

Totalsynthese optisch aktiver Steroide, XIV<sup>1)</sup>

## Synthese von Östradiol

Ulrich Eder\*, Heinz Gibian, Gregor Haffer, Günter Neef, Gerhard Sauer und Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen,  
Müllerstraße 170–178, D-1000 Berlin 65

Eingegangen am 29. Dezember 1975

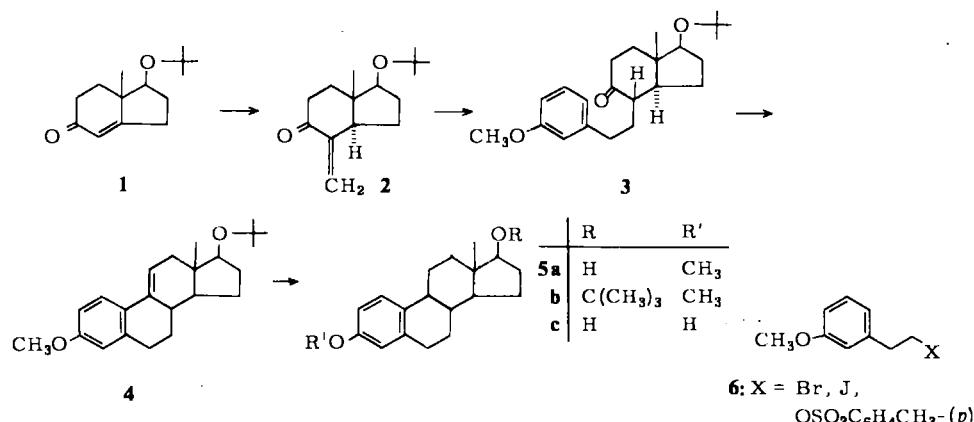
Eine konvergierende Totalsynthese von Östradiol (**5c**) aus dem optisch aktiven CD-Baustein **1** und *m*-Methoxyphenacylbromid (**7**) wird beschrieben.

Total Synthesis of Optically Active Steroids, XIV<sup>1)</sup>

## Synthesis of Estradiol

A total synthesis of estradiol (**5c**) starting from the optically active CD building block **1** and *m*-methoxyphenacyl bromide (**7**) is described.

Vor kurzer Zeit ist von Cohen et al.<sup>2)</sup> über eine Synthese von Östrogenen ausgehend von **1** berichtet worden. Dabei wird der *tert*-Butyläther **1**<sup>3)</sup> in das Methylenketon **2** (3 Reaktionsschritte) übergeführt. Nachfolgende Grignardierung mit *m*-Methoxybenzylmagnesiumchlorid unter Kupfer-Katalyse ergibt das Secosteroid **3**, das durch Ringenschluß zu **4**, Hydrierung und Abspaltung der *tert*-Butyläthergruppe in **5a** umgewandelt wird.



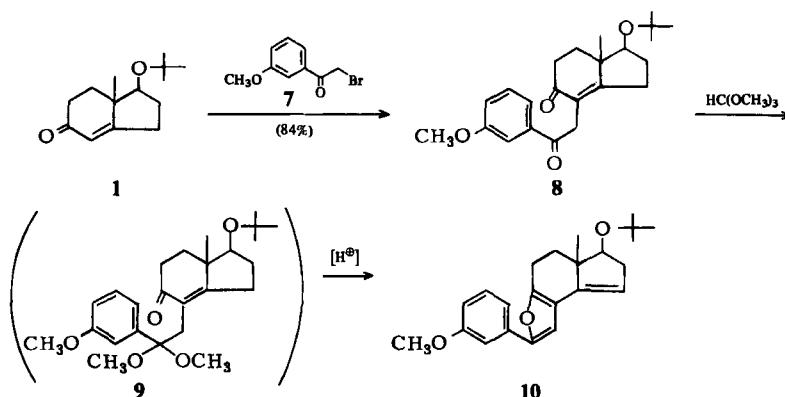
<sup>1)</sup> XIII. Mitteil.: U. Eder, G. Sauer, G. Haffer, J. Ruppert, R. Wiechert, A. Fürst und W. Meier, Helv. Chim. Acta, im Druck.

<sup>2)</sup> N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish und G. Saucy, J. Org. Chem. **40**, 681 (1975).

<sup>3)</sup> R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott und P. A. Wehrli, J. Org. Chem. **40**, 675 (1975).

Unser Ziel war es, aus 1 durch direkte Alkylierung mit einem C<sub>8</sub>-Baustein alternativ das Secosteroid 3 zu synthetisieren. Als AB-Synthon kommt hierfür ein Phenäthylhalogenid oder Tosylat vom Typus 6 in Frage. Diese Alkylierungsmittel sind aber schon mehrfach bei ähnlichen Synthesen mit nur geringem Erfolg (15–30%) verwendet worden<sup>4a, b)</sup>.

Als besseres AB-Synthon bietet sich *m*-Methoxyphenacylbromid (7) an, das von *Los* mit Erfolg für eine 8β-Methyl-D-homosteroidsynthese<sup>5)</sup> und von *Pandit* et al. für die Alkylierung eines Decalinenamins<sup>6)</sup> eingesetzt worden ist. Die mitgeteilten Ergebnisse veranlaßten uns, die Alkylierung von 1 mit 7 zu untersuchen und die gezielte Überführung von 8 in das für eine Hydrierung (Aufbau des *trans*-Perhydroindensystems) sicherlich gut geeignete Indenofuran 10 zu bearbeiten.



Die Alkylierung des *tert*-Butyläthers 1 mit dem Bromid 7 läßt sich in ausgezeichneter Ausbeute (84 %) erreichen, wenn man zu der aus 1 mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran hergestellten Dienolatlösung sehr schnell bei –10 bis –20°C eine konzentrierte Lösung des Bromids 7 zusetzt. Wir nehmen an, daß aufgrund der großen Reaktivität von 7 durch eine auch noch bei –10 bis –20°C schnelle Alkylierungsreaktion eine Umprotonierung zwischen dem Dienolat von 1 und dem Monoalkylierungsprodukt 8 und damit die befürchtete Doppelalkylierung nahezu vollkommen unterdrückt wird.

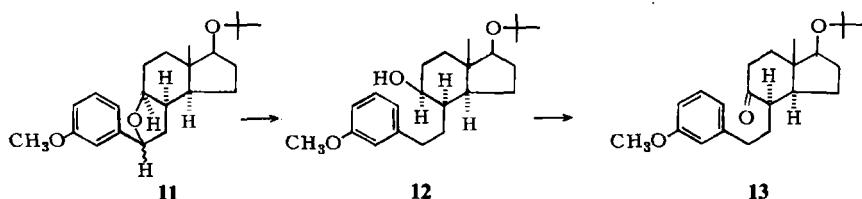
Für die Überführung von 8 in das Indenofuran 10 lassen sich verschiedene saure Katalysatoren wie Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol oder Toluol verwenden; prinzipiell ist so das Indenofuran 10 darzustellen, jedoch führen diese Verfahren aufgrund der benötigten langen Reaktionszeiten (5–10 h, 80°C) und der Säurelabilität der *tert*-Butylätherschutzgruppe zu beträchtlichen Nebenreaktionen. Nach selektiver Acetalisierung der aromatischen Carbonylgruppe mit Orthoameisensäure-trimethylester zum Dimethylacetal 9 tritt jedoch mit sehr wenig *p*-Toluolsulfonsäure eine glatte Cyclisierung zum Indenofuran 10 ein (Ausb. 88%). Die Hydrierung von 10 führt zu dem überraschenden Befund, daß die selektive Ab-

<sup>4a)</sup> D. J. Crispin, A. E. Vanstone und J. S. Whitehurst, J. Chem. Soc. C 1970, 10. — <sup>4b)</sup> G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall und H. Smith, J. Chem. Soc. 1963, 5072.

<sup>5)</sup> D. J. France, J. J. Hand und M. Los, J. Org. Chem. 35, 468 (1970).

<sup>6)</sup> H. K. Pandit, H. R. Reus und K. DeJonge, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 89, 956 (1970).

sättigung der 14,15-Doppelbindung nicht möglich ist. Es lassen sich nur Gemische an Ausgangsmaterial 10 und dem Tetrahydrofuran 11 isolieren. Mit Pd/Kohle in Methanol bei Raumtemperatur und Normaldruck wird nach einer Hydrierzeit von 2–3 h in nahezu quantitativer Ausbeute das Tetrahydrofuran 11 gebildet, das durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 28–30 h weitere 0.5–0.8 mol Wasserstoff unter teilweiser Bildung des Secoalkohols 12 aufnimmt. Wesentlich schneller und mit besseren Ausbeuten lässt sich die Hydrierung 10 → 12 unter Druck (Raumtemp., Methanol, Pd/C, 40 at H<sub>2</sub>, 4 h) durchführen. In einer Ausbeute von 84% wird so der kristalline Alkohol 12 erhalten, der nach Jones-Oxidation<sup>7)</sup> zu 13 und nach Äquilibrierung der Seitenkette mit Natrium-methylat/Methanol das ölige Secoketon 3 in einer Ausbeute von 95% ergibt.



Die Konfiguration an C-3a bei 12 und 13 bzw. am C-8a bei 11 ist aus den NMR-Spektren zu entnehmen. Die drei Verbindungen zeigen das für eine *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D typische Triplet (J = 7.5 Hz) des zur *tert*-Butoxy-Gruppe geminalen,  $\alpha$ -ständigen Protons; die Lage des Triplets ist für 11 δ = 3.30 ppm, für 12 3.28 und für 13 3.40. Zusätzlich ist die Konfiguration an C-3a und auch an C-4 in 13 durch die Umwandlung in das bekannte 3 und durch dessen Überführung in Östron abgesichert. Eine rein spektroskopische Aussage für die *R*-Konfiguration (axiale Seitenkette) an C-4 in 13 lässt sich nicht aus dem NMR-, wohl aber aus dem CD-Spektrum erhalten, das, wie von der Oktantenregel für einen axial orientierten Substituenten an C-4 gefordert wird, im Vergleich zu dem stark positiven Cotton-Effekt bei 3 einen stark verminderten, aber noch positiven Cotton-Effekt aufweist. Auf der Basis dieser eindeutigen Konfigurationsbestimmung in 13 kann jetzt rückschließend die *R*-Konfiguration (axialer Substituent) an C-8b in 11 und C-4 in 12 abgeleitet werden. Somit verbleibt nur noch die Konfigurationszuordnung an C-5 bei 12 und an C-3a bei 11. Aus dem sehr breiten Signal (Basisbreite 26 Hz) für das Proton am C-5 in 12 muß auf mindestens eine axial-axial-Kopplung geschlossen werden, so daß mit ziemlicher Sicherheit die 5β-OH-Anordnung (äquatorialer Alkohol) vorliegt. Daraus kann für 11 die gleiche Konfiguration (äquatoriale OR-Gruppe) an C-3a – ein in der Weiterreaktion zu 12 nicht mehr tangiertes Zentrum – gefolgert werden. An C-2 in 11 liegt nur eine Konfiguration vor, die aus spektroskopischen Daten nicht abzuleiten ist.

Die Cyclisierung von 3 mit 10 N HCl/Methanol liefert, wie von Cohen et al.<sup>2)</sup> beschrieben, zu 82% das Cyclisierungsprodukt 4, das mit gleich guter Ausbeute auch aus der nicht äquilibrierten Verbindung 13 erhalten wird. Bei 13 findet vor der Cyclisierung zu 4 eine sauer katalysierte Äquilibrierung statt, wie sich dünnenschichtchromatographisch nachweisen lässt. Cyclisierungsprodukte mit einer 8α-H-Konfiguration konnten nicht aufgefunden werden.

<sup>7)</sup> A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones und A. J. Lemkin, J. Chem. Soc. 1953, 2548.

Das aus der Hydrierung von 4 mit Pd/Kohle in Essigester zu 73% erhältliche Östra-diol-derivat 5b wird durch 4 N HCl in siedendem Dioxan in den Östradiol-3-methyläther 5a umgewandelt, dessen Ätherspaltung zu 5c mit HBr/Eisessig bei 100°C in guter Ausbeute verläuft.

Den Herren Drs. G. Cleve, D. Rosenberg und A. Seeger danken wir für die Interpretation der NMR- und CD-Spektren. Unser besonderer Dank gilt Frau H. Twardowski für die äußerst geschickte präparative Mitarbeit. Die Elementaranalysen wurden in unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium unter Leitung von Herrn Dipl.-Ing. J. Huber ausgeführt.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztisch. — NMR-Spektren: TMS als interner Standard, HA 100 der Fa. Varian. — IR-Spektren: Perkin-Elmer Modell 621. — UV-Spektren: in Methanol, Beckman DK 1A.

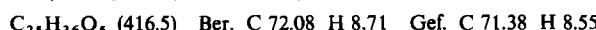
(*1S,7aS*)-(+)-*1-tert-Butoxy-4-(3-methoxyphenacyl)-7a-methyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-on* (8): Die Suspension von 10.7 g NaH und 90 g 1<sup>3)</sup> in 1.2 Liter frisch über Lithiumaluminiumhydrid destilliertem Tetrahydrofuran wird unter Argon-Schutzgas 20 h unter Rückfluß gekocht. Die hellbraune, klare Lösung wird auf -20°C abgekühlt und unter intensivem Röhren innerhalb von 3 min mit einer auf -10°C gekühlten Lösung von 102 g *m*-Methoxyphenacylbromid (7) in 540 ml absol. Tetrahydrofuran versetzt. Es findet ein Temperaturanstieg bis -10°C statt. Nach 4 h bei -10°C tropft man 500 ml halbgesättigte Natriumdihydrogenphosphatlösung zu, destilliert die Hauptmenge des Lösungsmittels i. Vak. ab und extrahiert den Rückstand mehrfach mit Methylenechlorid. Durch Kristallisation des Rohproduktes (167 g) aus Diisopropyläther erhält man 73.4 g 8 vom Schmp. 76-78°C. Aus der Mutterlauge lassen sich weitere 52.9 g durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aceton (20%) gewinnen. 126.3 g (84%) vom Schmp. 76-78°C.

IR (KBr): 1690 (aromat. C=O), 1660 ( $\alpha, \beta$ -unges. C=O), 1645 (C=C), 1592 und 1485 cm<sup>-1</sup> (Aromat). — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  306 nm ( $\epsilon = 2720$ ), 250 (21200), 217 (26800). — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.14$  ppm (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>), 3.63 (t,  $J = 8$  Hz, 1 H, CHOR), 3.84 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O). — CD (Dioxan):  $\lambda = 247$  nm ( $\Delta \epsilon = -17.1$ ), 322 (+2.35), 333 (+3.00), 345 (+2.59).



(*1S,7aS*)-(+)-*1-tert-Butoxy-7a-methyl-4-(3,β,β-trimethoxyphenäthyl)-5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-on* (9): Die Lösung von 5 g 8 in 50 ml absol. Methanol und 5 ml Orthoameisensäure-trimethyl-ester wird auf 0°C abgekühlt, mit 25 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 24 h bei Eiskühlung gerührt. Man gießt in 200 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Äther und destilliert das Lösungsmittel nach Neutralwaschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. ab: 5.15 g (92%) farbloses Öl, das nach Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/Essigester = 3:1) neben  $\approx 5\%$  8 nur einen Fleck zeigt. Die analytische Probe wurde wegen der Empfindlichkeit von 9 unter beträchtlichen Verlusten durch Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Akt. III, neutral mit Hexan/Essigester (0-40%) gewonnen.

IR (Film): 1668 ( $\alpha, \beta$ -unges. C=O), 1640 (C=C), 1600, 1585 und 1483 cm<sup>-1</sup> (Aromat). — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  280 nm ( $\epsilon = 2810$ ), 253 (9600), 215 (10200). — NMR ([D<sub>6</sub>]Benzol):  $\delta = 0.9$  ppm (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>), 3.26 und 3.28 (2s, 6 H, C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O). — CD (Dioxan):  $\lambda = 336$  nm ( $\Delta \epsilon = +2.03$ ), 314 (+1.05), 285 (+0.59), 279 (+0.61), 241 (-6.78).



*(5aS,6S)-(+)-6-tert-Butoxy-2-(3-methoxyphenyl)-5a-methyl-5,5a,6,7-tetrahydro-4H-indeno[5,4-b]furan (10)*

a) Aus der siedenden Lösung von 4.8 g rohem **9**, 25 mg wasserfreier *p*-Toluolsulfonsäure und 100 ml absol. Benzol werden innerhalb von 3 h 30 ml Lösungsmittel abdestilliert. Nach Abkühlen wird mit 50 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und 100 ml Benzol versetzt, die organische Phase abgetrennt und mit Wasser neutralgewaschen. Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 3.52 g (86%). Schmp. 77.5–79.5°C,  $[\alpha]_D^{RT} = +4.8^\circ$  ( $c = 1$ , Benzol).

IR (KBr): 1665, 1618, 1585, 1555 und 1490  $\text{cm}^{-1}$  (Furan und Aromat). – UV:  $\lambda_{\max}$  317 nm ( $\epsilon = 15500$ ), 308 (19100), 297 sh (18100), 222 (30200). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.98$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 4.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5.43 (m, 1H, 8-H), 6.61 (s, 1H, 1-H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3$  (352.4) Ber. C 78.37 H 8.01 Gef. C 78.51 H ...

b) Die Lösung von 50 g **8** in 500 ml absol. Methanol und 50 ml Orthoameisensäure-trimethyl-ester wird nach Zugabe von 250 mg *p*-Toluolsulfonsäure 30 h bei Eiskühlung gerührt. Man destilliert dann das Methanol und den überschüss. Orthoameisensäureester i. Vak. bei 15–20°C Badtemp. ab, fügt 1 Liter absol. Benzol zu dem hellgrünen Rückstand und erhitzt zum Sieden. Im Verlaufe von 4 h werden 500 ml Lösungsmittel abdestilliert. Die Aufarbeitung erfolgt analog a). 41.8 g (88%) vom Schmp. 77–79.5°C.

*(3aS,5aS,6S,8aS,8bR)-(+)-6-tert-Butoxy-2-(3-methoxyphenyl)-5a-methylperhydroindeno[5,4-b]furan (11):* 0.5 g **10** werden in 20 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 100 mg Pd/C (10%) bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Innerhalb von 4 h werden 99 ml Wasserstoff aufgenommen. Das ölige Rohprodukt wird an Kieselgel mit Hexan/Aceton (0–20%) chromatographiert; man erhält 0.453 g (89%) farbloses Öl.

IR (Film): 1610, 1600, 1586 und 1490  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\max}$  280 nm ( $\epsilon = 1900$ ), 273 (2080), 217 (8340). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 3.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 6-H), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.14 (m, 1H, 3a-H), 4.91 (m, 1H, 2-H). – CD (Dioxan):  $\lambda = 281$  nm ( $\Delta\epsilon + 0.387$ ), 274 (+0.471).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$  (358.5) Ber. C 77.05 H 9.56 Gef. C 77.28 H 9.61

*(1S,3aS,4R,5S,7aS)-(+)-1-tert-Butoxy-4-(3-methoxyphenäthyl)-7a-methylperhydroinden-5-ol (12):* 23.4 g **10** werden bei Raumtemp. in 600 ml Methanol mit 2.34 g Pd/Kohle (10%) bei 40 at Wasserstoffdruck hydriert. Nach 4 h wird vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Hexan zur Kristallisation gebracht. 20.06 g (84%) vom Schmp. 83–84°C und  $[\alpha]_D^{RT} = +56.3^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR (KBr): 3400 (OH), 1615 und 1600  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\max}$  279 nm ( $\epsilon = 1750$ ), 272 (1860), 267 sh (1370), 217 (7470). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.80$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 2.64 (m, 2H, Ar $\text{CH}_2$ ), 3.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CHOR), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.78 (m, 1H, 5-H). – NMR ( $[\text{D}_5]-\text{Pyridin}$ ):  $\delta = 0.92$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.06 (m, 1H, 5-H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$  (360.5) Ber. C 76.62 H 10.07 Gef. C 76.41 H 10.23

*(1S,3aS,4R,7aS)-(+)-1-tert-Butoxy-4-(3-methoxyphenäthyl)-7a-methylperhydroinden-5-on (13):* Zu der auf –10°C abgekühlten Lösung von 3.6 g **12** in 70 ml Aceton tropft man unter Rühren 2.6 ml 8 N Chromsäurelösung (Jones-Reagenz), röhrt 20 min nach, verdünnt mit 100 ml Wasser und extrahiert mit Methylenechlorid. Nach Neutralwaschen mit halbgesätt. Kochsalzlösung wird das Methylenchlorid i. Vak. bei 20°C abdestilliert. Das Oxidationsprodukt (3.51 g, 98%) ist nach der Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/Essigester = 2:1) einheitlich. IR (Film): 1710 (C=O), 1615 und 1600  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\max}$  279 nm ( $\epsilon = 1830$ ), 273 (2050), 217 (8310). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.04$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 3.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CHOR), 3.81 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ). – CD (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  312 ( $\Delta\epsilon + 0.116$ ), 303 (+0.105), 294 (+0.060) und 275 (+0.15).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$  (358.5) Ber. C 77.05 H 9.56 Gef. C 76.38 H 9.41

(*1S,3aS,4S,7aS*)-(+)-*1-tert-Butoxy-4-(3-methoxyphenethyl)-7a-methylperhydroinden-5-on* (**3**): Die Lösung von 0.6 g **13** (rohes Oxidationsprodukt) in 10 ml Methanol wird mit 100 mg NaOCH<sub>3</sub> versetzt und unter Argonschutzgas 3 h bei Raumtemp. gerührt. Dann fügt man 10 ml gesätt. Natriumdihydrogenphosphatlösung zu, destilliert das Methanol i. Vak. ab und extrahiert den Rückstand mit Methylenechlorid. 0.57 g (95%) farbloses Öl; nach Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/Essigester = 2:1) einheitlich und etwas unpolarer als **13**.

IR (Film): 1705 (C=O), 1620 und 1595 cm<sup>-1</sup> (Aromat). — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  280 nm ( $\epsilon$  = 1790), 272 (2050), 216 (8250). — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.03 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3.46 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H, CHOR), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O). — CD (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  300 ( $\Delta\epsilon$  + 1.44), 295 (+ 1.50).

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (358.5) Ber. C 77.05 H 9.56 Gef. C 77.21 H 9.61

*17β-tert-Butoxy-3-methoxy-1,3,5(10),9(11)-östratetraen* (**4**): Zu der auf 10°C abgekühlten Lösung von 3.4 g **13** in 70 ml Methanol tropft man innerhalb von 10 min 7 ml 10 N HCl. Nach 1 h beginnt das Cyclisierungsprodukt auszufallen. Nach weiteren 6 h bei Raumtemp. und 1 h bei -10°C wird der kristalline Niederschlag abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. 2.63 g (82%), Schmp. 131–133°C (Lit.<sup>2)</sup> 133–134°C), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = 102.3° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

*Östradiol* (**5c**): Die Lösung von 10 g **4** in 200 ml Essigsäure-äthylester wird nach Zugabe von 0.7 g Pd/Kohle (10%) bei Normaldruck und Raumtemp. hydriert. Innerhalb von 1.5 h werden 715 ml H<sub>2</sub> aufgenommen. Der nach Abfiltrieren und Abdestillieren verbleibende Rückstand wird aus Methanol kristallisiert. Man erhält 7.1 g (71%) **5b** mit Schmp. 95–96°C (Lit.<sup>2)</sup> 90–92°C), die in 160 ml Dioxan und 32 ml 4 N HCl 5 h unter Argonschutzgas unter Rückfluß gekocht werden. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und mit Methylenechlorid extrahiert. Nach Neutralwaschen mit Wasser und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 5.81 g roher Östradiol-3-methyläther **5a**. Dieses Rohprodukt löst man in 23 ml HBr/Eisessig (≈ 40 proz.) und 6 ml Wasser, erhitzt 3 h auf dem Dampfbad, röhrt in eiskalte halbesättigte Kochsalzlösung ein, extrahiert mit Methylenechlorid und wäscht mit Wasser neutral. Nach Kristallisation aus Methanol/Tetrahydrofuran werden 3.93 g (49%, bez. auf **4**) **5c** vom Schmp. 175–178°C (Lit. 176–177°C) erhalten.

[554/75]