schlüsselreaktion, geht von wohlfreien Chemikalien aus und verläuft in weiten Bereichen regio- und stereoselektiv. Von den vier asymmetrischen C-Atomen der Titelverbindung (1a) sind drei mit hoher Diastereoselektivität eingeführt worden: C-13 durch eine Michael-Addition, die zur photoenolisierbaren Schlüsselverbindung *rac*-(5) führt, C-8 und C-9 über einen *o*-chinodimethanoen Phototransienten, dessen intramolekulare Diels-Alder-Reaktion^[2] das Steroidgerüst [von *rac*-(3)] vervollständigt. Verwendet man nun statt des Racemats (2 Ξ ,3 RS)-(6) den chiralen, rechtsdrehenden Ring-D-Baustein, ist die Stereoselektion komplett: Natürliches (+)-Östron (1a) und seine Verwandten werden so durch Enantiomer-Auslese zugänglich (Schema 1).

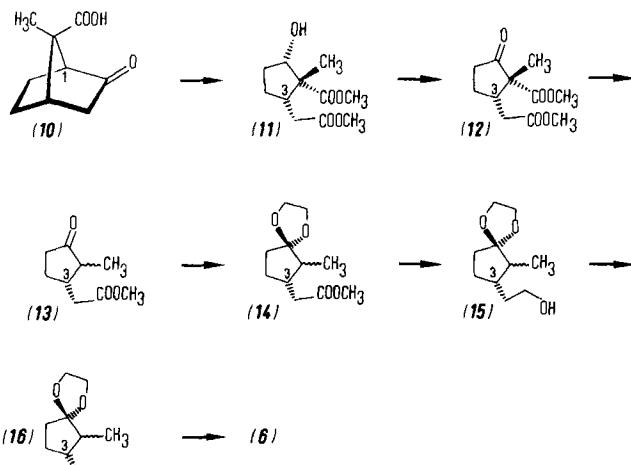


Schema 1

Der chirale, rechtsdrehende Ring-D-Baustein ist auf dreierlei Weise gewonnen worden: Nach Schema 1 durch Ringweitererung der rechtsdrehenden Dreiringverbindung (R)-(8b), die durch Racemattrennung mit Brucin^[3] aus (RS)-(8a) zugänglich ist^[4]; nach Schema 2 durch Ringöffnung der

[*] Prof. Dr. G. Quinkert, Dr. U. Schwartz, Dipl.-Chem. H. Stark, Dr. W.-D. Weber, Dipl.-Chem. H. Baier, Dipl.-Chem. F. Adam, Dr. G. Dürner
Institut für Organische Chemie der Universität Niederrurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

[**] 22. Zuschrift über lichtinduzierte Reaktionen. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Hoechst AG unterstützt. Prof. R. Wiechert, Schering AG, danken wir für größere Mengen wertvoller Steroide. Die Damen Marlies Dürr, Gabriele Stracke und Sabine Beck haben zur Optimierung der Reaktionsschritte beigetragen. – 21. Zuschrift: [1].



Schema 2

linksdrehenden bicyclischen Verbindung (1S)-(10), die durch Racemattrennung mit (+)-1-Phenylethylamin aus (1RS)-(10) erhalten wurde^[5]; nach Schema 1 durch Ringerweiterung der Dreiring-Enantiomere (R)-(8b)/(S)-(8b)=9:1, die in dieser Zusammensetzung durch asymmetrische Induktion während der diastereoselektiven Cyclopropanierung von (7c) und nachfolgende Umesterung^[6] erhältlich sind.

Tabelle 1 informiert über das Ausmaß der asymmetrischen Induktion und zeigt, daß der chirale Substituent R die Umwandlung der Malonsäurediester (7c), (7d) und (7e) in die Folgeprodukte vom Typ (8) wesentlich beeinflußt und daß der diastereoselektiv-asymmetrische Syntheseschritt der enantioselektiv-asymmetrischen Alkylierung [von (7b) durch das chirale (9h)^[7] oder durch das achirale (9g) in Gegenwart eines chiralen Phasentransferkatalysators^[8]] überlegen ist.

Tabelle 1. Ausmaß der asymmetrischen Induktion bei der Synthese von (8b).

Synthese	asymm. Induktion [%]
diastereoselektiv-asymmetrisch	
(7c) + (9g)	76–80
(7d) + (9g)	52–54
(7e) + (9g)	39
enantioselektiv-asymmetrisch	
(7b) + (9h)	13
(7b) + (9g)	<2

(R)-(8b) und (1S)-(10), die jeweils durch Racemattrennung erhalten wurden, sind Referenzverbindungen für die entsprechenden Spezies aus dem chiralen Ast; (5) und (2)^[9], die nach Einschleusen von (R)-(8b) und (1S)-(10) in den Synthesegang (Schema 1) erhalten werden, sind Referenzverbindungen für die entsprechenden Spezies aus dem chiralen Stamm.

Tabelle 2 zeigt, daß bei Verwendung von (7c) die optische Ausbeute der diastereoselektiv-asymmetrischen Synthese 80% beträgt.

Tabelle 2. Optische Ausbeute der diastereoselektiv-asymmetrischen Synthese von (2) und Zwischenstufen [ausgehend von (7c)] bezogen auf Referenzverbindungen.

Opt. akt. Verb	aus der diastereoselektiv-asymmetrischen Synthese	Referenz-verb.	opt. Ausb. [%]
(2)	+ 231.8 (Dioxan)	+ 288.6	80
(5)	+ 21.2 (CHCl ₃)	+ 27.1	80
(6)	+ 112.7 (CH ₂ Cl ₂)	+ 149.0	76
(8b)	+ 43.9 (CCl ₄)	+ 55.0	80

Tabelle 3 enthält einige physikalische Daten der hier besprochenen Verbindungen.

Eingegangen am 6. Oktober 1980 [Z 638 b]

Tabelle 3. Einige physikalische Daten der identifizierten chiralen Verbindungen. Sämtliche bisher nicht beschriebenen oder auf neuen Wegen synthetisierten Verbindungen wiesen die korrekte molekulare Zusammensetzung auf und wurden durch IR- und ¹H-NMR-Spektren charakterisiert.

- (1a): Fp=259 °C (Ethanol); $[\alpha]_D^{20} = 164.8$ ($c=0.501$ in Dioxan)
 (2): Fp=143–144 °C (Pentan); $[\alpha]_D^{20} = 288.6$ ($c=0.506$ in Dioxan). – (2) und rac-(2) [1] haben ähnliche IR-Spektren (KBr) und identische UV-(Methanol) und ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃)
 (5): $[\alpha]_D^{20} = 27.1$ ($c=1.007$ in CHCl₃). – UV- (*n*-Hexan), IR- (Film) und ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃) von (5) und rac-(5) [1] waren identisch.
 cis-(6) + trans-(6) (8:92): $[\alpha]_D^{20} = 149.0$ ($c=0.963$ in CH₂Cl₂)
 (8b): $[\alpha]_D^{25} = 55.0$ ($c=0.96$ in CCl₄)
 (1S)-(10): Fp=206 °C (Aceton, Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -76.1$ ($c=0.992$ in Ethanol)
 (3S)-(11): Kp=120 °C/0.09 Torr; $[\alpha]_D^{20} = -20.7$ ($c=1.016$ in CHCl₃)
 (3S)-(12): Kp=120 °C/0.06 Torr; $[\alpha]_D^{20} = 67.9$ ($c=0.960$ in CHCl₃)
 (3S)-(13): Kp=90 °C/0.07 Torr; $[\alpha]_D^{20} = 78.3$ ($c=0.937$ in CHCl₃)
 (3s)-(14): Kp=90 °C/0.05 Torr; $[\alpha]_D^{20} = -38.1$ ($c=1.004$ in CHCl₃)
 (3S)-(15): $[\alpha]_D^{20} = -49.5$ ($c=1.000$ in CHCl₃)
 (3S)-(16): Kp=90 °C/14 Torr; $[\alpha]_D^{20} = -24.1$ ($c=0.947$ in CHCl₃)

[1] G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz, G. Dürner, Angew. Chem. 92, 1060 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, Nr. 12 (1980).

[2] Übersichten: R. G. Carlson, Annu. Rep. Med. Chem. 9, 270 (1974); W. Oppolzer, Angew. Chem. 89, 10 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 10 (1977); W. Oppolzer, Synthesis 1978, 793; R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, Chem. Soc. Rev. 9, 41 (1980); G. Brieger, J. N. Bennett, Chem. Rev. 80, 63 (1980).

[3] S. Danishefsky, G. Rovnyak, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 821; $[\alpha]_D = +55.2$ für (8b) in CCl₄; N. A. Abraham, Tetrahedron Lett. 1974, 1393; $[\alpha]_D = -54.7$ für ent-(8b) in CCl₄; F. Adam, unveröffentlicht; $[\alpha]_D^{25} = +55.0$ für (8b) in CCl₄.

[4] Unter der Annahme, daß bei der Ringerweiterung die Konfiguration an C-2 invertiert und aufgrund der Überführbarkeit in (+)-(1a) wird (+)-(8b) R-Chiralität zugeordnet.

[5] Da das Chiralitätszentrum C-4 bei der Umwandlung von (−)-(10) in (2E,3S)-(6) unbeheiligt bleibt und aufgrund der Überführbarkeit von (−)-(10) in (+)-(1a) wird C-1 S-Chiralität zugeordnet.

[6] Tatsächlich wurde zunächst zur Dicarbonsäure (R)-(8a) hydrolysiert und anschließend mit Diazomethan zu (R)-(8b) verestert.

[7] G. Quinkert, K. R. Schmieder, G. Dürner, K. Hache, A. Stegk, D. H. R. Barton, Chem. Ber. 110, 3582 (1977), siehe dort Abschnitt 5.2.1.3.

[8] Als chiraler Phasentransferkatalysator wurde (−)-N,N-Dimethylephedrinumbromid verwendet; siehe H. B. Kagan, J. C. Fiaud, Top. Stereochem. 10, 236 (1979); E. V. Dehmow, Angew. Chem. 89, 521 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 493 (1977), siehe dort Abschnitt 4.8.

[9] (2) ist ferner durch Dehydrierung von (1b) nach C. G. Pitt, D. H. Rector, C. E. Cook, M. C. Wani, J. Med. Chem. 22, 966 (1979), gewonnen worden. Das Rohprodukt enthält neben 97% (2) das konstitutionsisomere 3-Methoxy-1,3,5(10),8-östratetraen-17-on, das durch préparative HPLC abgetrennt wurde.

Total Reversibility of the Addition and Umylidation of Trialkyl(alkylidene)phosphoranes to Metallcoordinated Carbon Monoxide^[**]

Von Herbert Blau und Wolfgang Malisch^[†]

Professor Alfred Roedig zum 70. Geburtstag gewidmet

Nucleophile Phosphorylide addieren sich an den Carbonylkohlenstoff von Carbonylmethallverbindungen, die keine

[†] Prof. Dr. W. Malisch, Dipl.-Chem. H. Blau
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

[**] Auszugswise vorgetragen auf der Chemiedozententagung 1979 (Darmstadt), Referateband B 47, und der IX. International Conference on Organometallic Chemistry 1979 (Dijon), Abstracts of Papers P 32 T. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.