

# ANGEWANDTE CHEMIE

95. Jahrgang 1983  
Heft 9  
Seite 651-762

## Stereoselektive Synthese enantiomerenreiner Naturstoffe – Beispiel Östron\*\*

Von Gerhard Quinkert\* und Herbert Stark

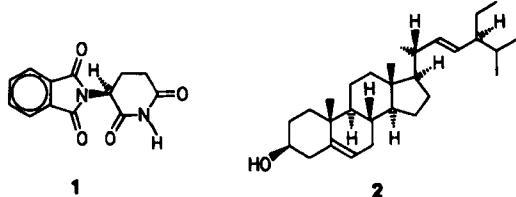
*Sir Derek Barton zum 65. Geburtstag gewidmet*

Naturstoffe werden seit Jahrtausenden in Tieren, Pflanzen oder Mikroorganismen synthetisiert. Sie treten in der Regel enantiomerenrein auf. Ihre Chiralität kommt ihrer Verwendung als Nahrungsmittel oder als biologischer Wirkstoff zugute. Wo Naturstoffe nach Menge oder Qualität nicht ausreichen, beginnt man neuerdings, sie unverändert oder abgewandelt durch biologische Synthese zugänglich zu machen; auch dabei entstehen sie enantiomerenrein. Die chemische Synthese ist in den letzten zwanzig Jahren zu einer Haupttätigkeit für Organiker geworden. Ihre Zielverbindungen sind in erster Linie enantiomerenreine Naturstoffe oder deren Varianten mit biologischer Wirkung.

### 1. Aktuelle Probleme der chemischen Naturstoffsynthese

#### 1.1. Die grundsätzlich verschiedenen Wege zu enantiomerenreinen Verbindungen

An der Schwelle zur synthetischen Biologie<sup>[3]</sup> ist eine der Hauptaufgaben der synthetischen Chemie, Wege zu enantiomerenreinen Verbindungen mit biologisch wichtigen Eigenschaften zu erschließen, die den Anforderungen industrieller Anwendbarkeit gerecht werden. Wie der „Fall Contergan“<sup>[5]</sup> zeigt, sind enantiomerenreine Wirkstoffe keine Forderung esoterischer Glasperlenspieler. Nach neueren Untersuchungen ist bei intraperitonealer Applikation an Mäusen und Ratten nur das (*S*)-(-)-Thalidomid 1 (Schema 1) teratogen; (*R*)-(+) -Thalidomid *ent*-1 soll selbst bei höchster Dosierung unter den Versuchstieren keine Mißbildung auslösen<sup>[6]</sup>.



Schema 1. (*S*)-(-)-Thalidomid 1 und Stigmasterin (3 $\beta$ ,22 $E$ )-5,22-Stigmastadien-3-ol 2.

Nun sind enantiomerenreine Verbindungen durch chemische Synthese auf drei Wegen zugänglich. Wenn immer möglich, wird der Chemiker auf optisch aktive Naturstoffe als Startverbindungen zurückgreifen<sup>[7]</sup>. Bei kluger Syntheseführung kann dann die im Verlauf der Evolution zugunsten eines Enantiomers getroffene Entscheidung für die noch ausstehende Selektionsarbeit genutzt werden; so, daß bei der Einführung weiterer Chiralitätszentren es immer nur zu einer Wahl zwischen zwei Diastereomeren und nie mehr zu einer Entscheidung zwischen zwei Enantiomeren kommt.

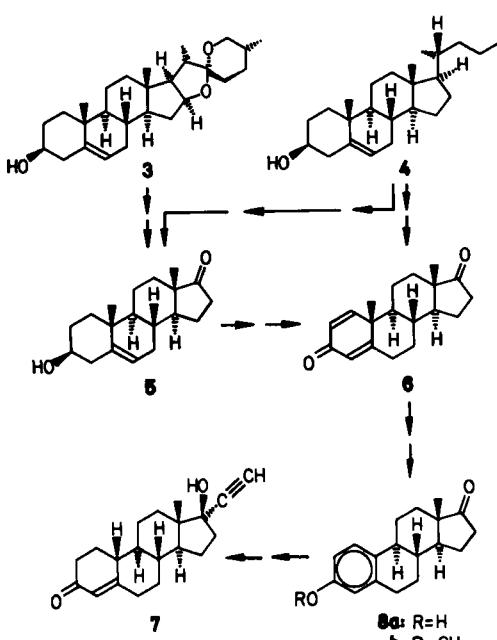
Es bleibt weitgehend der Phantasie des Synthetikers überlassen, welches natürlich vorkommende Ausgangsmaterial im Einzelfall in Betracht kommt. Ehemals suchte man Start- und Zielverbindungen einer Naturstoffsynthese

[\*] Prof. Dr. G. Quinkert, Dr. H. Stark [\*]  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

[+] Neue Adresse: Pflanzenschutz, Hoechst AG,  
D-6230 Frankfurt am Main 80

[\*\*] 11. Essay über lichtinduzierte Reaktionen und 4. Essay zur chemischen  
Synthese. – 10. Essay: [1]; 3. Essay: [2].

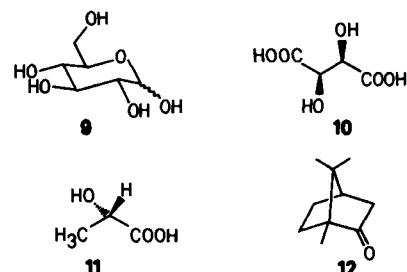
für gewöhnlich in derselben Verbindungsklasse. So fungierte z. B. die Diosgenin **3** enthaltende Barbasco-Wurzel<sup>[9]</sup> eine Zeitlang als Rohstoff für die partialsynthetische Darstellung von Steroiden mit einfacher oder gar fehlender Seitenkette an C-17, wie beim natürlichen Hormon Östron **8a** oder beim synthetischen Kontrazeptivum Norethindron **7** (Schema 2). Inzwischen sind Sitosterin **4** oder Stigmasterin **2** an die Stelle von **3** getreten. Dieser Wechsel wurde durch wirtschaftspolitische Maßnahmen provoziert<sup>[11]</sup> und durch technologischen Fortschritt<sup>[12]</sup> ermöglicht.



**Schema 2.** Zur Partialsynthese von pharmakologisch interessanten 19-Norsteroiden wie Norethindron 7 oder Östron 8a von Diosgenin 3 oder Sitosterin = (3 $\beta$ )-5-Stigmasten-3-ol 4 ausgehend.

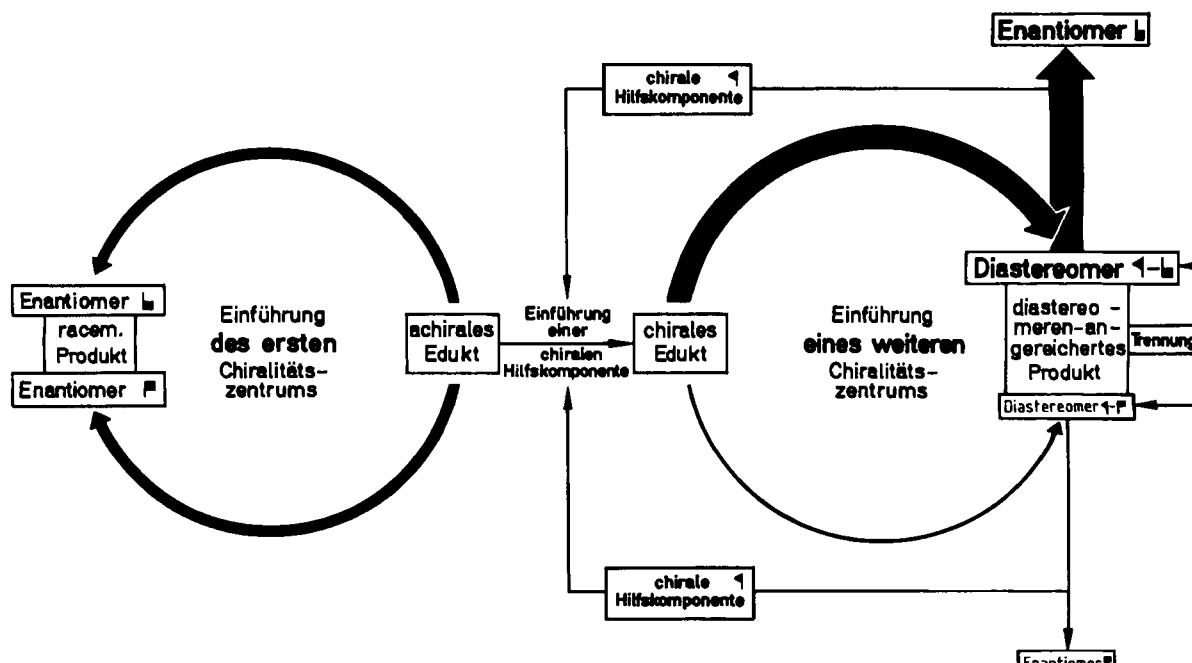
Die Entwicklung geht zu solchen Naturstoffen als Startverbindungen für Synthesen, die aus Kulturpflanzen oder

durch Mikroorganismen erhältlich sind; (+)-Glucose 9<sup>[14]</sup>, (+)-Weinsäure 10<sup>[16]</sup>, (+)-Milchsäure 11<sup>[18]</sup> und (+)-Campher 12<sup>[20]</sup> sind Beispiele (Schema 3). Ihre strukturelle Verwandtschaft mit den Zielverbindungen offenbart sich häufig erst dem zweiten Blick. Es genügt nicht, daß sie wohlfeil zu haben sind. Sie müssen sich überdies in eine Synthesekonzeption einfügen lassen, welche die eingebrachte Chiralität bewahrt und den geforderten Chirali-tätssinn garantiert. Doch nur in den seltensten Fällen eignen sich Naturstoffe unmittelbar als Startverbindungen für Synthesen: Meist sind Umwandlungen nötig, bei denen selbstverständlich die ohne Zutun des Chemikers während der Biosynthese zustande gekommene und in der jeweils vorliegenden absoluten Konfiguration gipfelnde Stereoselektionsleistung nicht zunichte gemacht werden darf.



**Schema 3.** (+)-Glucose **9**, (2R,3R)-(+)-Weinsäure **10**, (S)-(+)-Milchsäure **11** oder (1R)-(+)-Campher **12**: Wichtige optisch aktive Naturstoffe, die unmittelbar oder nach strukturellem Zuschnitt als chirale Startverbindungen bei Naturstofftotalsynthesen in Betracht kommen.

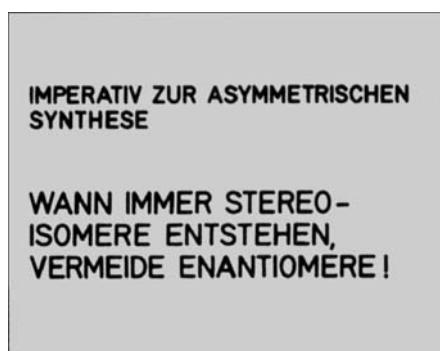
Das herkömmliche Verfahren des Chemikers, zu enantiomerenreinen Verbindungen zu kommen, ist von alters her die Racemattrennung<sup>[22]</sup>. Die Separierung von Enantiomeren am Ende einer vielstufigen Synthese ist nachgerade fatal, verliert man doch mehr als 50% des mühsam synthetisierten Produkts. Am Anfang einer Synthese kann eine Racemattrennung viel eher akzeptiert werden - auf jeden Fall dann, wenn das andere Enantiomer ebenfalls genutzt<sup>[23]</sup> oder in das bei der Synthese allein brauchbare



**Schema 4.** Zur Wirkungsweise einer chiralen Hilfskomponente, die ein achirales in ein chirales Edukt umwandelt: Statt eines racemischen Produkts resultiert ein diastereomeren-angereichertes Produkt, das nach Trennung in seine Diastereomere und nach Rückgewinnung der chiralen Hilfskomponente in die reinen Enantiomere umgewandelt werden kann. Die Flaggensymbole (siehe [17]) sind zweidimensional-chirale Figuren.

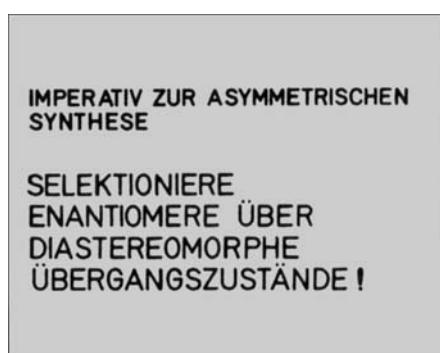
Enantiomer umgewandelt werden kann<sup>[26]</sup>. In der Vergangenheit war für viele Chemiker eine Synthese bereits dann erfolgreich, wenn das racemische Gemisch, in dem die gesuchte Verbindung eben nur zur Hälfte vorliegt, entstanden war. Dies mag mit dazu geführt haben, daß viel zu wenig beachtet wurde, daß Enantiomere von Wirkstoffen sich in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden können.

Der zukunftsweisende Weg zu enantiomerenreinen Verbindungen ist die kinetische Stereoselektion, die einen sogenannten asymmetrischen Syntheseschritt einschließt. Eine darauf abgestellte Planung gründet auf der Einsicht, daß bei jedem Reaktionsschritt, bei dem ein Chiralitätszentrum gebildet wird, zwei Stereoisomere entstehen (Schema 4). Da bei der Einführung des ersten Chiralitätszentrums zwei querschnittsgleiche Reaktionsstränge vom achiralen Edukt zu zwei enantiomeren Produkt-Komponenten führen, während bei der Einführung jedes weiteren Chiralitätszentrums zwei querschnittsverschiedene Reaktionsstränge das jetzt chirale Edukt mit zwei diastereomeren Produkt-Komponenten verbinden, muß unter allen Umständen die Bildung des ersten Chiralitätszentrums vermieden werden. Diese Forderung drückt der *Imperativ zur asymmetrischen Synthese* in seiner klassischen Fassung aus (Schema 5).



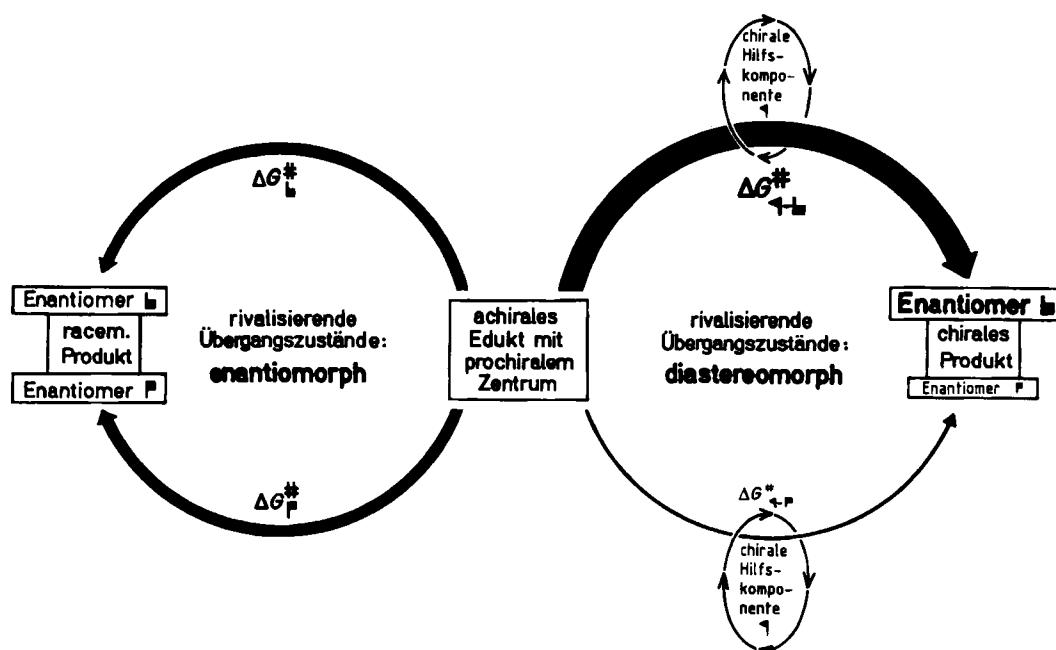
Schema 5. Der „Imperativ zur asymmetrischen Synthese“, der in seiner klassischen Fassung auf *Emil Fischer* [27] zurückgeht.

Die Aufgabe ist dadurch zu meistern, daß eine chirale Hilfskomponente in das achirale Edukt eingebaut wird (siehe Schema 4): Wenn anschließend ein Chiralitätszentrum entsteht, kann es nicht mehr das erste sein. Das resultierende Diastereomerengemisch läßt sich im allgemeinen leicht trennen. Nach Rückgewinnung der chiralen Hilfskomponente, die ihre Selektionsarbeit erneut leisten kann, liegen die reinen Produkt-Enantiomere vor: „So pflanzt sich die optische Aktivität von Molekül zu Molekül fort, wie das Leben von Zelle zu Zelle weitergegeben wird“. Mit diesen Worten kommentierte *Emil Fischer*<sup>[27]</sup> 1894 das von ihm formulierte Prinzip der asymmetrischen Synthese. In der Zwischenzeit ist das Verständnis vom Ablauf chemischer Reaktionen gewachsen. Eine Stereoselektion wird als Favorisierung eines von zwei miteinander konkurrierenden Übergangszuständen aufgefaßt. Der *Imperativ zur asymmetrischen Synthese* erfordert eine aktualisierte Fassung (Schema 6).



Schema 6. Der „Imperativ zur asymmetrischen Synthese“ in seiner aktualisierten Fassung.

Wenn sich die chirale Hilfskomponente nur kurz an den rivalisierenden Übergangszuständen beteiligt (siehe Schema 7) und dazu womöglich nur in katalytischer Menge benötigt wird, ist die ideale Variante der asymmetrischen Synthese erreicht: Aus einem achiralen Edukt mit

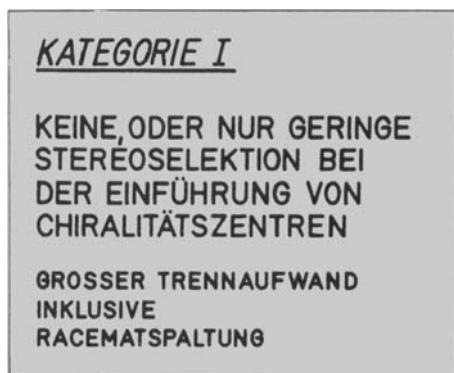


Schema 7. Zur Wirkungsweise einer chiralen (möglichst katalytisch wirksamen) Hilfskomponente, die konkurrierende enantiomorphe Übergangszustände diastereomorph macht: Statt eines racemischen Produkts resultiert ein enantiomeren-angereichertes Produkt. Die Flaggensymbole (siehe [17]) sind zweidimensional-chirale Figuren.

einem prochiralen Zentrum entsteht über zwei rivalisierende diastereomorphe Übergangszustände ein chirales Produkt, in dem eine der beiden enantiomeren Produkt-Komponenten überwiegt. Der Grad der Selektion wird von der Differenz der freien Energien  $\Delta G_{\text{f},\text{L}}^{\ddagger} - \Delta G_{\text{f},\text{R}}^{\ddagger}$  bestimmt (siehe Schema 7); um z. B. bei 25 °C einen Enantiomerenüberschuß von 92% (d. h. L : R = 96 : 4) zu erreichen, braucht diese Differenz nur 1.5 kcal/mol zu betragen.

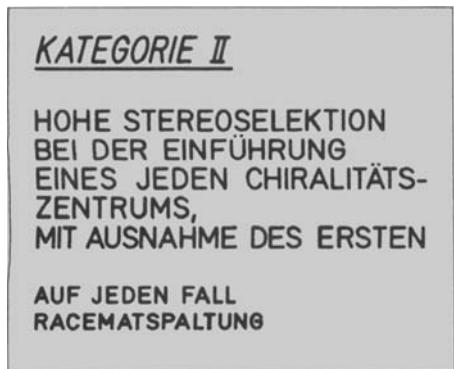
## 1.2. Kategorisierung von Naturstofftotalsynthesen

Selektivität ist die Parole der synthetisierenden Chemiker unserer Tage. Den Fortschritt der Synthesechemie kann man an der Treffsicherheit ablesen, mit der von vielen möglichen Isomeren und besonders von vielen möglichen Stereoisomeren nur ein einziges, und zwar ein ganz bestimmtes chemisches Individuum synthetisiert werden kann. Betrachtet man die in den letzten 50 Jahren durchgeführten Naturstofftotalsynthesen, so erkennt man, daß anhand des Kriteriums *Stereoselektion* eine sinnvolle Kategorisierung von Naturstoffsynthesen gelingt.



Schema 8. Naturstofftotalsynthesen, wie sie vor 1950 gang und gäbe waren: mit niedriger Selektivität zur Zielverbindung mit der richtigen absoluten Konfiguration.

Zur *Kategorie I* (Schema 8) gehören Synthesen, für die keine oder nur geringe Stereoselektivität bei der Einführung der benötigten Chiralitätszentren charakteristisch ist. Sie sind mit großem Trennaufwand inklusive Racematspaltung verbunden und daher praktisch kaum verwertbar. Die in der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts bekannt gewordenen Naturstoffsynthesen sind wohl ausnahmslos dieser Kategorie zuzurechnen.



Schema 9. Naturstofftotalsynthesen im dritten Viertel dieses Jahrhunderts: mit hoher Selektivität zur Zielverbindung mit der richtigen relativen Konfiguration.

Dann trat man mit Synthesen auf den Plan, die durch hohe Stereoselektivität bei der Einführung eines jeden Chiralitätszentrums, mit Ausnahme des allerersten, ausgezeichnet waren. Der Trennaufwand konnte in vielen Fällen so weit reduziert werden, daß man eine Nutzung zu erwägen begann. Synthesen der *Kategorie II* (Schema 9) sind mit dem Handicap belastet, daß die anvisierte Verbindung nur mit der korrekten relativen Konfiguration erreicht werden kann und eine Enantiomerentrennung die Synthese abschließen muß.



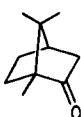
Schema 10. Naturstofftotalsynthesen, wie sie heute sein sollten: mit hoher Selektivität zur Zielverbindung mit der richtigen absoluten Konfiguration.

Zur *Kategorie III* (Schema 10) zählen Totalsynthesen, die vor 1970 bestenfalls auf dem Papier standen: Synthesen enantiomerenreiner Verbindungen, die ohne abschließende Racemattrennung auskommen. Hierher gehören alle Totalsynthesen, die von einer optisch aktiven Verbindung ausgehen oder bei denen möglichst früh im Syntheseverlauf eine optisch aktive Verbindung beteiligt ist. Besondere Aufmerksamkeit verdienen Synthesen, bei denen die chiralen Bausteine durch asymmetrie-induzierende Umsetzungen zustande kommen.

## 1.3. Zur eindeutigen Verwendung von Konfigurationsformeln bei der Kennzeichnung von Enantiomeren und Enantiomerengemischen

Reaktionsschritte, bei denen Asymmetrie induziert wird, führen direkt (siehe Schema 7) oder über Diastereomere (siehe Schema 4) zu Gemischen, in denen zwei Enantiomere in jedem beliebigen Verhältnis auftreten können. Um die Faktoren der Stereoselektion von Fall zu Fall herauszuarbeiten, ist eine einfache und eindeutige Sprachregelung vonnöten. Der undifferenzierte Gebrauch ein und derselben Konfigurationsformel für verschiedene Konfigurationsaussagen erschwert die Verständigung der Chemiker untereinander und erweist sich als eine beträchtliche Barriere, wenn es darum geht, interessierten Naturwissenschaftlern stereochemische Probleme nahezubringen. So findet man Syntheseschilderungen, bei denen eine Konfigurationsformel nicht nur zur Kennzeichnung desjenigen Enantiomers benutzt wird, dessen absolute Konfiguration die Formel wiedergibt, sondern auch zur Beschreibung des anderen Enantiomers und/oder von Gemischen beider Enantiomere. Wir nehmen daher in den weiteren Ausführungen die Aussagen einer Konfigurationsformel auch in bezug auf die absolute Konfiguration ernst und lassen die jeweilige mit arabischen Ziffern geschriebene Formelnum-

mer ebenfalls nur für das durch die Konfigurationsformel ausgedrückte Enantiomer gelten.



12



13

$13 \equiv ent\text{-}12$

$12/ent\text{-}12 = 1:1 \equiv rac\text{-}12$

Schema 11. Zur konsequenten Verwendung von Konfigurationsformeln: 12 bezeichnet nur das rechtsdrehende Campher-Enantiomer. Ist das andere Campher-Enantiomer gemeint, so wird die zu 13 gehörige Formel nicht gezeichnet, und es wird *ent*-12 statt 13 geschrieben. Gemische aus beiden Enantiomeren lassen sich ebenfalls leicht und eindeutig beschreiben, wobei man im Fall des Racemats den Ausdruck *rac*-12 verwendet.

Steht bei einer Syntheseschildierung statt einer chiralen Verbindung, deren Konfigurationsformel abgebildet ist, das Enantiomer zur Diskussion, verzichten wir auf dessen Formelbild (siehe Schema 11); stattdessen versehen wir die mit der abgebildeten Konfigurationsformel synonyme Formelnummer mit dem Präfix *ent*. Gemische, in denen das eine der beiden Enantiomere überwiegt, lassen sich durch Verwendung der Formelnummer ohne Vorsilbe und derselben Formelnummer mit der Vorsilbe *ent* beschreiben. So ist es leicht möglich, diejenigen Fälle zu unterscheiden, bei denen das Verhältnis der beiden Enantiomere unbekannt ist ( $\neq 1$ ), bei denen man lediglich weiß, welches der beiden Enantiomere überwiegt ( $> 1$  oder  $< 1$ ) oder bei denen das Verhältnis exakt bestimmt werden konnte  $[(100 - n) : n]$ . Für den häufig auftretenden Sonderfall, daß die beiden Enantiomere in genau gleichem Anteil vorliegen, setzt man der Formelnummer, die für eines der beiden Enantiomere steht, das Präfix *rac* voran (siehe Schema 11) und betont damit die Sonderstellung, die racemische Gemische unter den Enantiomerengemischen einnehmen.

Tritt in einem die Synthese eines Naturstoffs beschreibenden Fließschema neben dem in seiner absoluten Konfiguration korrekt bezeichneten Enantiomer auch das entsprechende racemische Gemisch auf, so charakterisiert man letzteres nicht durch ein Formelbild. Stattdessen wird eine mit dem Präfix *rac* versehene Formelnummer benutzt, welche außerhalb des Fließschemas zuvor einem Formelbild zugeordnet worden war (siehe z. B. Schema 28). Bevor man den obigen Notationsvorschlag verwundert abtut, sollte man sich erinnern: Es ist noch keine 25 Jahre her, daß Fieser Formelnummern aus fettgedruckten arabischen an Stelle der bis dahin üblichen römischen Ziffern als bequeme „Stellvertreter“ für chemische Verbindungen in Veröffentlichungen der Zeitschrift *J. Am. Chem. Soc.* vorschlug<sup>[28]</sup>. Was weitsichtige Herausgeber damals probeweise zuließen, möchten Autoren und Leser heute auf gar keinen Fall mehr missen.

Die Entwicklung der Stereochemie-Nomenklatur zeigt, wie Chemiker Schritt für Schritt in komplexere Schichten stereochemischer Fragen vorgedrungen sind. Am Anfang der Organischen Chemie ging es um *sterische Faktoren*, die den Grundzustand bestimmen. Dann folgte die Phase, in welcher *stereoelektronische Faktoren* postuliert wurden, die den Übergangszustand beeinflussen. Heute werden *Stereoselektionsfaktoren*, die sterischen, elektronischen oder stereoelektronischen Ursprungs sind, bei den Überlegungen zur chemischen Naturstoffsynthese großgeschrieben.

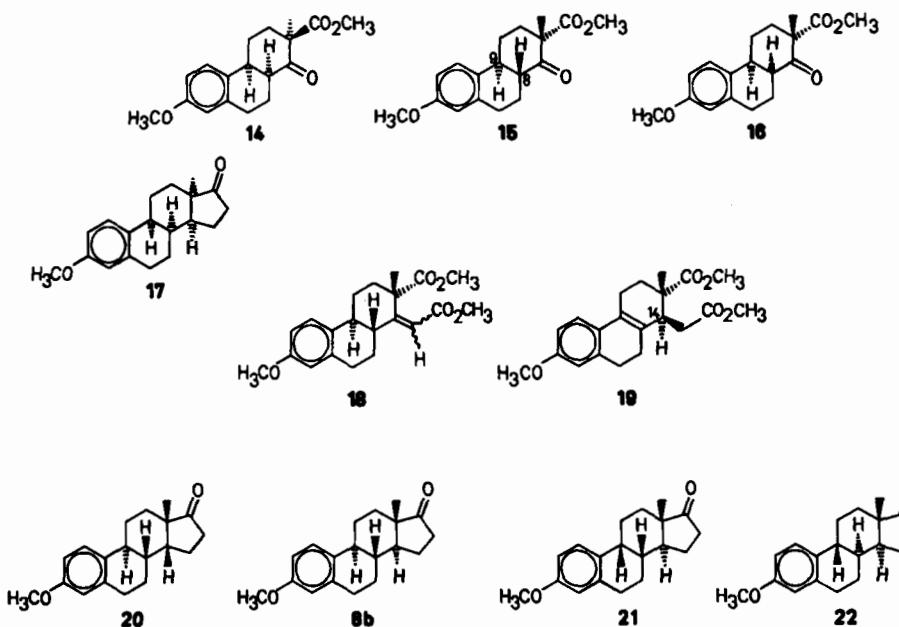
## 2. Entwicklung von Naturstoffsynthesen am Beispiel Östron

Die Entwicklung der chemischen Naturstoffsynthese wird am besten anhand ausgewählter Zielverbindungen verdeutlicht. Wir bedienen uns hier der Östronsynthese: der Östronsynthese im allgemeinen und der *photochemischen* Östronsynthese (siehe Abschnitt 3) im besonderen. Zahlreiche Variationen über das Thema „Östronsynthese“ sind in den letzten vierzig Jahren in Hochschul- und Industrielaboratorien erdacht und verwirklicht worden. Eine sinnvolle Gliederung derartiger Synthesen folgt nicht dem historischen Ablauf; sie macht sich vielmehr die in Abschnitt 1.2 erwähnte Kategorisierung von Naturstofftotalsynthesen anhand des Kriteriums *Stereoselektion* zunutze.

### 2.1. Östronsynthesen der Kategorie I

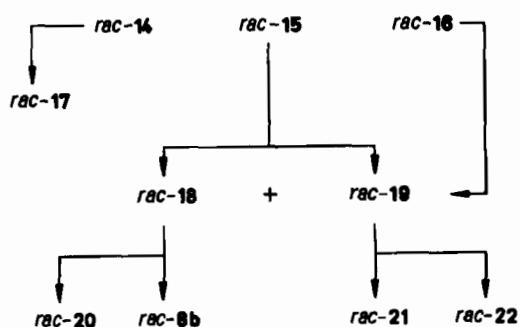
Die erste Totalsynthese des Östrons ist 1948 von *Anner und Miescher*<sup>[30]</sup> publiziert worden; sie folgt dem Aufbau-Prinzip A→AB→ABC→ABCD. *rac*-15 (siehe Schema 12) spielt hier eine Schlüsselrolle. Dieses Racemat ist eines von vier möglichen und von drei tatsächlich isolierten Racematen (*rac*-14, *rac*-15 und *rac*-16). Es wurde in einer Reaktionsfolge erhalten, die auf Vorarbeiten von *Robinson et al.*<sup>[31]</sup> und *Bachmann et al.*<sup>[32]</sup> zurückgeht. Im Gemisch der stereoisomeren Racemate ist *rac*-15 die Hauptkomponente und durch fraktionierende Kristallisation leicht abzutrennen. Der weitere Weg zum Östron macht deutlich, welche Selektionsprobleme bei Synthesen der Kategorie I auftreten. Nicht genug, daß die Selektivität bei der Einführung des vierten Asymmetriezentrums sehr niedrig war, die bereits vorhandene stereochemische Information ging unter den Bedingungen der Reaktion sogar teilweise wieder verloren.

Aufgrund der baselablen Konfiguration an C-8 erhielt man nach Reformatsky-Reaktion und anschließender Wasserabspaltung ein Gemisch der beiden ungesättigten Ester *rac*-18 und *rac*-19. Die Bildung von *rac*-19 weist auf einen über die Epimerisierung an C-8 hinausgehenden komplexen Reaktionsverlauf hin, der auch die stereostrukturelle Information an C-9 in Frage stellt. Damit wird ein Großteil der in *rac*-15 erreichten Selektion wieder zunichte gemacht: Das primäre Eliminierungsprodukt mit endocyclischer CC-Doppelbindung zwischen C-8 und C-14 wird offenbar zum thermodynamisch stabileren Styrolderivat *rac*-19 isomerisiert. Bei der Hydrierung von *rac*-18 entstanden erwartungsgemäß zwei an C-14 epimere Ester, die sich durch fraktionierende Kristallisation trennen ließen. Aus *rac*-19 erhielt man unter den gleichen Bedingungen ebenfalls zwei gesättigte Ester, wobei die Bildung des einen nur durch eine erneute Doppelbindungsverschiebung erklärt werden kann. Durch Hydrierung der ungesättigten Ester *rac*-18 und *rac*-19 wird die relative Konfiguration endgültig festgelegt. Aus den vier Hydrierungsprodukten erhielt man durch Homologisierung der Essigsäureseiten-



Schema 12. Zur Totalsynthese von Östron nach *Anner* und *Miescher* [30] (siehe Schema 13).

kette nach der Methode von *Arndt* und *Eistert*, Cyclisierung der resultierenden Dicarbonsäuren in Gegenwart von  $\text{Pb}(\text{CO}_3)_2$  und Decarboxylierung der Cyclisierungsprodukte vier Racemate mit der Konstitution des Östronmethylethers: *rac-8b*, *rac-20*, *rac-21* und *rac-22*. Durch Enantiomerentrennung über die entsprechenden Menthoxycetate wurde aus *rac-8a* das Enantiomer rein erhalten, das in Schmelzpunkt und optischer Drehung mit dem natürlichen **8a** übereinstimmt. Damit war die absolute Konfiguration dieses Syntheseprodukts festgelegt. Die relativen Konfigurationen der drei übrigen Racemate mit der Konstitution des Östrons sind erst 1958 von *W. S. Johnson* et al.<sup>[33]</sup> geklärt worden, nachdem alle acht möglichen Racemate synthetisiert worden waren.

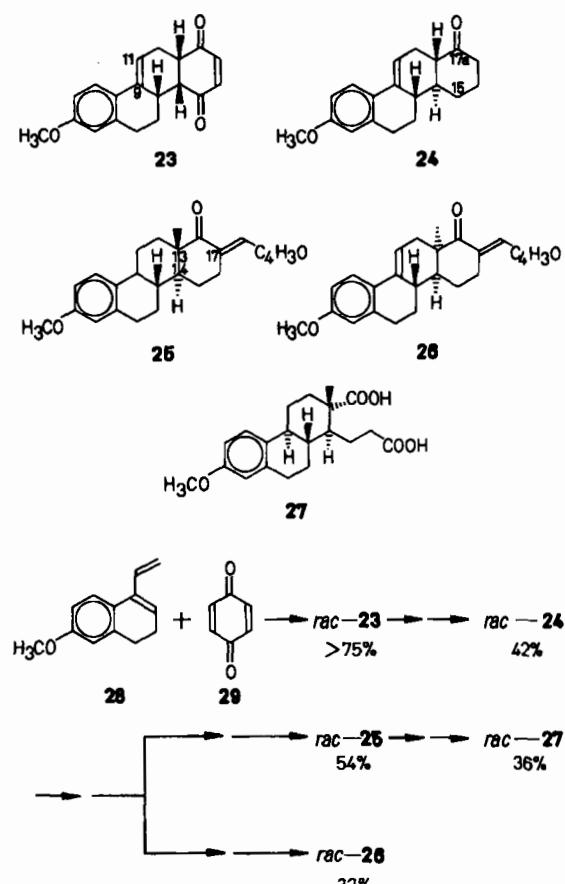


**Schema 13.** Fließschema zur Totalsynthese von Östron nach *Anner* und *Miescher* [30] (siehe Schema 12).

## 2.2. Östronsynthesen der Kategorie II

Die Östronsynthese von Johnson et al.<sup>[34]</sup> gehört zur Synthesekategorie II (siehe Schema 9). Sie folgt dem Aufbau-Prinzip  $AB + D \rightarrow ABCD$  und führt, um die erforderliche *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D zu erreichen, zunächst zu einem D-Homoöstron-Derivat. Als Schlüsselschritt fungiert hier eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion (siehe Schema 14).

Der achirale AB-Baustein **28** reagiert mit *p*-Benzochinon **29** zum tetracyclischen Addukt **rac-23**. Von den drei möglichen Racematen wird nur das mit der relativen *syn/cis*-Konfiguration gebildet. Da mit **29** ein konstitutionell symmetrisches Dienophil gewählt wurde, treten keine Regioisomere auf. Nach Hydrierung der Doppelbindung im Ring D von **rac-23** und selektiver Reduktion der 17a-Ke-

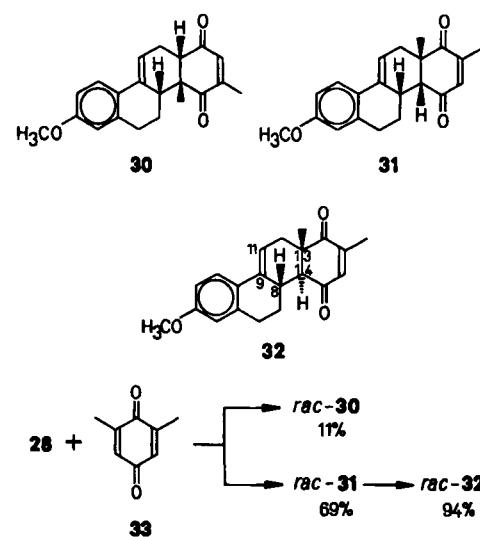


**Schema 14.** Zur Synthese von rac-Östron rac-8a nach Johnson, Walker et al. [34].

togruppe zum Alkohol entsteht unter den basischen Reaktionsbedingungen, die zur Desoxygenierung der 15-Ketogruppe nötig sind, die gewünschte *anti*-Anordnung der Wasserstoffatome an C-8 und C-14, so daß nach abschließender Oxidation der 17a-OH-Gruppe *rac*-24 erhalten wird.

Die selektive Einführung der angularen Methylgruppe an C-13 warf einige Probleme auf: Untersuchungen von Johnson und Allen an Modellsubstanzen<sup>[35]</sup> hatten gezeigt, daß mit einer überwiegenden *trans*-Alkylierung zu rechnen ist, falls zwischen C-9 und C-11 eine Doppelbindung vorliegt. Um regioisomeren Methylketonen aus dem Weg zu gehen, wurde die 17-Position im Ring D von *rac*-24 durch Umsetzung mit Furfural blockiert. Bei der Methylierung des resultierenden Furfurylidensketons mit Kalium-*tert*-butylalkoholat/Methyliodid erhält man tatsächlich überwiegend die 13β-Methyl-Verbindung *rac*-25. Die β/α-Selektivität ist jedoch mit 3:2 noch relativ gering. Reduktion der 9,11-Doppelbindung von *rac*-26 durch Natrium in flüssigem Ammoniak führt mit hoher Stereoselektivität zur thermodynamisch stabileren *trans*-Anordnung der Ringe B und C. Die übliche Reaktionssequenz zur Verengung des Ringes D komplettiert die Synthese von *rac*-8a.

Der Fortschritt beim selektiven Aufbau der Chiralitätszentren C-8, C-9 und C-14 gegenüber Synthesen der Kategorie I ist frappant, doch ließ die Selektivität bei der Einführung der angularen Methylgruppe noch zu wünschen übrig. Dieser Mangel ist durch eine Variante von Valenta et al.<sup>[36]</sup> behoben worden (siehe Schema 15). Diese Autoren verstanden es, das Synthesepotential der Diels-Alder-Reaktion noch besser zu nutzen als es Johnson et al. gelungen war. Sie verwendeten mit 33 ein Dienophil, das die spätere Methylgruppe an C-13 bereits mitbrachte. Unter der Voraussetzung, daß die Cycloaddition der *endo*-Regel folgt, würde sich die relative *syn/cis*-Konfiguration an den zukünftigen Zentren C-8, C-14 und C-13 zunächst einstellen, sich aber später zur relativen *anti/trans*-Konfiguration korrigieren lassen. Die Realisierung eines solchen Plans war in der Vergangenheit gescheitert: die Diels-Alder-Reaktion von 28 mit 33 hatte nämlich ausschließlich das „falsche“ Konstitutionsisomer *rac*-30 erbracht. Valenta et al.<sup>[36]</sup> fanden nun, daß diese Cycloaddition in Gegenwart einer Lewis-Säure regioselektiv verläuft.

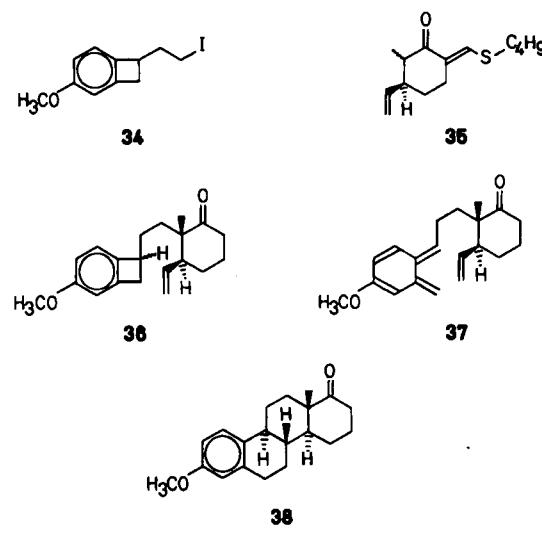


Schema 15. Zur Synthese von *rac*-Östron *rac*-8a nach Valenta et al. [36].

Mit 1,3 Äquivalenten  $\text{BF}_3$ -Ether bei  $-15^\circ\text{C}$  entsteht vorwiegend das „richtige“ Regiosomerkombination (*rac*-31 : *rac*-30 = 6:1). Basekatalysierte Epimerisierung an C-14 und katalytische Hydrierung der 9,11-Doppelbindung von *rac*-32 in Gegenwart von Palladium auf Calciumcarbonat legte die relative Konfiguration der verbliebenen Asymmetriezentren in der gewünschten Weise fest. Eine neue, ausgefeilte Prozedur zur Ringverengung führte schließlich zu *rac*-8a: Diese Totalsynthese erfüllt die Selektivitätsanforderungen der Kategorie II in hohem Maß. Unbefriedigend bleibt nur, daß zur Etablierung der *trans*-Verknüpfung zwischen den Ringen C und D der vielstufige Umweg über das D-Homosteroidgerüst gewählt werden muß.

Doch ist das Synthesepotential der Diels-Alder-Reaktion immer noch nicht ausgeschöpft: Die intramolekulare Variante ermöglicht den Aufbau des Kohlenstoffgerüstes in einfacher Weise bei optimaler Kontrolle der Stereochemie. Konstitutionsisomere entstehen bei der Komplettierung des Steroidgerüstes deshalb nicht, weil die kurze Klammer zwischen Dien und Dienophil formal mögliche Fehlorientierungen ausschließt.

Inzwischen sind mehrere Synthesen von 19-Norsteroiden publiziert worden, die dem besonders klaren Aufbau-Prinzip  $A + D \rightarrow AD \rightarrow ABCD$  folgen und kinetisch instabile *o*-Chinodimethane verwenden<sup>[37]</sup>. Sie bestechen vor allem durch die Leichtigkeit, mit welcher die relative *trans/anti/trans*-Konfiguration an den Zentren C-9, C-8, C-14 und C-13 erreicht werden kann.

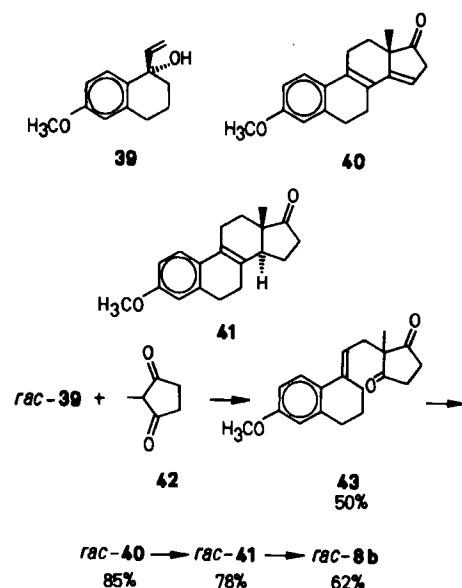


Schema 16. Zur Synthese von *rac*-D-Homo-östronmethylether *rac*-38 nach Kometani et al. [38].

Bei Kometani et al.<sup>[38]</sup> fungierte *rac*-36 als latentes *o*-Chinodimethan-Derivat; es ist durch Alkylierung des Enolats von *rac*-35 mit *rac*-34 zugänglich. Um den Ring-A mit dem Ring-D-Baustein regioselektiv zu verknüpfen, wurde eine sonst nicht weiter brauchbare Schutzgruppe vorüber-

gehend eingeführt. Leider gelang den japanischen Autoren die entsprechende Umsetzung mit dem fünfgliedrigen Homologen von *rac*-35 nicht. (Später wurde ein Ring-A-Baustein als achirales  $\alpha$ -Nitril-Anion mit einem fünfgliedrigen, sogar chiralen Ring-D-Baustein alkyliert; siehe Abschnitt 2.3.) Die wärmeinduzierte Isomerisierung von *rac*-36 via *rac*-37 zu *rac*-38 geschah mit hoher chemischer Ausbeute. Da *rac*-38 bereits früher in *rac*-8a übergeführt worden war, ist die Reaktionsfolge von Schema 16 eine formale Totalsynthese von *rac*-8a.

Die in den Laboratorien von Johnson, Valenta oder Kometani entwickelten Totalsynthesen haben großen didaktischen Wert, lehren sie doch, daß es sich bezahlt macht, die Schlüsselreaktion einer Synthese – hier die Diels-Alder-Reaktion – systematisch zu entwickeln. Bei Kometanis Synthese trifft man allerdings auf einen allzu verbreiteten Fall: die Leistungsfähigkeit der Schlüsselreaktion wird eindrucksvoll belegt, doch sind die übrigen Umsetzungen nicht mit der gleichen Sorgfalt ausgefeilt worden. Eine Totalsynthese, die nach Komposition und Ausführung als Lehrstück dienen kann, muß der Anforderung genügen, völlig durchgearbeitet zu sein.



Schema 17. Zur Synthese von *rac*-Östron *rac*-8a nach Torgov, Ananchenko et al. [39].

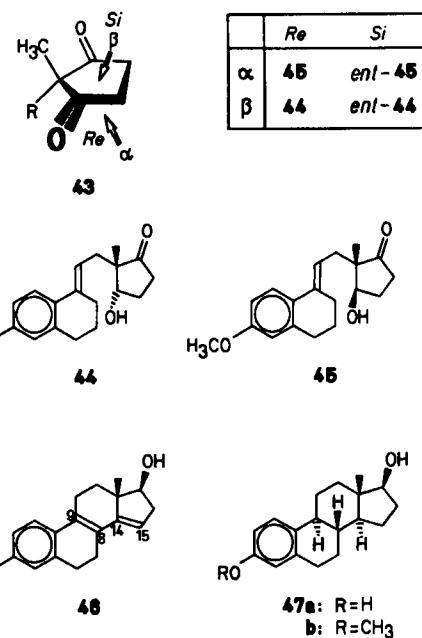
Ohne Umwege erreicht man das Syntheseziel mit der 1963 von Torgov et al.<sup>[39]</sup> entwickelten Strategie, die dem Aufbauprinzip AB+D→ABD→ABCD folgt (siehe Schema 17): Der aus 6-Methoxytetralon durch Umsetzung mit Vinylmagnesiumhalogenid erhaltene AB-Baustein *rac*-39 reagiert säurekatalysiert mit 2-Methyl-1,3-cyclopentandion 42 zum achiralen Diketon 43. Wie Kuo, Taub und Wendler<sup>[40]</sup> fanden, reicht bereits die Acidität von 42 aus, um die Kondensation zu bewerkstelligen. 43 cyclisiert in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure zu *rac*-40. Das tetracyclische Reaktionsprodukt enthält bereits das komplette Steroidgerüst, von den benötigten asymmetrischen C-Atomen aber nur ein einziges. Die drei weiteren Asymmetriezentren lassen sich leicht zur *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D bei *rac*-41 oder zur *trans/anti/trans*-Konfiguration des BCD-Ringsystems bei *rac*-8b einführen: durch katalytische Hydrierung von *rac*-40 an Palladium auf Calciumcarbonat von der weniger behinderten  $\alpha$ -Seite aus und durch Reduktion von *rac*-41 mit Kalium und Anilin in flüssigem Ammoniak über das thermodynamisch stabile Radikal anion.

umcarbonat von der weniger behinderten  $\alpha$ -Seite aus und durch Reduktion von *rac*-41 mit Kalium und Anilin in flüssigem Ammoniak über das thermodynamisch stabile Radikal anion.

Die Synthesekonzeption von Torgov et al. erscheint noch heute verblüffend einfach; sollte es gelingen, 40 statt *rac*-40 herzustellen, würde sie auch bei den Östronsynthesen der Kategorie III eine wichtige Rolle spielen.

### 2.3. Östronsynthesen der Kategorie III

Die erste Totalsynthese von enantiomerenreinem Östron ohne Racemattrennung greift wie erwartet auf Torgovs Konzeption (siehe Schema 17) zurück. Sie setzt bei dem achiralen, mit einem Prochiralitätszentrum ausgestatteten Diketon 43 an, das die Stammverbindung für die vier stereoisomeren Hydroxyketone 44, *ent*-44, 45 und *ent*-45 (siehe Schema 18) ist. Greift ein achirales Hydrierungsreagens eine der beiden enantiotopen Carbonylgruppen von 43 von den beiden diastereotopen Molekülseiten aus an, so ist, wenn auch mit unterschiedlichen Bildungswahrscheinlichkeiten, nebeneinander mit *rac*-44 und *rac*-45 zu rechnen. In Wirklichkeit reagierte das sperrige Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid selektiv von der weniger abgeschirmten  $\beta$ -Seite, auf welcher sich die Methylgruppe befindet; mit 85–90% Ausbeute entstand *rac*-44<sup>[40]</sup>.

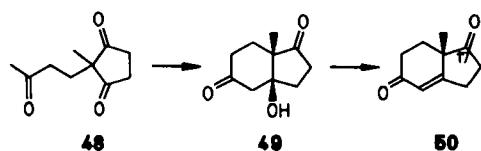


Schema 18. Zur mikrobiologischen Reduktion des Diketons 43 ( $R=2-(6\text{-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthyliden})\text{ethyl}$ ) und der Umwandlung in (+)-17 $\beta$ -Östradiol 47a [41].

Um ein Racemat zu vermeiden, müßte ein chirales Hydrierungsreagens eingesetzt werden, das weiter selektivierend nur mit einer der beiden Carbonylgruppen reagierte: Reduktasen, frei oder in Mikroorganismen, kämen in Betracht. Da die Konformation des enzymgebundenen Substrats nicht nur von Fall zu Fall verschieden sein kann, sondern darüber hinaus in keinem einzigen Fall bekannt ist, bliebe man auf ein Probieren angewiesen. Es stellte sich heraus, daß von 160 Mikroorganismen – Bakterien, Hefen oder Pilzen – die man in Vorversuchen getestet hatte<sup>[41]</sup>, die meisten zu einer partiellen Hydrierung von 43 fä-

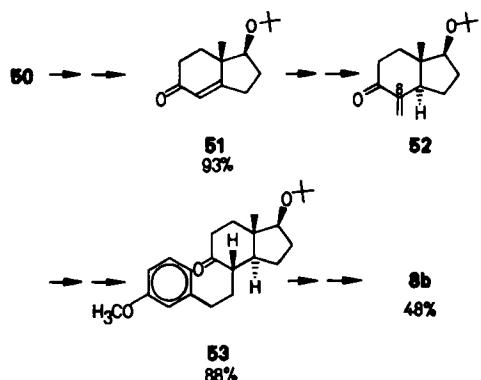
hig waren. 37 dieser Mikroorganismen kamen in die engeren Auswahl: Eine Gruppe produzierte hauptsächlich **44**, eine andere Gruppe lieferte vornehmlich *ent*-**45**, eine dritte Gruppe schließlich ergab ein Gemisch dieser beiden Diastereomere. Mit *Saccharomyces uvarum* (CBS 1508) ließ sich *ent*-**45** im Technikumsmaßstab mit einer Ausbeute von 74% gewinnen<sup>[41]</sup>. Durch anschließende Cyclisierung (mit HCl in Methanol) entstand **46** (siehe Schema 18), das durch katalytische Hydrierung (Pd/CaCO<sub>3</sub>) der C-14,C-15-Doppelbindung und Reduktion (K-Anilin in flüssigem NH<sub>3</sub>) der C-8,C-9-Doppelbindung in 3-Methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17 $\beta$ -ol **47b** (Gesamtausbeute, bezogen auf *ent*-**45**: 37%) umgewandelt werden konnte<sup>[42,43]</sup>. **47b** lässt sich leicht in **47a** oder in **8a** überführen.

Die bemerkenswerte Totalsynthese von 19-Norsteroiden mit mikrobiologischem Schlüsselschritt sollte bald nach ihrer Realisierung durch ausschließliche Verwendung strukturell bekannter und wohlfeiler Reagentien noch übertriften werden. In zwei Industrielaboratorien, die ein gemeinsames Forschungsprogramm aufgestellt hatten, wurde unabhängig voneinander ein einfacher Weg zum optisch aktiven Synthesebaustein **50** (siehe Schema 19) gefunden<sup>[44]</sup>: Das achirale, mit einem Prochiralitätszentrum ausgestattete Triketon **48** cyclisiert in Gegenwart von (S)-(-)-Prolin (3 Mol-%) zum Aldol unter extremer Bevorzugung von **49** vor *ent*-**49**. Die nachfolgende Dehydratisierung ergibt mit über 90% chemischer und optischer Ausbeute **50**.



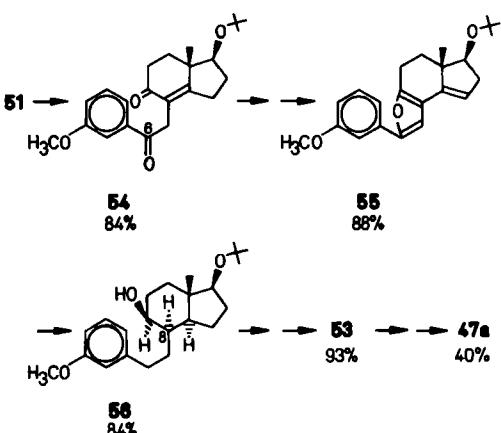
Schema 19. Herstellung des optisch aktiven CD-Bausteins **50** durch (S)-(-)-Prolin-katalysierte, asymmetrische Cyclisierung des Triketons **48** [44].

Trotz tiefschürfender mechanistischer Überlegungen und geschickter Abwandlung experimenteller Parameter gelang es den engagierten Akteuren<sup>[44–46]</sup> bisher nicht, die Struktur der rivalisierenden diastereomeren Übergangszustände (vgl. Schema 7) zu entschlüsseln. Der sensatio nelle Befund<sup>[45]</sup>, daß **48** in Gegenwart von (S)-(-)-Prolin bevorzugt zu **49**, in Gegenwart von (S)-(+)-Homoprolin (Seitenkette um eine CH<sub>2</sub>-Gruppe verlängert) jedoch bevorzugt zu *ent*-**49** cyclisiert, ist inzwischen für jeden Versuch, die asymmetrie-induzierende Aldol-Addition zu interpretieren, zum Prüfstein geworden.



Schema 20. Zur Synthese von (+)-Östronmethylether **8b** durch Chemiker der Firma Hoffmann-La Roche [47]. Für die Umwandlung **51**→**52** wurde von den Autoren keine Ausbeute angegeben.

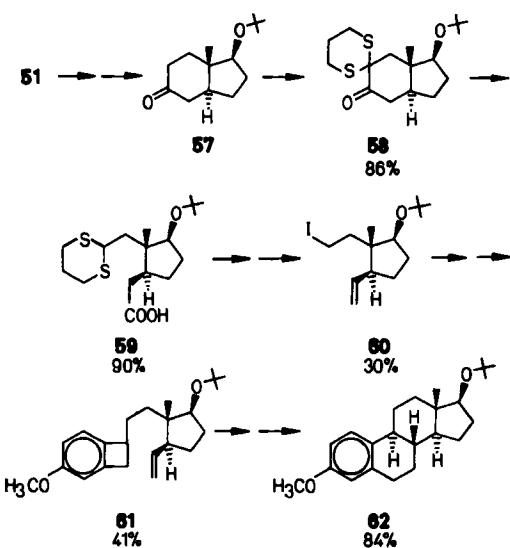
Die Totalsynthesen von 19-Norsteroiden, die von **50** ausgehen, folgen dem Aufbaumuster A+CD→ACD→ABCD. Die Östronsynthese der Firma Hoffmann-La Roche (Basel und Nutley, NJ, USA)<sup>[47]</sup> (siehe Schema 20) führt über das  $\alpha$ -Methylenketon **52**. Zunächst reduzierte man die 17-Ketogruppe von **50**, wandelte den entstandenen Alkohol in den *tert*-Butylether um und führte mit Methylmagnesiumcarbonat an C-8 eine Carboxygruppe ein. Bei der Hydrierung der durch Wasserstoffbrückenbindung „großflächig“ gewordenen  $\beta$ -Ketosäure greift der Katalysator stereoselektiv von der räumlich weniger abgeschirmten  $\alpha$ -Seite an; im Dihydroprodukt sind die beiden Ringe *trans*-verknüpft. Durch decarboxylierende Mannich-Kondensation wurde schließlich **52** erhalten. Von hier aus gelangte man durch 1,4-Addition von *m*-Methoxybenzylmagnesiumchlorid und nach stereochemischer Korrektur des primären Reaktionsprodukts zu **53**. Durch Cyclodehydratisierung (HCl/Methanol) wurde der Ring B geschlossen. Das resultierende Oleingemisch enthielt als Hauptkomponente das 9,11-ungesättigte Steroid, das sich mit der gewohnt hohen Stereoselektivität katalytisch hydriert ließ. Spaltung des *tert*-Butylethers und Oxidation der nun ungeschützten Hydroxygruppe ergab schließlich **8b**.



Schema 21. Zur Synthese von (+)-17 $\beta$ -Östradiol **47a** durch Chemiker der Firma Schering AG [48].

Der Weg von Wiechert et al. (Schering AG, Berlin)<sup>[48]</sup> zum 17 $\beta$ -Östradiol **47a** (siehe Schema 21) vermeidet den Umweg über **52**. Stattdessen wurde **51** direkt mit *m*-Methoxy-phenacylbromid zu **54** alkyliert. Nach selektiver Ketalisierung an C-6 erhielt man bei Einwirkung von *p*-Tolulsulfinsäure das Furanderivat **55**. Bei der katalytischen Hydrierung von **55** entstand **56** mit *trans*-verknüpften Ringen C und D. Jones-Oxidation und nachfolgende Korrektur der Konfiguration an C-8 führten zur bereits bekannten Verbindung **53** (siehe Schema 20) und damit zu **47a** oder wenn man will auch zu **8a**.

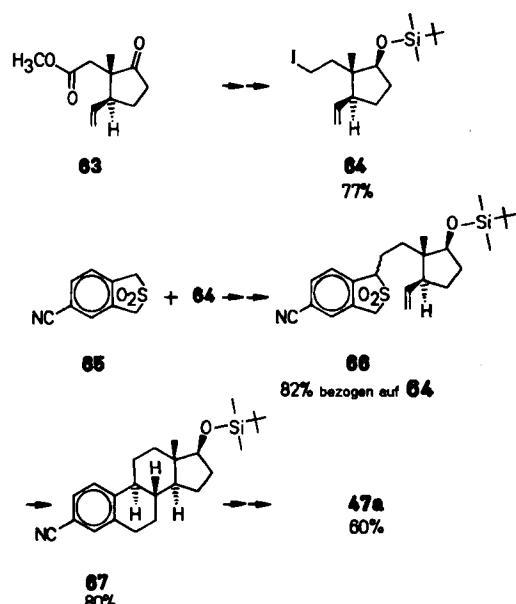
Mit den in Schema 20 und 21 geschilderten Synthesen enantiomerenreiner 19-Norsteroide haben Chemiker der Roche- und Schering-Gruppen das synthetische Panorama auf mehr als eine Weise verändert: Sie haben eine psychologische Barriere beseitigt, welche der „Kultivierung“ der asymmetrischen Synthese bis dahin mehr oder weniger unbewußt im Wege stand. Sie haben ferner mit **50** das Angebot vielseitig verwendbarer chiraler Synthesebausteine erweitert<sup>[49]</sup>.



Schema 22. Zur Synthese von (+)-17 $\beta$ -Östradiol 47a aus dem optisch aktiven CD-Baustein 51 (siehe Schema 20) nach Kometani et al. [51]. Für die Umwandlung 51 → 57 wurde von den Autoren keine Ausbeute angegeben.

Wie Schema 22 zeigt, haben Kometani et al.<sup>[51]</sup> den aus 50 leicht erhältlichen Synthesebaustein 51 zum Aufbau von 61 verwendet. Das Benzocyclobuten-Derivat 61 eignet sich besser als *rac*-36 (siehe Schema 16) als latentes *o*-Chinodimethan-Derivat: zum einen, weil es als Enantiomer mit der benötigten absoluten Konfiguration vorliegt und zum anderen, weil es bereits den fünfgliedrigen Ring D enthält.

Natürlich ist der Weg von 51 nach 60 für eine praktikable Lösung viel zu lang. Da ist es schon besser, sich der von Oppolzer et al.<sup>[52]</sup> aufgezeigten Route (siehe Schema 23) anzutrauen, wenngleich hier eine Enantiomeren-trennung zu bewältigen ist, zum Glück recht früh im Syntheseverlauf.

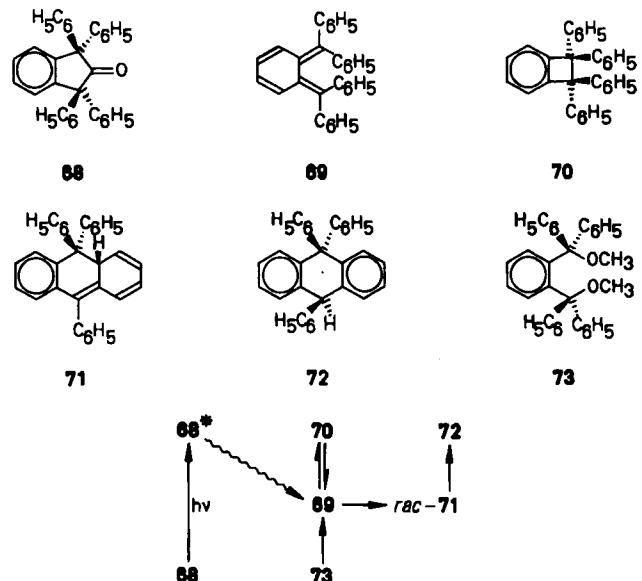


Schema 23. Zur Synthese von (+)-17 $\beta$ -Östradiol 47a nach Oppolzer et al. [52].

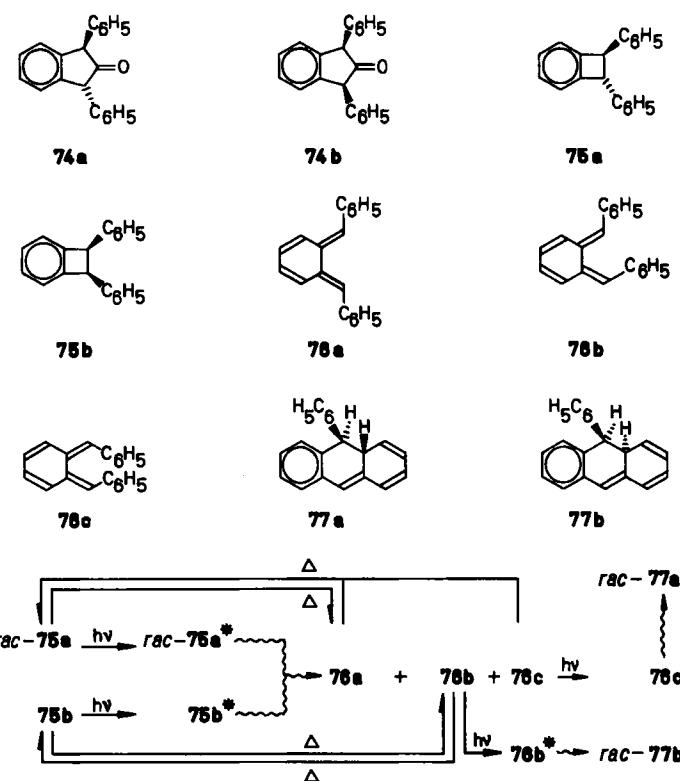
### 3. Die photochemische Östronsynthese

Arbeiten in unserem Laboratorium haben zum Ziel, photochemische Reaktionen so weit zu entwickeln, daß sie

als Schlüsselreaktionen bei Naturstofftotalsynthesen in Betracht kommen. Warum uns gerade photochemische Umsetzungen interessieren, ist schnell gesagt: Licht ist ein sauberes und nach Intensität wie Energiegehalt fein abstuftbares „Reagens“, das aus manch einer bequem zugänglichen Schlüsselverbindung einen kinetisch instabilen Transienten mit großem Synthesepotential macht.



Schema 24. Zur Herstellung (durch Photodecarbonylierung [53a] von 68 [53b]), Identifizierung (durch Elektronenabsorptionsspektroskopie bei tiefen Temperaturen [53c, d] oder durch kinetische Spektrophotometrie [53e]) und Cyclisierung des Tetraphenyl-*o*-chinodimethans 69 zum kinetisch bevorzugten Benzocyclobuten-Derivat 70 oder zum thermodynamisch begünstigten Isodihydroanthracen-Derivat *rac*-71 [53d, e, 54].



Schema 25. Zur Herstellung (durch Photodecarbonylierung [53a] von *rac*-74a oder 74b [56a-d]), Identifizierung (durch Elektronenabsorptionsspektroskopie bei tiefen Temperaturen [56e]) oder durch kinetische Spektrophotometrie bei Raumtemperatur [53e]), intermolekulare Diels-Alder-Reaktion [56b] und Cyclisierung von 76a und 76c zu *rac*-75a, von 76b zu 75b [56b, e] sowie von 76b und 76c zu *rac*-77b bzw. *rac*-77a [56e].

Dem Entschluß, durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion einer entsprechend substituierten Vinylgruppe mit einem photochemisch erzeugten *o*-Chinodimethan das Kohlenstoffgerüst von 19-Norsteroiden aufzubauen, war eine jahrelange Beschäftigung mit *o*-Chinodimethan-Derivaten vorausgegangen. Schema 24 und 25 fassen die dabei gewonnenen Erfahrungen zusammen.

*o*-Chinodimethane mit einer Hydroxygruppe am chromophoren System, häufig auch undifferenziert als Photoenole bezeichnet, sind lichtinduziert aus *o*-alkyl-substituierten Acetophenon-Derivaten zugänglich. Schema 26 zeigt die komplexen Beziehungen, die letzten Endes zwis-

schen den Edukt-Konformeren **78a** und **78b** einerseits und den Transienten **79a** und **79b** andererseits bestehen.

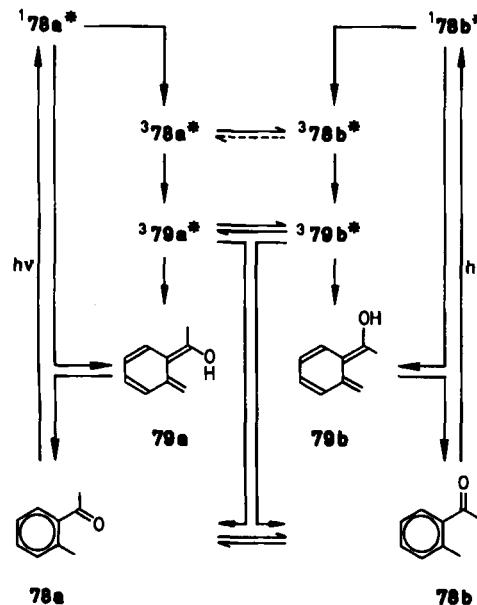
Da *o*-Chinodimethane in beiden Fällen als Gemische von Stereoisomeren auftreten, entschieden wir uns pragmatisch für die Photoenolisierung von **86a** (siehe Schema 27) und gegen die lichtinduzierte Ringöffnung z. B. von **61** (siehe Schema 22): Das Acetophenon-Derivat ist müheloser zugänglich und wegen seiner längerwelligen Absorption bequemer photoaktivierbar als das Benzocyclobuten-Derivat.

### 3.1. Racemische Zielverbindungen<sup>[58]</sup>

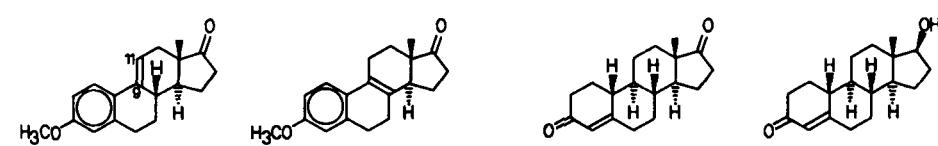
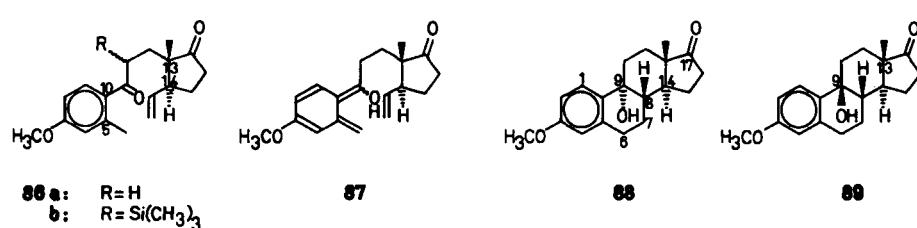
Die Synthese von 19-Norsteroiden, die über ein *o*-Chinodimethan verläuft und dem Aufbaumuster A + D → AD → ABCD folgt (siehe Abschnitt 2.2), ist in ihrer Einangsphase konvergent und auf die separate Herstellung eines Ring-A- sowie eines Ring-D-Bausteins abgestimmt.

Der Ring-A-Baustein **82b** entsteht mit einer Gesamtausbeute von 56% durch eine konventionelle Reaktionsfolge, die beim *m*-Kresolmethylether **80a** beginnt (siehe Schema 28). **80a** kann unterhalb 0°C in Anwesenheit von Eisenfeilspänen in CCl<sub>4</sub> mit Br<sub>2</sub> zum Bromid **80b** umgesetzt werden, dessen Grignard-Verbindung mit *N,N*-Dimethylformamid unterhalb -20°C in Tetrahydrofuran zum Aldehyd **80c** reagiert. Die Grignard-Verbindung aus (1-Bromvinyl)trimethylsilan addiert sich dann in Tetrahydrofuran unterhalb Raumtemperatur an **80c**; dabei entsteht *rac*-**81b**, dessen Chromsäure-Oxidation im Zweiphasensystem Wasser/Ether den achiralen Michael-Acceptor **82b** ergibt.

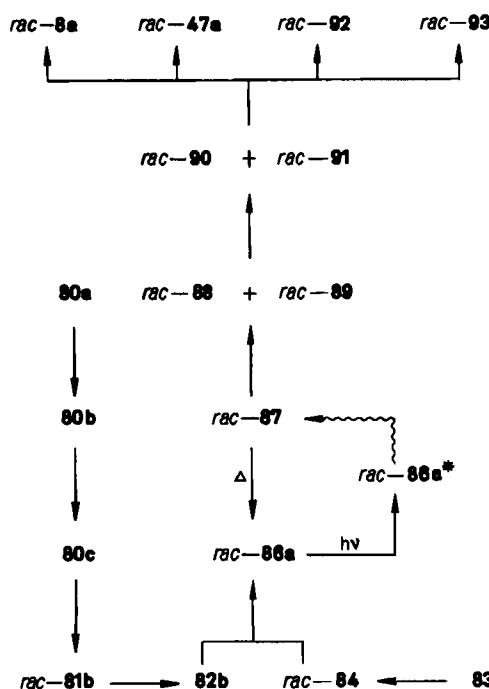
Der korrespondierende Michael-Donor *rac*-**84**, der Ring-D-Baustein, läßt sich durch Cu<sup>III</sup>-katalysierte 1,4-Addition<sup>[62]</sup> von Vinylolithium an **83**<sup>[63]</sup> erhalten und in situ mit **82b** umsetzen<sup>[65]</sup>. Innerhalb der Reihe racemischer Verbindungen trifft man mit der Michael-Addition zum ersten



Schema 26. Zur thermoreversiblen [59] adiabatischen Photoenolisierung [57] von *o*-methyl-substituierten Acetophenon-Derivaten **78a** ⇌ **78b** nach Haag, Witz und Wagner [60].



Schema 27. Zur Totalsynthese von 19-Norsteroiden mit photochemischer Schlüsselreaktion [50, 58].



Schema 28. Zur Totalsynthese racemischer 19-Norsterioide (vgl. Schema 27); ein thermoreversibles Photoisomerisierungssystem [61] spielt eine Schlüsselrolle [58].

Mal auf ein Stereoselektionsproblem: Die neu geknüpfte Bindung zwischen C-12 und C-13 befindet sich entweder auf derselben oder auf der anderen Seite wie die Vinylgruppe an C-14. Erwünscht ist natürlich das AD-Addukt *rac*-86a, bei dem nicht nur die erwähnte Konstitution, sondern auch die angegebene relative Konfiguration stimmt. Dieses Racemat enthielt bereits den fünfgliedrigen Ring D und hätte die Methylgruppe an C-13 und das H-Atom an C-14 ein für allelfam *trans*-orientiert.

Tatsächlich gelingt es, *rac*-86a mit einer Ausbeute > 70% isomerenrein zu isolieren<sup>[63]</sup>. Die Trimethylsilylgruppe, die bei saurer Aufarbeitung aus dem primären Michael-Addukt *rac*-86b wieder abgespalten wird, hat den ohnehin vorhandenen Selektionseffekt weiter verstärkt: 82b nähert sich 84 mehr noch als 82a von der weniger behinderten Seite, und möglicherweise wird die bei Verwendung von 82a reversible Michael-Addition irreversibel, wenn man von 82b ausgeht (siehe Abschnitt 2 von <sup>[50]</sup>). Die relative Konfiguration von *rac*-86a wurde NMR-spektroskopisch durch Vergleich mit den Daten von Referenzverbindungen bestimmt<sup>[66]</sup>.

Das Michael-Addukt *rac*-86a weist bereits sämtliche Kohlenstoffatome der späteren 19-Norsterioide auf; noch fehlen aber die Bindungen zwischen C-6 und C-7 sowie zwischen C-8 und C-9. Um das Kohlenstoffgerüst der Zielverbindungen zu komplettieren, wurden das AD-Addukt *rac*-86a zu einem *o*-Chinodimethan-Phototransienten *rac*-87 und letzterer zum ABCD-Cycloaddukt isomerisiert. In unserer Steroidsynthese (siehe Schema 28) spielt ein thermoreversibles Photoisomerisierungssystem mit einem (hier durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion) abfangbaren Transienten<sup>[61]</sup> eine Schlüsselrolle. Die Reketonisierung des Photoenols *rac*-87 erscheint a prima vista lästig, da sie die Quantenausbeute der photochemisch initiierten Bruttoumsetzung verringert. Bei der Optimierung der am Ende recht alchimistisch anmutenden Reaktionsbedingungen<sup>[68]</sup>

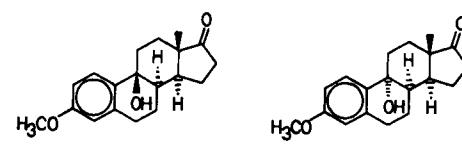
hat sie sich jedoch gerade in dem Fall als sehr nützlich erwiesen, in dem der entstandene Phototransient nicht durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion abgefangen und das erwünschte Cycloaddukt infolgedessen nicht isoliert werden konnte. Wenn nach UV-Bestrahlung von *rac*-86a in einem Gemisch aus C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> und CD<sub>3</sub>OD aus der CH<sub>3</sub>-Gruppe an C-5 eine CD<sub>3</sub>-Gruppe geworden war, schloß man daraus zu Recht, daß zwischendurch das saure Photoenol dagewesen sein mußte.

Unter ausgefeilten Bedingungen entsteht aus dem Michael-Addukt *rac*-86a mit einer Gesamtausbeute von 65% das Gemisch der konstitutionsisomeren Styrolderivate *rac*-90/*rac*-91; es erwies sich als opportun, die kinetisch instabilen Komponenten des ABCD-Cycloaddukts mit der Konstitution des 9-Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-ons nicht zu isolieren, sondern durch Einwirkung von Oxalsäure in wasserfreiem Benzol zu dehydratisieren.

Die Bestrahlung wurde schließlich

- in Methylcyclohexan (optisch transparent und Siedepunkt bei 100.9°C) bei 95°C
- mit Licht der Wellenlänge > 340 nm (um die Absorption der nichtkonjugierten Ketogruppe und den daraus resultierenden Verlust der stereostrukturellen Integrität von C-13 zu vermeiden)
- in Gegenwart von 2,6-Di- oder von 2,4,6-Trimethylphenol (schützt das primär entstandene ABCD-Cycloaddukt vor lichtinduzierter Zersetzung) sowie
- in Gegenwart von Pyridin (erhöht Barriere für Reketonisierung und folglich die Lebensdauer vom (*Z*)-Photoenol)

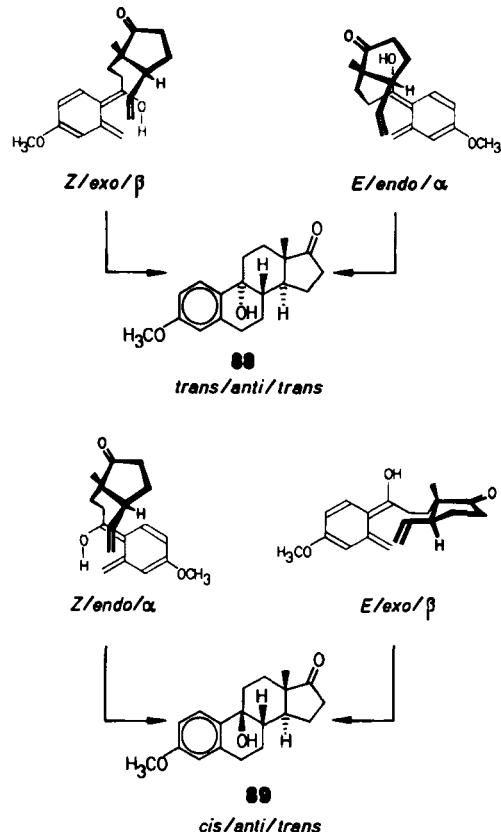
vorgenommen. An die Photoenolisierung des AD-Addukts schloß sich unmittelbar die Thermocyclisierung des Phototransienten zum ABCD-Cycloaddukt an. Das resultierende Rohprodukt wurde zu einem Gemisch aus 95% *rac*-90 und 5% *rac*-91 dehydratisiert<sup>[69]</sup>.



Schema 29. Weitere (neben 88 und 89, siehe Schema 27) an C-8 und C-9 stereoisomere 9-Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-one 94 und 95.

Innerhalb der Reihe racemischer Verbindungen tritt bei der Umwandlung des AD-Addukts in das ABCD-Cycloaddukt zum zweiten Mal ein Stereoselektionsproblem auf: da die *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D bereits von *rac*-86a her festliegt, kommen insgesamt noch die vier relativen Konfigurationen *trans/anti/trans* *rac*-88, *cis/anti/trans* *rac*-89, *trans/syn/trans* *rac*-94 oder *cis/syn/trans* *rac*-95 (siehe Schema 29) in Betracht. Die beiden Cycloaddukt-Komponenten wurden mit großem Verlust und nur zum Zweck der Strukturbestimmung getrennt. Durch zweidimensionale FT-<sup>1</sup>H-NMR-Analyse wurden sämtliche chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten bestimmt<sup>[70]</sup>; für die Hauptkomponente folgte aus der *trans*-diazialen Kopplung von H-14α mit H-8β (11.5 Hz) und von H-7α mit H-8β (12.6 Hz) die erwünschte *trans/anti/*

*trans*-Konfiguration **rac-88**. Diese relative Konfiguration kann nur aus dem am wenigsten gespannten aller möglichen Übergangszustände hervorgegangen sein, in dem sich die Vinylgruppe von der  $\beta$ -Seite her und unter *exo*-Orientierung an das Dien mit *Z*-konfigurierter enolischer Doppelbindung genähert hatte (siehe Schema 30). Die Annäherung der Vinylgruppe von der  $\alpha$ -Seite, aber unter *endo*-Orientierung an das Dien mit *E*-konfigurierter enolischer Doppelbindung, bewirkt eine viel zu große Spannung, um ernsthaft berücksichtigt werden zu müssen.



Schema 30. Mögliche Konformationen von **rac-87**, aus denen die ABCD-Cycloaddukte **rac-88** und **rac-89** entstehen könnten. **rac-88** kommt wohl aus dem am wenigsten gespannten aller möglichen Übergangszustände mit *Z*-Orientierung der enolischen CC-Doppelbindung und *exo*-Annäherung des dienophilen Bereichs an den Dienteil von der  $\beta$ -Seite her zustande; ob **rac-89** aus dem Übergangszustand mit *Z*-Orientierung der enolischen CC-Doppelbindung und *endo*-Annäherung des dienophilen Bereichs an den Dienteil von der  $\alpha$ -Seite oder aus dem Übergangszustand mit *E*-Orientierung der enolischen CC-Doppelbindung und *exo*-Annäherung des dienophilen Bereichs an den Dienteil von der  $\beta$ -Seite her entsteht, ist durch qualitative Molekülmodellbetrachtungen allein nicht zu entscheiden [58].

Die Nebenkomponente weist die relative *cis/anti/trans*-Konfiguration **rac-89** auf. Unter Bedingungen, die zwar zu einem Gemisch aus **rac-90** und **rac-91**, aber nicht zu einem Gleichgewichtsgemisch<sup>[69]</sup> führen, dehydratisiert **rac-89**, im übrigen auch **rac-88**, zum Styrollderivat **rac-90**; bei letzterem liegt die Doppelbindung zwischen C-9 und C-11, und die ursprüngliche *anti/trans*-Konfiguration ist noch intakt.

Bei **rac-89** ist es nicht so einfach wie bei **rac-88**, die Struktur des Übergangszustands zu bestimmen. Zwar ist auch hier die Regioselektion zugunsten der Konstitution des Steroidgerüsts total – die kurze Brücke zwischen C-9 und C-13 lässt beim Übergang des AD-Addukts zum ABCD-Cycloaddukt nur CC-Verknüpfungen zwischen C-9 und C-8 sowie zwischen C-6 und C-7 zu –, ob sich aber die

nur mäßig dienophile Vinylgruppe dem *Z*-konfigurierten *o*-Chinodimethan von der  $\alpha$ -Seite mit *endo*-Orientierung und/oder dem *E*-konfigurierten *o*-Chinodimethan von der  $\beta$ -Seite mit *exo*-Orientierung nähert (siehe Schema 30), ist durch eine groß qualitative Inspektion von Molekülmodellen nicht sicher zu entscheiden.

Das AD-Addukt **rac-86a** lässt sich also mit bemerkenswerter Gesamtausbeute in ein Gemisch der Styrollderivate **rac-90** und **rac-91** umwandeln. Man braucht zwischen durch auftretende Verbindungen nicht zu isolieren und die resultierenden Olefinisomere nicht zu trennen. Besonders dank der bahnbrechenden Untersuchungen von *H. Smith et al.*<sup>[71]</sup> kennt man die Reduktionsbedingungen sehr genau, die von dem Gemisch **rac-90/rac-91** stereoselektiv wahlweise zu **rac-8a**, **rac-47a**, **rac-92** oder **rac-93** führen<sup>[72]</sup>.

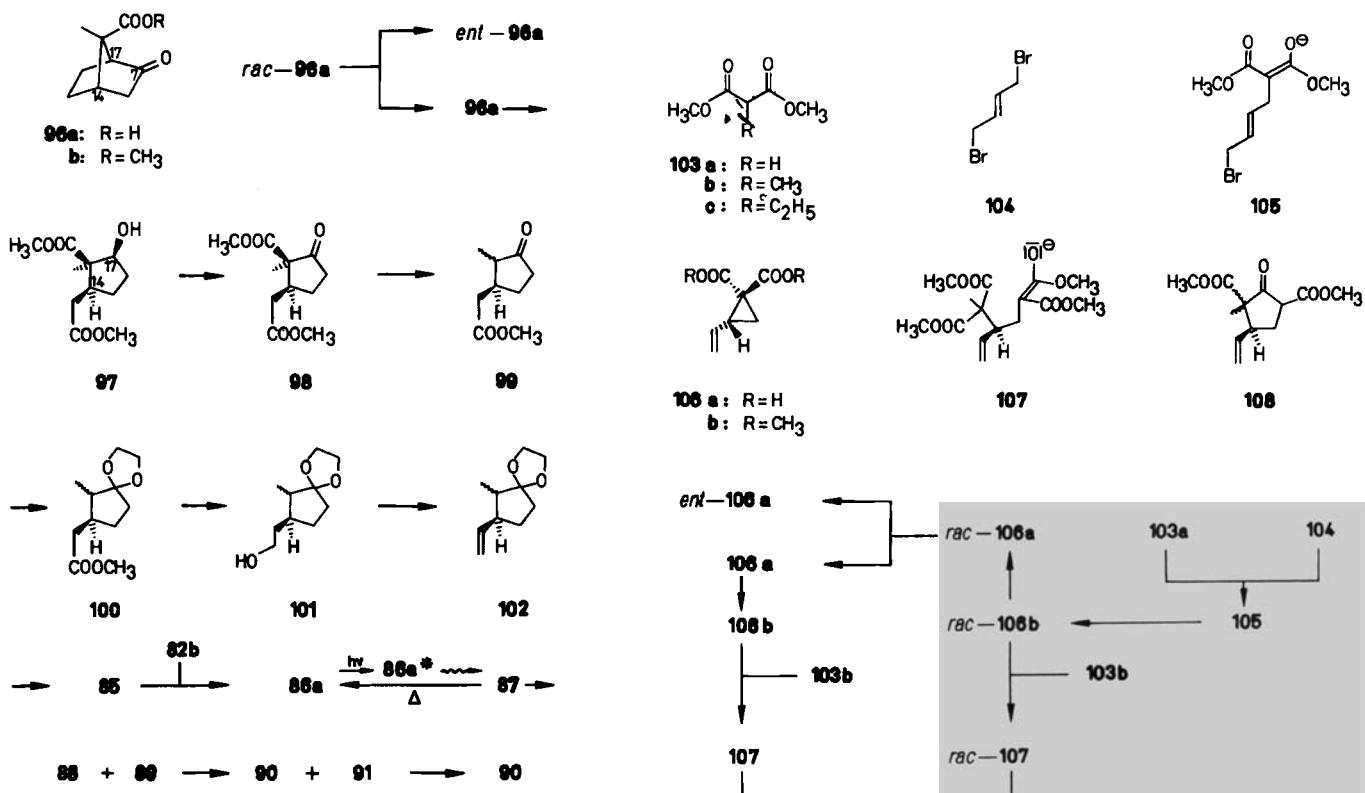
Nachdem eingangs leistungsfähige Synthesen enantiomerenreiner Wirkstoffe verlangt wurden, kann sich die photochemische Östronsynthese nicht mit racemischen Produkten zufrieden geben. Die Weiterentwicklung muß dort ansetzen, wo zum ersten Mal ein racemischer Baustein in den Synthesegang (siehe Schema 28) eingeschleust worden ist; im vorliegenden Fall beim Ring-D-Baustein. Enantiomerenreine 19-Norsterioide wären dann zugänglich, wenn statt **rac-84** das Enantiomer **84** zur Verfügung stünde.

### 3.2. Enantiomerenreine Zielverbindungen

#### 3.2.1. Chiraler Ring-D-Baustein via Racemattrennung eines Synthesevorläufers<sup>[73]</sup>

Ein möglicher Weg zum enantiomerenreinen Ring-D-Baustein **85** und von dort weiter zum enantiomerenreinen Steroid **90** (siehe Schema 31) beginnt bei der bequem zugänglichen<sup>[74]</sup> Ketocarbonsäure **rac-96a**, deren Racemattrennung gründlich studiert wurde<sup>[75]</sup>.

Welches der beiden Enantiomere durch **96a** und welches durch *ent*-**96a** wiedergegeben werden muß, ließ sich durch trial and elimination of error ermitteln<sup>[77]</sup>. Die konstitutionelle Beziehung zwischen **96a** und **85** wird offenbar, sobald man die Öffnung zwischen C-17 und C-7 (Nummerierung der C-Atome von **96a, b** in Anlehnung an deren Position im späteren Steroid) durch Baeyer-Villiger-Oxidation und Hydrolyse des zunächst entstandenen Lactons vornimmt. Die hierbei an C-17 entstandene Hydroxygruppe lässt sich zur Ketogruppe oxidieren, und aus der Essigsäureseitenkette an C-14 erhält man, ohne die Konfiguration des Chiralitätszentrums C-14 zu verändern, durch eine Standardprozedur<sup>[78]</sup> schließlich die gewünschte Vinylgruppe (siehe Schema 31). **85** ist ein Diastereomerengemisch; es wurde als Enolat **84**, analog zur Reihe der racemischen Verbindungen (siehe Schema 28), in ein Gemisch von Styrollderivaten, hier von **90** und **91**, umgewandelt. Die Hauptkomponente aus **85** mit *trans*-Orientierung der Methylgruppe an C-13 und des H-Atoms an C-14 und aus **90/91** mit Doppelbindung zwischen C-9 und C-11 wurde jeweils chromatographisch gereinigt und durch ihre chiralen Daten charakterisiert. Da **90** auch aus natürlichem (+)-Östron durch Veretherung und Dehydrierung zugänglich ist<sup>[79]</sup>, konnte die natürliche mit der synthetischen Substanz verglichen werden: Die Werte der opti-

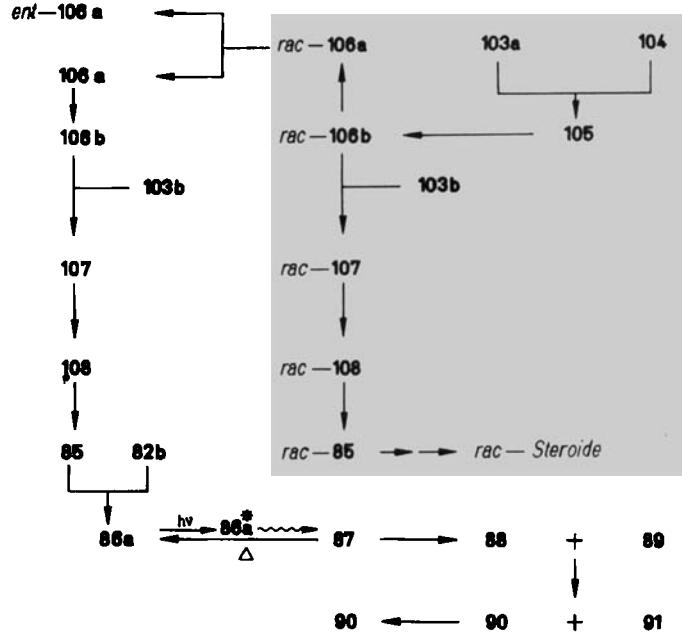


Schema 31. Zur Synthese des enantiomerenreinen Östronderivats **90**: Nach Racemattrennung von **rac-96a** wird **96a** in das Gemisch der enantiomerenreinen Diastereomere vom Typ **85** umgewandelt<sup>[75]</sup>; aus **85** wird dann **90** erhalten [76].

schen Drehung und die CD-Spektren<sup>[80]</sup> lassen keinen Zweifel an der Identität der Vergleichsproben und an der (*S*)-Konfiguration von C-14 bei **96a** aufkommen. Es war gerade dieser Befund, der die in Schema 31 geschilderte Synthese von 3-Methoxy-1,3,5(10),9(11)-östratetraen-17-on **90** veranlaßt hatte: Würden nachher doch authentische Proben von **85**, **86a** und **90**<sup>[73]</sup> vorliegen, mit denen die Totalsynthese enantiomerenreiner 19-Norsteroide unter Verwendung eines chiralen, durch asymmetrische Induktion gewonnenen Ring-D-Bausteins (siehe Abschnitt 3.2.2) stereostrukturell kontrolliert werden könnte. Bevor auf diese Totalsynthese, die ohne jede Racemattrennung auskommt, näher eingegangen werden soll, läßt sich der Ring-D-Baustein logistisch noch zusätzlich absichern.

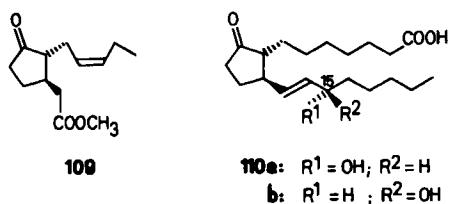
Perkin<sup>[81]</sup>, Linstead<sup>[82]</sup> und Danishefsky<sup>[83]</sup> sowie ihre jeweiligen Mitarbeiter haben die Voraussetzungen dafür geschaffen, daß **rac-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester rac-106b**

- durch intermolekulare Alkylierung des Enolats von **103a** mit (*E*)-1,4-Dibrom-2-butene **104** und S<sub>N</sub>CN-Reaktion (Cyclisierung durch vinyloge nucleophile Substitution<sup>[84]</sup>) des zwischendurch auftretenden Enolats **105** bequem zugänglich ist (siehe Schema 32),
- bei nucleophiler Substitution am vinyl-substituierten C-Atom durch das Enolat des Methylmalonsäuredimethylesters **103b** der Cyclopropanring geöffnet wird; das entstehende Enolat **rac-107** cyclisiert in einer Dieckmann-Kondensation, und der durch alkoholat-initiierte Eliminierung von Dimethylcarbonat entstandene β-Ketodiester **rac-108** reagiert (Hydrolyse und Decarboxylie rung) zu **rac-85** (siehe Schema 32).



Schema 32. Zur Synthese von **rac-85**, **rac-47a**, **rac-92** oder **rac-93** aus **103a**, **104** und **103b** via **rac-85**: grau unterlegter Bereich [85]; zur Synthese von **90** via **85** aus **106a** nach Enantiomerentrennung mit (-)-Brucin aus **rac-106a** [66b, 86]: nicht grau unterlegter Bereich [87].

Schleust man das rechtsdrehende Enantiomer **106b** anstatt **rac-106b** in den Synthesegang (Schema 32, nicht grau unterlegter Bereich) ein, gelangt man über den chiralen Ring-D-Baustein **85** und über das optisch aktive AD-Addukt **86a** zum enantiomerenreinen Steroid **90**. Diese Verbindungen, soweit sie einen fünfgliedrigen Ring enthalten, wurden bereits zuvor als Referenzverbindungen hergestellt. Es gibt daher drei Prüfstellen, an denen die Enantiomerenreinheit hinreichend auseinander liegender Syntheseglieder bestimmt werden kann. Das Ergebnis<sup>[80]</sup> ist überzeugend: nirgends – und somit auch nicht beim Übergang von **106b** nach **85** – ist stereostrukturelle Information verloren gegangen. Die gleiche Beobachtung ist bei der Transformation von **ent-106b**<sup>[88]</sup> in enantiomerenreines Methyljasmonat **109**<sup>[90, 91]</sup> oder in enantiomerenreines (-)-11-Desoxyprostaglandin E<sub>1</sub> **110a** und in (-)-15-Epi-11-desoxyprostaglandin E<sub>1</sub> **110b**<sup>[89]</sup> gemacht worden. Für alle diese Fälle (siehe Schema 33) wird Inversion<sup>[92]</sup> der Konfiguration am Substitutionszentrum unter Öffnung des Cyclopropanringes angenommen.



Schema 33. Enantiomerenreine Verbindungen, deren Synthese jeweils mit **ent-106b** [88] als chirale Startverbindung begann; zu **109** siehe [90] und zu **110a** sowie **110b** siehe [89].

Nachdem mit **106**, **85**, **86a** und **90** vier chirale Referenzverbindungen zur Verfügung stehen, sind die Vorbereitungen für eine Totalsynthese enantiomerenreiner 19-Norsterioide ohne Racemattrennung abgeschlossen. Was jetzt noch fehlt: Herstellung des enantiomerenreinen Synthesebausteins **106b** durch einen asymmetrie-induzierenden Syntheseschritt.

### 3.2.2. Chiraler Ring-D-Baustein via asymmetrie-induzierenden Syntheseschritt

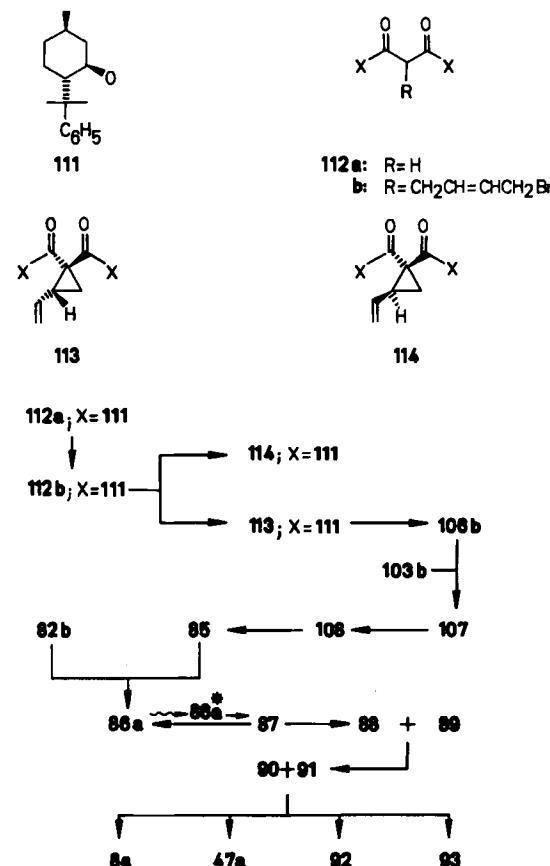
Das Enolat des monosubstituierten Malonsäure-dimethylesters **105** (siehe Schema 32) reagiert in einer  $S_{CN}$ -Reaktion<sup>[84]</sup> zu **rac-106b**. Die Cyclopropanierung lässt sich auch als intramolekulare Addition eines Nucleophils an ein Elektrophil, das durch eine mit Allylumlagerung Hand in Hand gehende Eliminierung entsteht, verstehen: Das zentrale C-Atom von **105** fungiert hierbei als nucleophiles, das halogenferne C-Atom der Koordinationszahl 3 aus der Allylhalogenidgruppierung als elektrophiles Zentrum. Bei **105** gabelt sich der Reaktionsweg und separate, querschnittsgleiche Reaktionsstränge (siehe Schema 4 und 7) führen zu den beiden Enantiomeren **106b** und **ent-106b**. Die zugehörigen Übergangszustände sind auf jeden Fall enantiomorph. Doch welche Struktur haben sie im Detail?

Eine Analyse des Reaktionsverlaufs setzt voraus, daß die konformative Flexibilität von **105** erheblich eingeschränkt werden kann. Schema 34 skizziert die reagierende Verbindung und legt den Akzent gleichermaßen auf den Malonester-Ausschnitt, auf den Bereich des halogenhalti-

gen Substituenten und auf die Orientierung der beiden Bereiche zueinander.

Das Enolat eines Malonsäure-diester vermag als zweizähniger Ligand ein Kation zu chelatisieren<sup>[93]</sup>. Durch eine derartige elektrostatische Verriegelung wird der sonst so „lappige“ Strukturteil in einer U-förmigen Konformation festgehalten; der Chelatring, die äußeren O-Atome und die hieran gebundenen C-Atome der Methylgruppen liegen mehr oder weniger in einer Ebene (Ebene **A** von Schema 34)<sup>[94]</sup>. Beim halogenhaltigen Substituenten sind die Kohlenstoffatome der CC-Doppelbindung und die Zentralatome ihrer Liganden ebenfalls planar angeordnet (Ebene **B**). Im Übergangszustand der  $S_{CN}$ -Reaktion werden sich die beiden Molekülteile so zueinander orientieren, daß sich die Orbitale an den Reaktionszentren optimal überlappen. Dies ist der Fall, wenn die Achsen des anionischen Donororbitals und des olefinischen Acceptororbitals in der Ebene liegen, die auch die Zentren des zu bildenden Dreiringes enthält (Ebene **C**). Kurz: die in Schema 34.1 und 34.2 dargestellten Konformationen erfüllen die stereo-elektronischen Anforderungen der  $S_{CN}$ -Reaktion.

Der Cyclopropanringschluß findet in einem von zwei Halbräumen statt, in die der dreidimensionale Raum durch die Ebene **B** (Schema 34) unterteilt wird. Findet er im *Re*-Halbraum<sup>[96]</sup> statt, resultiert das Enantiomer **106b** mit (*R*)-Konfiguration, findet er im *Si*-Halbraum<sup>[96]</sup> statt, kommt es zum Enantiomer **ent-106b** mit (*S*)-Konfiguration. Da die Konformationen der miteinander rivalisierenden Übergangszustände enantiomorph sind und demzu-



Schema 35. Zur asymmetrischen Synthese von **8a**, **47a**, **92** oder **93** aus **104** (Schema 32) oder der entsprechenden Dichlorverbindung und **112a** ( $X = 111$ ). Nach der Optimierung [98] erhält man zu 67% enantiomerenreines **113** ( $X = 111$ ) und daraus – unter Rückgewinnung des chiralen Alkohols – zu 65% enantiomerenreines **106b** [99].

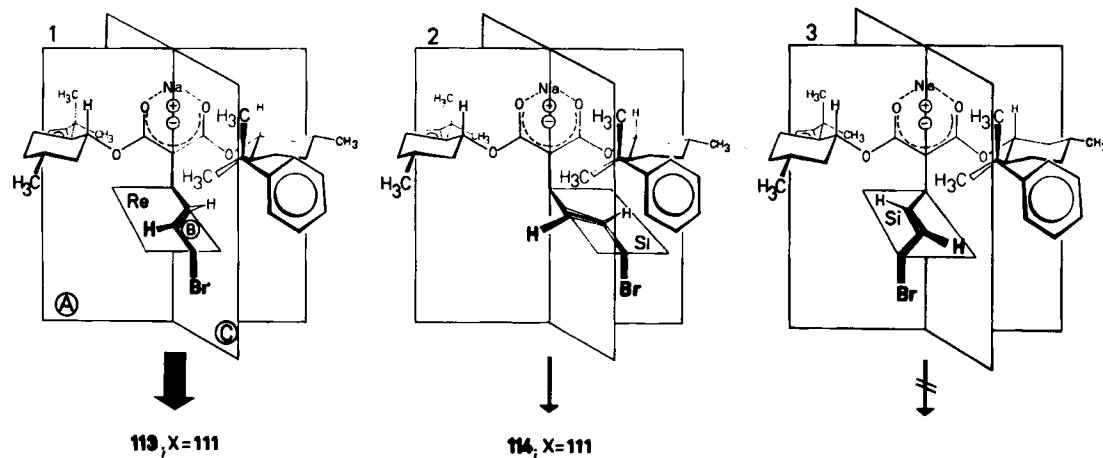
folge die gleiche potentielle Energie aufweisen, kommt das Racemat **rac-106b** zustande. Um statt der Enantiomere leichter zu trennende Diastereomere zu erhalten (siehe Schema 4), kann man – dem *Imperativ der asymmetrischen Synthese* folgend – in das achirale Edukt **105** eine chirale Hilfskomponente einführen: z.B. indem nicht mit Methanol, sondern mit einem chiralen Alkohol verestert wird. Wir verwendeten (–)-8-Phenylmenthol („Hydrid“ von **111**) als optisch aktive Hilfskomponente. Dieser Alkohol ist aus (+)-Pulegon zugänglich<sup>[97]</sup>, läßt sich mit Malonsäure verestern und aus dem Diester von **106a** wieder zurückgewinnen<sup>[50]</sup>. Er ist, wie noch zu zeigen sein wird, hervorragend geeignet, zum enantiomererenreinen 2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäure-dimethylester **106b** zu verhelfen (Schema 35).

Schema 36 läßt auf einen Blick erkennen, daß die Darstellungen 36.1 und 36.2 diastereomorph sind<sup>[96]</sup>. Die von **112a** ( $X = 111$ ) abzweigenden Reaktionsstränge (vgl. Schema 4 und 7) sind querschnittsverschieden und führen mit unterschiedlicher Gewichtung zu **113** ( $X = 111$ ) und **114** ( $X = 111$ ). Die chemische Ausbeute an **113** ( $X = 111$ ) sollte höher als die seines Epimers **114** ( $X = 111$ ) sein: dank der sterischen Hinderung, die es zwischen der Dimethylbenzylgruppe des chiralen Alkoholatanteils und dem  $C_4H_6Br$ -Rest gibt und die praktisch nur im Übergangszustand zwischen **112b** ( $X = 111$ ) und **114** ( $X = 111$ ) (Schema 36.2), nicht jedoch im Übergangszustand zwischen **112b** ( $X = 111$ ) und **113** ( $X = 111$ ) (Schema 36.1) existiert.

Halbraum zum Diastereomer **114** ( $X = 111$ ) mit (S)-Konfiguration am neuen Chiralitätszentrum ist gegenüber der Cyclisierung im *Re*-Halbraum benachteiligt. Ehe über das Resultat des Experiments berichtet werden soll, noch ein Wort zu einem bisher vernachlässigten Detail beim Mechanismus der  $S_{CN}$ -Reaktion: Die Meinungen gehen nach wie vor auseinander<sup>[100]</sup>, ob nucleophiles Zentrum und Abgangsgruppe im Übergangszustand einer  $S_{CN}$ -Reaktion *syn* oder *anti* orientiert sind. Wenn in den Schemata 34 und 36 jeweils die *antiperiplanare* Konformation gezeichnet ist, dann geschah dies nur einer bequemen Wiedergabe wegen. Es ist im Gegenteil zu vermuten, daß im Übergangszustand die *syn*-Orientierung vorherrscht<sup>[101]</sup>. Die oben vorgebrachten Argumente für **113** ( $X = 111$ ) und gegen **114** ( $X = 111$ ) (Schema 36) würden dann nur noch schwerer wiegen.

Setzt man **112a** ( $X = 111$ ) (Schema 35) in Gegenwart von Tricaprylylammoniumchlorid im Zweiphasensystem *n*-Hexan/50proz. wäßrige Natriumhydroxidlösung mit (*E*)-1,4-Dihalogen-2-butenen bei Raumtemperatur um und reinigt das Rohprodukt durch präparative HPLC, so erhält man zu 67% enantiomerenreines **113** ( $X = 111$ ) und daraus nach energetischer Hydrolyse mit KOH in wäßrig-methanolischer Lösung und Einwirkung von überschüssigem Diazomethan auf das saure Rohprodukt mit 65% Ausbeute enantiomerenreines **106b** (Schema 35).

Dies ist ein Beispiel, bei dem die Richtung der Stereoselektion bei der Einführung des ersten Chiralitätszentrums gesteuert worden ist. Um aus dieser Einzelbeobachtung die richtigen Schlüsse für ähnliche Fälle ziehen zu können,



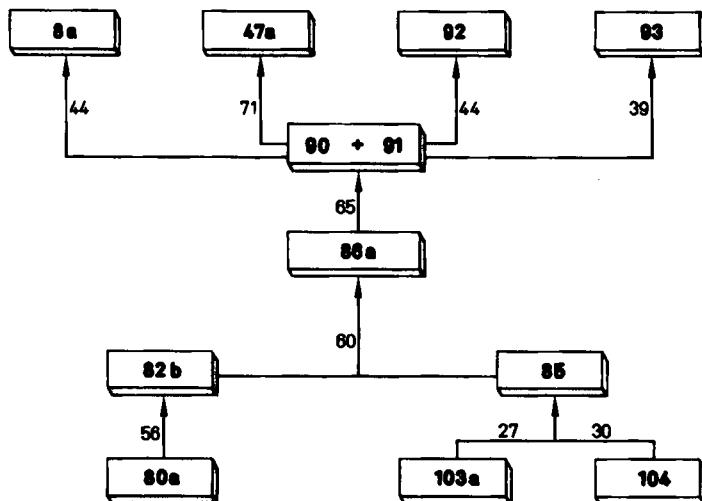
Schema 36. Über diastereomorphe Übergangszustände ungleicher potentieller Energie durch  $S_{CN}$ -Reaktion zu **113** ( $X = 111$ , Hauptprodukt) und **114** ( $X = 111$ , Nebenprodukt): durch Cyclisierung im *Re*-Halbraum (Schema 36.1) kommt **113** ( $X = 111$ ), durch Cyclisierung im *Si*-Halbraum (Schema 36.2, jedoch nicht wie in 36.3) kommt **114** ( $X = 111$ ) zustande.

Vergleicht man die Darstellungen 36.2 und 36.3, erkennt man sofort, daß der bromhaltige Rest sehr einfach vom überfüllten in den leerstehenden Quadranten ausweichen kann, indem die beiden Molekülteile von **112b** ( $X = 111$ ) gegeneinander um die zentrale CC-Einfachbindung gedreht werden. Danach wäre zu vermuten, daß die Cyclisierung zum Dreiring auch im *Si*-Halbraum ohne nennenswerte sterische Behinderung möglich und infolgedessen eine durchgreifende molekulare Selektion fraglich ist, gäbe es nicht die oben erwähnten stereoelektronischen Anforderungen der  $S_{CN}$ -Reaktion an die reagierende Verbindung. Alles in allem bleibt es dabei: Die Cyclisierung im *Si*-

soll das Wesentliche dieser Stereoselektion nochmals, wenngleich gerafft, zusammengestellt werden: Damit eine Verbindung eine Selektionsaufgabe wahrnehmen kann, muß sie innerhalb eines bestimmten Konformationstyps eine von zwei rivalisierenden diastereomorphen Konformationen einnehmen. Der Konformationstypus wird in jedem Fall durch die stereoelektronischen Faktoren bestimmt, welche für die fragliche Reaktion spezifisch sind. Im vorliegenden Fall übt der Chelateffekt zusätzlich einen Einfluß aus. Die Selektion zugunsten einer der beiden diastereomorphen Konformationen kommt durch die Mitwirkung einer chiralen Hilfskomponente zustande; welches

Enantiomer davon zu verwenden ist, ergibt sich aus einer vergleichenden Konformationsanalyse. Entscheidend ist eine möglichst geringe sterische Behinderung zwischen den verschiedenen Molekülteilen.

Um nicht nur den Ansprüchen einer formalen Totalsynthese zu genügen, ist mit der im asymmetrie-induzierenden Syntheseschritt gewonnenen Dreiringverbindung **106b** die Ringerweiterung zum Ring-D-Baustein **85** vorgenommen worden (siehe Schema 35); **85** wurde dann über das Michael-Addukt **86a** und das Gemisch der konstitutionsisomeren Steroide **90** und **91** in die diversen Zielverbindungen **8a**, **47a**, **92** oder **93** umgewandelt (siehe Schema 35)<sup>[50]</sup>. In Schema 37 ist die Synthese auf einen Blick zu erkennen (an den Reaktionspfeilen sind die chemischen Ausbeuten der einzelnen Syntheseabschnitte angegeben).



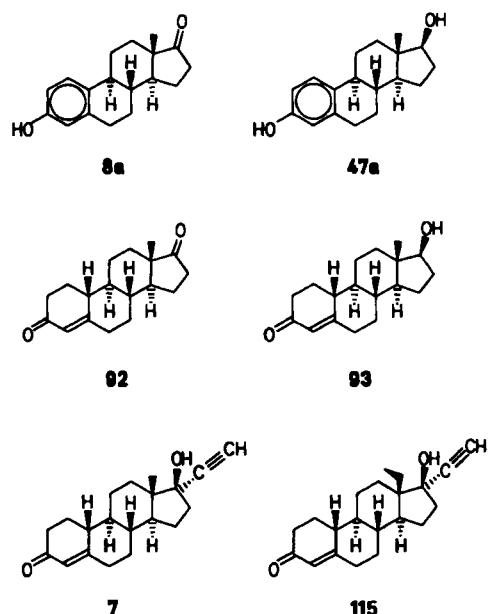
Schema 37. Auf einen Blick: Die chemischen Ausbeuten für die einzelnen Syntheseabschnitte der asymmetrischen Totalsynthese diverser enantiomerer 19-Norsteroide aus *m*-Kresolmethylether **80a** (siehe Schema 27), Malonsäure-dimethylester **103a** und (*E*)-1,4-Dibrom-2-butene **104** (siehe Schema 32).

Damit ist das Ziel, enantiomerereine 19-Norsteroide stereoselektiv zu synthetisieren, erreicht: Durch eine Totalsynthese, die eine photochemische Schlüsselreaktion verwendet, von wohlfeilen Industriechemikalien ausgeht, ohne jede Racemattrennung auskommt und auf lästige Schutzgruppen nicht angewiesen ist.

Die photochemische Östronsynthese führt wahlweise

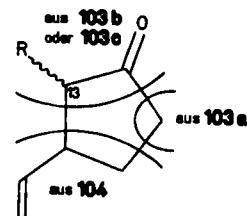
- zu 19-Norsteroid-Naturstoffen, die einen benzoiden Ring A enthalten (**8a**, **47a**; Schema 38) und östrogen wirksam sind;
- zu 19-Norsteroid-Gestagenen ohne benzoiden Ring A (**92**, **93**, **7**; Schema 38), die zwar keine Naturstoffe sind, aus solchen jedoch leicht hergestellt werden können;
- zu 19-Norsteroid-Gestagenen, die an C-18 methyliert sind (Norgestrel **115**; Schema 38) und eher durch Totalsynthese aus wohlfeilen Industriechemikalien als durch Partialsynthese aus Naturstoffen gewonnen werden können.

Der zuletzt genannte Fall demonstriert die Flexibilität der photochemischen Östronsynthese. Wenn man sich den Aufbau des Ring-D-Bausteins **85** aus drei Komponenten



Schema 38. Biologisch wirksame 19-Norsteroide, die durch die photochemische Östronsynthese zugänglich sind. Während bei **7**, **8a**, **47a**, **92** oder **93** Partial- und Totalsynthesen miteinander wetteifern, ist bei **115** die Totalsynthese eindeutig favorisiert.

in Erinnerung ruft (Schema 39), wird der Spielraum für biologisch aktive Zielverbindungen deutlich; verwendet man außer **103a** und **104** statt **103b** die homologe Verbindung **103c**, erhält man am Ende Steroidderivate mit einer Ethyl- statt mit einer Methylgruppe an C-13<sup>[102]</sup>.



Schema 39. Ring-D-Baustein mit  $R = \text{CH}_3$  oder mit  $R = \text{C}_2\text{H}_5$  entsteht aus den Komponenten **103a**, **104** und **103b** bzw. **103c**.

Der chirale Ring-D-Baustein **85** würde im übrigen hervorragend in eine ganze Reihe von Totalsynthesen passen, die dem Aufbauprinzip  $A + D \rightarrow AD \rightarrow ABCD$  folgen, wärmeinduzierte *o*-Chinodimethane einschließen, in anderen Laboratorien entwickelt wurden<sup>[37]</sup>, bisher jedoch nur zu racemischen 19-Norsteroiden geführt haben<sup>[103]</sup>.

Naturstoffe und ihre biologisch aktiven Varianten sind das Spielmaterial für die Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen und das Ziellmaterial für die chemische Synthese. Auf einem Gebiet, wo eine um Grundlagen-erweiterung besorgte und eine um industrielle Anwendung bemühte Forschung ineinander greifen, hat sich eine Arbeitsteilung ergeben: Naturgemäß sind die Industriechemiker mehr an neuen Produkten, die im akademischen Bereich tätigen Chemiker mehr an neuen Wegen zu Produkten interessiert. Die Entwicklung der Totalsynthese von 19-Norsteroiden zeigt, was eine „konzertierte Aktion“ für die stereoselektive Synthese enantiomerer Naturstoffe zu leisten vermag.

Die Kunst der Synthese hat sich in unseren Tagen mit einer Technologie des Synthetisierens verbunden<sup>[104]</sup>. Eine Synthesemethode nach der anderen wird bearbeitet, bis sie

in *Emil Fischers* Konzeption der asymmetrischen Synthese paßt. Der augenfällige Potentialzuwachs der synthetischen Chemie kommt angesichts der Resultate, die von einer synthetischen Biologie zu erwarten sind, zur rechten Zeit. Die chemische Synthese wird vom Wettbewerb mit einer sich anbahnenden Gentechnologie profitieren.

*Wolf-Dietrich Weber, Ulrich Schwartz, Herbert Stark, Friedhelm Adam, Helmut Baier, Stefan Groß, Gudrun Frank und Elmar M. Dzierzynski waren als Diplomanden, Doktoranden oder Postdoktoranden an den Synthesen in unserem Laboratorium, die hier erwähnt worden sind, beteiligt. Gerd Dürner hat mehrjährige Erfahrung mit analytischer und präparativer Hochleistungsfüssigkeitschromatographie; seine Mitwirkung und die Unterstützung, die er hierbei von Marlies Dürr und Gabriele Stracke erhielt, gaben unseren Aussagen den Grad der Sicherheit, der ihnen zukommt. Die Herren Prof. D. Rehm und Priv.-Doz. Dr. F. P. Montforts unternahmen Online-Dialog-Recherchen in Datenbanken. Wie immer sorgten Helga Zimmermann für die Illustrationen und Anneliese Dlalab für die vielen Fassungen bis zum endgültigen Manuskript. Unsere Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Bundesministerium für Forschung und Technologie großzügig unterstützt sowie durch Spenden an wertvollen Präparaten, zahlreichen Chemikalien und beträchtlichen Mengen an Lösungsmitteln durch Unternehmen der chemischen Industrie unseres Landes gefördert. Den genannten Damen und Herren sowie den erwähnten Institutionen gilt unserer herzlicher Dank.*

Eingegangen am 20. April 1983 [A 466]

- [1] G. Quinkert in W. Bartmann, E. Winterfeldt: *Stereoselective Synthesis of Natural Products, Workshop Conferences Hoechst*, Vol. 7; Excerpta Medica, Amsterdam 1979.
- [2] G. Quinkert in: *Festvorträge anlässlich des 60. Geburtstages von Prof. Dr. Klaus Weissermel*, Hoechst AG, Frankfurt am Main 1982.
- [3] „Biologische Synthese“ wird hier (als Erweiterung der „chemischen Synthese“) synonym für „Naturstoffsynthese durch Gentechnik“ gebraucht. Zur Synthese chemischer Verbindungen durch in-vitro-Rekombination und in-vivo-Transformation siehe [4].
- [4] a) Recombinant DNA, *Science* 209 (1980) Nr. 4463; b) J. D. Watson, J. Tooze: *The DNA Story*, Freeman, San Francisco 1981; c) H. G. Gassen, A. Lang: *Chemical and Enzymatic Synthesis of Gene Fragments*, Verlag Chemie, Weinheim 1982; d) S. A. Narang, *Tetrahedron* 39 (1983) 3; e) J. E. Davies, H. G. Gassen, *Angew. Chem.* 95 (1983) 26; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 13; f) Biotechnology, *Science* 219 (1983) Nr. 4585.
- [5] a) W. Lenz, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123 (1965) 228; b) G. Schreiber, *Dtsch. Apoth.-Ztg.* 108 (1968) 675.
- [6] G. Blaschke, *Angew. Chem.* 92 (1980) 14; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 13.
- [7] a) Siehe S. 579 in [8]; b) D. Seebach, H.-O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 24 (1976) 415.
- [8] F. Ebel in K. Freudenberg: *Stereochemie*, Franz Deuticke, Leipzig 1933, S. 579.
- [9] Über die erstaunliche Geschichte von einem, der auszog, im Inneren Mexikos Steroide mit abbaubarer Seitenkette zu finden und der damit Erfolg hatte, siehe [10].
- [10] R. Witzemann: *Schlüssel des Lebens - Die Steuerung biologischer Vorgänge durch Steroide*, Molden, Wien 1977, S. 202 ff.
- [11] W. Müller-Haeseler, *Frankfurter Allgemeine Zeitung* 36 (1976) Nr. 62 (13. März 1976), S. 15.
- [12] Zur Anpassung der Partialsynthese kontrazeptiver 19-Norsteroide an die jeweils wirtschaftlich interessanten Rohstoffquellen siehe [13].
- [13] a) R. Wiechert, *Angew. Chem.* 82 (1970) 331; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 321; b) *ibid.* 89 (1977) 513 bzw. 16 (1977) 506.
- [14] D-(+)-Glucose 9, frei oder gebunden, ist der Menge nach Nummer eins unter allen organischen Verbindungen auf unserem Planeten. Dieser Zucker ist leicht zugänglich und wird jährlich neu produziert. Dank der Häufung funktioneller Gruppen und Chiralitätszentren ist er für die Synthese mancher enantiomerer Verbindung eine willkommene Startverbindung; siehe [15] und dort angegebene weiterführende Literatur.
- [15] A. Vasella in R. Scheffold: *Modern Synthetic Methods. Vol. 2*, Salle + Sauerländer, Frankfurt am Main 1980, S. 173.
- [16] Von den beiden im Handel angebotenen enantiomeren Weinsäuren ist (R,R)-(+)-Weinsäure 10 die wohlfeilere, doch kommt (S,S)-(-)-Weinsäure ent-10 für Synthesen im Laboratoriumsmaßstab auf jeden Fall in Betracht; siehe [17].
- [17] D. Seebach, E. Hungerbühler in R. Scheffold: *Modern Synthetic Methods. Vol. 2*, Salle + Sauerländer, Frankfurt am Main 1980, S. 91.
- [18] (R)-2-Hydroxypropionsäure (D-Milchsäure) 11, (S)-2-Hydroxypropionsäure (L-Milchsäure) ent-11 sowie ( $\pm$ )-2-Hydroxypropionsäure (D,L-Milchsäure) rac-11 kommen natürlich vor. Bei einer Fernrecherche in Chemical Abstracts Datenbanken von Systems Development Corporation (SDC) für die Zeit von 1967 bis 1982 (*Chem. Abstr.* 97 (1982) Nr. 20) im Filesegment ORGCHEM mit dem Suchbegriff SYNTHES #S/TI stießen wir auf 26 Publikationen, in denen die Verwendung von 11 (Registry-Nummer: 10326-41-7) und/oder ent-11 (79-33-4) und/oder deren Methyl- (17392-83-5 bzw. 27871-49-4) oder Ethylester (7699-00-5 bzw. 687-47-8) beschrieben worden ist. In [19a-f] wurde eine dieser chiralen Verbindungen direkt als Synthesebaustein verwendet; in [19g-i] ist die Umwandlung in andere chirale Synthesebausteine beschrieben.
- [19] a) M. Imfeld, M. Suchy, P. Vogt, T. Kukac, M. Schlageter, E. Widmer, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1233; b) S. W. Baldwin, M. T. Crimmins, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1132; c) H. R. Pfandl, *Spec. Publ. R. Soc. Chem.* 38 (Recent Adv. Chem.  $\beta$ -Lactam Antibiot.) (1980) 368; d) K. Hintzer, R. Weber, V. Schurig, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 55; e) H. J. Nestler, H. Bieringer, *Z. Naturforsch. B* 35 (1980) 366; f) B. D. Johnston, K. N. Slessor, *Can. J. Chem.* 57 (1979) 233; g) B. Seuring, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 1175; h) V. Schurig, B. Koppenhöfer, W. Bürkle, *Angew. Chem.* 90 (1978) 993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 937; i) B. T. Golding, D. R. Hall, S. Sakrikar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1973, 1214.
- [20] (1R)-(+)-Campher 12, (1S)-(-)-Campher ent-12 sowie ( $\pm$ )-Campher rac-12 kommen natürlich vor. Bei einer Fernrecherche in Chemical Abstracts Datenbanken von SDC für die Zeit von 1967 bis 1982 (*Chem. Abstr.* 97 (1982) Nr. 18) mit dem Suchbegriff SYNTHES #S/TI im Filesegment ORGCHEM stießen wir auf 32 Publikationen, in denen die Verwendung von 12 (Registry-Nummer: 464-49-3) und/oder ent-12 (464-48-2) beschrieben worden ist. Davon befaßten sich [21a-g] mit Synthesen von Naturstoffen, welche von optisch aktivem Campher ausgehen; die unter [21h-l] angegebenen Publikationen wurden vom Computer nicht gefunden, doch waren sie uns im Gedächtnis haften geblieben.
- [21] a) H. Shibuya, K. Hiromichi, A. Kajiwara, Y. Yamamoto, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* 30 (1982) 1271; b) I. Kitagawa, H. Shibuya, H. Fujioka, A. Kajiwara, Y. Yamamoto, S. Tsujii, A. Takagi, M. Hori, *ibid.* 29 (1981) 2540; c) I. Kitagawa, H. Shibuya, H. Fujioka, A. Kajiwara, S. Tsujii, Y. Yamamoto, A. Takagi, *Chem. Lett.* 1980, 1001; d) N. Ching-Yu Lam, Dissertation, University of British Columbia, Vancouver 1979 (*Diss. Abstr. Int. B* 1980, 40 (11) 5275); e) M. S. Allen, N. Lamb, T. Money, P. Salisbury, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 112; f) N. Darby, N. Lamb, T. Money, *Can. J. Chem.* 57 (1979) 742; g) R. V. Stevens, F. C. A. Gaeta, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6105; h) J. W. Cornforth in J. W. ApSimon: *The Total Synthesis of Natural Products. Vol. 1*, Wiley-Interscience, New York 1973, S. 266; i) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* 17 (1968) 519; j) A. K. Chopra, G. P. Moss, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 467; k) R. V. Stevens in B. Zagala, W. Friedrich: *Vitamin B-12*, de Gruyter, Berlin 1979, S. 119-135; l) W. A. Szabo, H. T. Lee, *Aldrichimica Acta* 13 (1980) 13.
- [22] Siehe [8], S. 564.
- [23] Die Eschenmoser-Synthese der Cobysäure nach der photochemischen Variante ist auch unter diesem Aspekt ein Lehrstück: Sie umfaßt 37 Schritte [24]; beim 2. Syntheseschritt ist ein racemisches Diels-Alder-Addukt erhalten und durch (+)- oder (-)-1-Phenylethylamin in die beiden Enantiomere getrennt worden. Während das rechtsdrehende Enantiomer in chirale Ring-A-, -B- oder -C-Bausteine eingearbeitet wurde, entstand aus dem linksdrehenden Enantiomer der chirale Ring-D-Baustein [25].
- [24] A. Eschenmoser, *Nova Acta Leopold. Neue Folge* 55 (1982) 5.
- [25] A. Eschenmoser, 23. Int. Congr. Boston, *Suppl. Pure Appl. Chem.* 2 (1971) 69.
- [26] a) M. Gerecke, J.-P. Zimmermann, W. Aschwanden, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 991; b) A. Fischli, M. Klaus, H. Mayr, P. Schönholzer, R. Rüegg, *ibid.* 58 (1975) 564; c) B. M. Trost, J. M. Timko, J. L. Stanton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 436; d) N. Cohen, R. J. Lopresti, C. Neukom, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2445.
- [27] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 27 (1894) 3189.
- [28] Fußnote 1 von [29].
- [29] L. F. Fieser, W.-Y. Huang, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 1688.

- [30] a) G. Anner, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* 31 (1948) 2173; b) *ibid.* 32 (1949) 1957; c) *ibid.* 33 (1950) 1379.
- [31] F. Litvan, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 1938, 1997.
- [32] a) W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* 62 (1940) 824; b) W. E. Bachmann, S. Kushner, A. C. Stevenson, *ibid.* 64 (1942) 974.
- [33] a) W. S. Johnson, R. G. Christiansen, R. E. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 1995; b) W. S. Johnson, I. A. David, H. C. Dehm, R. J. Highett, E. W. Warnhoff, W. D. Wood, E. T. Jones, *ibid.* 80 (1958) 661.
- [34] J. E. Cole, W. S. Johnson, P. A. Robin, J. Walker, *J. Chem. Soc.* 1962, 244.
- [35] W. S. Johnson, D. S. Allen, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 1261.
- [36] a) R. A. Dickinson, R. Kubela, G. A. MacAlpine, Z. Stojanac, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* 50 (1972) 2378; b) J. Das, R. Kubela, G. A. MacAlpine, Z. Stojanac, Z. Valenta, *ibid.* 57 (1979) 3308.
- [37] Zur Totalsynthese von 19-Norsteroiden via  $\alpha$ -Chinodimethane siehe *SYNFORM* 1983, Nr. 3.
- [38] a) T. Kametani, H. Nemoto, H. Fukumoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3378; b) T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama, H. Matsumoto, K. Fukumoto, *ibid.* 99 (1977) 3461.
- [39] a) S. N. Ananchenko, I. V. Torgov, *Tetrahedron Lett.* 1963, 1553; b) A. V. Zakharchev, S. N. Ananchenko, I. V. Torgov, *ibid.* 1964, 171; c) A. V. Zakharchev, I. Hora, S. N. Ananchenko, I. V. Torgov, *ibid.* 1966, 3585.
- [40] C. H. Kuo, D. Taub, N. L. Wendler, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 3126.
- [41] a) H. Gibian, K. Kieslich, H.-J. Koch, H. Kosmol, C. Rufer, E. Schröder, R. Vössing, *Tetrahedron Lett.* 1966, 2321; b) H. Kosmol, K. Kieslich, R. Vössing, H.-J. Koch, K. Petzoldt, H. Gibian, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 701 (1967) 199.
- [42] C. Rufer, E. Schröder, H. Gibian, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 701 (1967) 206.
- [43] Falls 46 vor der katalytischen Hydrierung acetyliert und das Dihydroprodukt anschließend hydrolysiert wurde, wuchs die Gesamtausbeute für die Umwandlung von *ent*-45 in 47b auf über 50%; siehe [42].
- [44] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* 83 (1971) 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1971) 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 1615.
- [45] a) P. Buchschacher, J.-M. Casal, A. Fürst, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2747; b) T. Wakabayashi, K. Watanabe, J. Kato, *Synth. Commun.* 7 (1977) 239; c) S. Danishefsky, P. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 4975; d) Übersicht: N. Cohen, *Acc. Chem. Res.* 9 (1976) 412.
- [46] K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 3108.
- [47] a) R. A. Micheliz, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, P. A. Wehrli, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 675; b) N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish, G. Saucy, *ibid.* 40 (1975) 681.
- [48] U. Eder, H. Gibian, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer, R. Wiechert, *Chem. Ber.* 109 (1976) 2948.
- [49] Siehe Fußnote 35 von [50].
- [50] G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, F. Adam, H. Baier, G. Frank, G. Dürmer, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 1999.
- [51] a) T. Kametani, H. Matsumoto, H. Nemoto, K. Fukumoto, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2425; b) *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 6218.
- [52] a) W. Oppolzer, D. A. Roberts, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1703; b) W. Oppolzer, K. Bättig, M. Petrzilka, *ibid.* 61 (1978) 1945.
- [53] a) G. Quinkert, K. Opitz, W.-W. Wiersdorff, J. Weinlich, *Tetrahedron Lett.* 1963, 1863; b) G. Quinkert, W.-W. Wiersdorff, M. Finke, K. Opitz, *ibid.* 1966, 2193; c) G. Quinkert, *Photochem. Photobiol.* 7 (1968) 783; d) G. Quinkert, W.-W. Wiersdorff, M. Finke, K. Opitz, F.-G. von der Haar, *Chem. Ber.* 101 (1968) 2302; e) K. H. Grellmann, J. Palmowski, G. Quinkert, *Angew. Chem.* 83 (1971) 209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1971) 196.
- [54] Über Bemühungen, durch reduktive Etherspaltung 73 in 69 oder 70 umzuwandeln, berichteten G. Wittig und M. Leo [55a]; sie isolierten 72 und postulierten ursprünglich 69 als zwischendurch auftretende Verbindung. Später [55b] wurde angenommen, daß zwischendurch 70 auftrete, das zu 72 isomerisierte; es wurde dabei offensichtlich vorausgesetzt, daß der Leser mit den reversiblen *seco/cyclo*-Isomerisierungen von 70 und *rac*-71 zu 69 und mit der irreversiblen Isomerisierung von *rac*-71 zu 72 [53d] vertraut ist und über sie Bescheid weiß.
- [55] a) G. Wittig, M. Leo, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 64 (1931) 2395; b) G. Wittig, *Angew. Chem.* 92 (1980) 671; *Science* 210 (1980) 600.
- [56] a) G. Quinkert, H.-P. Lorenz, W.-W. Wiersdorff, *Chem. Ber.* 102 (1969) 1597; b) G. Quinkert, K. Opitz, W.-W. Wiersdorff, M. Finke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 693 (1966) 44; c) G. Quinkert, J. Palmowski, H.-P. Lorenz, W.-W. Wiersdorff, M. Finke, *Angew. Chem.* 83 (1971) 210; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1971) 198; d) G. Quinkert, T. Tabata, E. A. J. Hickmann, W. Dobrat, *ibid.* 83 (1971) 212 bzw. 10 (1971) 199; e) G. Quinkert, M. Finke, J. Palmowski, W.-W. Wiersdorff, *Mol. Photochem.* 1 (1969) 433.
- [57] Siehe Fußnote 33 von [58].
- [58] G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz, H. Stark, H. Baier, G. Dürmer, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 2335.
- [59] K.-H. Grellmann, H. Weller, E. Tauber, *Chem. Phys. Lett.* 95 (1983) 195.
- [60] R. Haag, J. Wirz, P. J. Wagner, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2595.
- [61] G. Quinkert, *Angew. Chem.* 84 (1972) 1157; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 1072.
- [62] G. H. Posner: *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*. Wiley, New York 1980.
- [63] Zur Herstellung von 83 siehe [64a]; wir [64b] folgten [64c].
- [64] a) R. L. Funk, *Synthesis* 1980, 118; b) H.-G. Schmalz, Diplomarbeit 1983, Universität Frankfurt am Main; c) A. Fischli, M. Klaus, H. Mayer, P. Schönholzer, R. Rüegg, *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 564.
- [65] Siehe Abschnitt 5.3.3 von [58].
- [66] a) Siehe Tabelle 2 von [58]; b) F. Adam, Dissertation, Universität Frankfurt am Main 1982.
- [67] Siehe Abschnitt 2 von [61].
- [68] Siehe Abschnitt 3.4 von [58].
- [69] Das Gleichgewichtsgemisch enthält 65% *rac*-90 und 35% *rac*-91.
- [70] D. Leibfritz, E. Haupt, M. Feigel, W. E. Hull, W.-D. Weber, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 1971.
- [71] G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall, H. Smith, *J. Chem. Soc.* 1963, 5072.
- [72] Siehe Abschnitt 5.6 von [58].
- [73] Siehe Abschnitt 3 von [50].
- [74] H. Stark, Dissertation, Universität Frankfurt am Main 1981.
- [75] Siehe Abschnitt 3.3 von [50].
- [76] Siehe Abschnitte 6.2.1.2 und 6.3.1.3 von [50].
- [77] Siehe Fußnote [29] von [50].
- [78] Siehe Fußnote [75] von [58].
- [79] Siehe Abschnitt 5.8.1 von [58].
- [80] Siehe Tabelle 1 sowie Abbildung 4C von [50].
- [81] W. A. Bone, W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* 67 (1895) 108.
- [82] R. W. Kierstead, R. P. Linstead, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 1952, 3610, 3616.
- [83] S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* 12 (1979) 66, zit. Lit.
- [84] G. Stork, A. R. Schoofs, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 5081.
- [85] Siehe Abschnitte 5.2.1, 5.3.1, 5.5 sowie 5.6 von [58].
- [86] G. C. Rovnyak, Dissertation, Universität Pittsburgh 1970.
- [87] Siehe Abschnitte 6.1.2, 6.2.1.2 sowie 6.3.1.2 von [50].
- [88] *ent*-106b wurde nach [89] aus *rac*-106a und laut [90] aus (*S*)-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäure-bis[(1R,2S,5R)-2-(1-methyl-1-phenylethyl)-5-methylcyclohexylester] durch Hydrolyse und Einwirkung von Diazomethan auf die intermediene Dicarbonsäure gewonnen.
- [89] N. A. Abraham, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1393; obwohl wie in [86] gearbeitet wurde, entstand *ent*-106b statt 106b.
- [90] G. Quinkert, F. Adam, G. Dürmer, *Angew. Chem.* 92 (1982) 866; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 856; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1777.
- [91] Natürliches Methyldiasmonat besteht zu 90% aus 109 und zu 10% aus [(*Z*,1R,2S)-3-Oxo-2-(2-pentenyl)cyclopentyl]essigsäure-methylester; siehe [90].
- [92] S. Danishefsky, G. Rovnyak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 821.
- [93] L. M. Jackman, B. C. Lange, *Tetrahedron* 33 (1977) 2737.
- [94] Zur Konformation von Estern siehe [95].
- [95] a) A. McL. Mathieson, *Tetrahedron Lett.* 1965, 4137; b) R. Schmierer, Dissertation, Universität Stuttgart 1980; c) W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1547.
- [96] V. Prelog, G. Helmchen, *Helv. Chim. Acta* 55 (1972) 2581.
- [97] a) E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6908; b) H. E. Ensley, C. A. Parnell, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1610.
- [98] Siehe Abschnitte 2 sowie 6.1.1.1 von [50].
- [99] Eine sorgfältige Analyse (siehe Abb. 3 von [50]) hat ergeben, daß 113 (*X* = 111) und 114 (*X* = 111) bei der Cyclopropanierung im Verhältnis 98 : 2 entstehen. Das im geringen Anteil entstehende Diastereomer wurde unter optimierten Synthesebedingungen während der Reinigung des rohen Cyclisierungsprodukts vollständig abgetrennt.
- [100] K. H. Overton, *Chem. Soc. Rev.* 8 (1979) 447; dort sowie bei [84] weitere Literaturangaben.
- [101] W. D. Stohrer, *Angew. Chem.* 95 (1983) 642; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 613.
- [102] Die asymmetrische Totalsynthese von enantiomerenreinem Norgestrel 115 mit photochemischer Schlüsselreaktion ist in unserem Laboratorium im Gange: H. Baier, G. Quinkert, unveröffentlicht.
- [103] Das Enolat *rac*-84 spielt eine Rolle bei: a) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5253; b) Y. Ito, M. Kakatsuka, T. Saegusa, *ibid.* 103 (1981) 476; c) W. Oppolzer, M. Petrzilka, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2694; d) S. Sjuric, T. Sarkar, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6885; e) T. Kametani, H. Nemoto, *Tetrahedron Lett.* 1979, 27; f) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, P. Ma, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 1463.
- [104] G. Quinkert, *Angew. Chem.* 90 (1978) 503; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 473.