

Präparative Organische Elektrochemie, IV¹⁾**Lösungsmittelleffekte bei der elektrolytischen Reduktion von Steroiden mit aromatischem A- und B-Ring**

Klaus Junghans*, Georg-Alexander Hoyer und Gerhard Cleve

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,

D-1000 Berlin 65, Postfach 650311

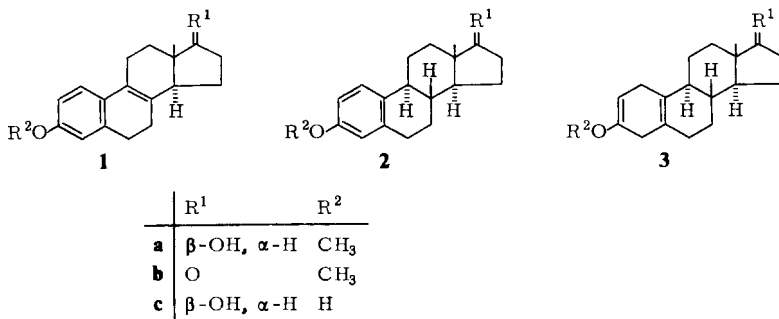
Eingegangen am 17. November 1978

Elektrolyse der Equilenin-3-methylether-Derivate **4a, b** in flüssigem Ammoniak liefert die im Ring A reduzierten Enolether **5a, b**, analog ergeben die β -Naphtholabkömmlinge **8a–c** sowie **11** ein Gemisch der isomeren 3-Hydroxyverbindungen **9a, d** bzw. **9b, e** mit reduziertem A-Ring. Eine Reduktion des B-Ringes gelingt nur durch Elektrolyse in flüssigem Methylamin. Die Konfiguration an C-3 von **9a–f** wird spektrometrisch eindeutig ermittelt.

Preparative Organic Electrochemistry, IV¹⁾**Solvent Effects in the Electrochemical Reduction of Steroids with Aromatic A- and B-Rings**

Electrolysis of the 3-methyl ether derivatives of equilenine **4a, b** in liquid ammonia gives the ring A reduced enolethers **5a, b**, while the β -naphthol derivatives **8a–c** and **11** give the isomeric products **9a, d** or **9b, e**, respectively, with a reduced A-ring. Reduction of the aromatic ring B can only be achieved by electrolysis in liquid methylamine. The configuration at C-3 of **9a–f** can be proven unequivocally by spectrometric methods.

Die Reduktion aromatischer Ether, wie z. B. **2a**, zu dem unkonjugierten Dien **3a** wird normalerweise mit Alkalimetallen in flüssigem Ammoniak unter Zusatz von Alkoholen als Protonendonator durchgeführt (Birch-Reduktion)²⁾.



Dasselbe Resultat wird auch bei der Reduktion mit Lithium in Aminen von niedriger Molmasse, wie Methylamin oder Ethylendiamin, erhalten³⁾, wobei ein Zusatz von Alkohol als Protonendonator nicht notwendig ist. Es ist bekannt, daß die Reduktionen in Aminen meist weitergehend und weniger selektiv verlaufen als in flüssigem Ammoniak⁴⁾.

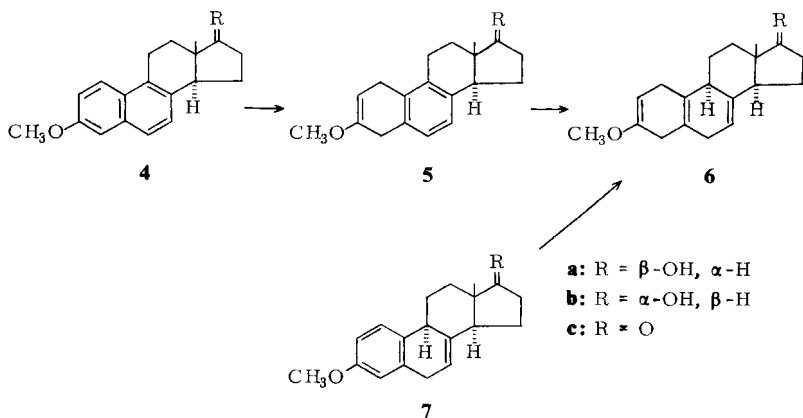
Die elektrolytische Reduktion von **2a** in Methylamin⁵⁾ oder Ethylendiamin⁶⁾ mit Lithiumchlorid als Leitsalz in einer ungeteilten Zelle führt in guten Ausbeuten zu dem Dien **3a**. Unter den gleichen Bedingungen erfolgt in flüssigem Ammoniak keine Reduktion, auch nicht in Gegenwart eines Alkohols¹⁾. Eine konjugierte Doppelbindung, wie z. B. die 8,9-Doppelbindung in **1a**, wird dabei selektiv, d. h. ohne daß der A-Ring angegriffen wird, reduziert¹⁾.

Es interessierte daher, welche Auswirkungen eine zusätzliche Konjugation, z. B. in Form eines aromatischen A- und B-Ringsystems, auf die Reduzierbarkeit dieser Verbindungen bei der elektrolytischen Reduktion in Abhängigkeit vom Reaktionsmedium besitzt.

1. Elektrolytische Reduktion von Equilenin-3-methylether-Derivaten

Die Elektrolyse von 17-Dihydroequilenin-3-methylether (**4a**) in flüssigem Ammoniak mit Lithiumchlorid als Leitsalz in einer ungeteilten Zelle zwischen zwei Platinelektroden liefert in 86proz. Material- und 40proz. Stromausbeute die im A-Ring reduzierte Verbindung **5a**. Die Gegenwart eines Alkohols als Protonendonator ist dabei nicht erforderlich. Eine auch nur teilweise Weiterreduktion zu **6a** ließ sich auch nach Zusatz von Ethanol und durch längere Elektrolysezeiten (Stromausbeute <1%) nicht erreichen.

Die Elektrolyse von **4b** ergibt analog **5b** in sehr guter Ausbeute.



Im Verlauf der Elektrolyse von **4a** in Methylamin anstelle von Ammoniak unter sonst gleichen Bedingungen zeigte die gaschromatographische Analyse der Reaktionsprodukte neben **5a** eine neue Verbindung, die während der Reaktion auf Kosten von **5a** gebildet wurde. Diese Verbindung wurde isoliert und als das im A- und B-Ring reduzierte Trien **6a** identifiziert. **6a** entsteht auch durch Elektrolyse von 17-Dihydroequilenin-3-methylether (**7a**) in Methylamin.

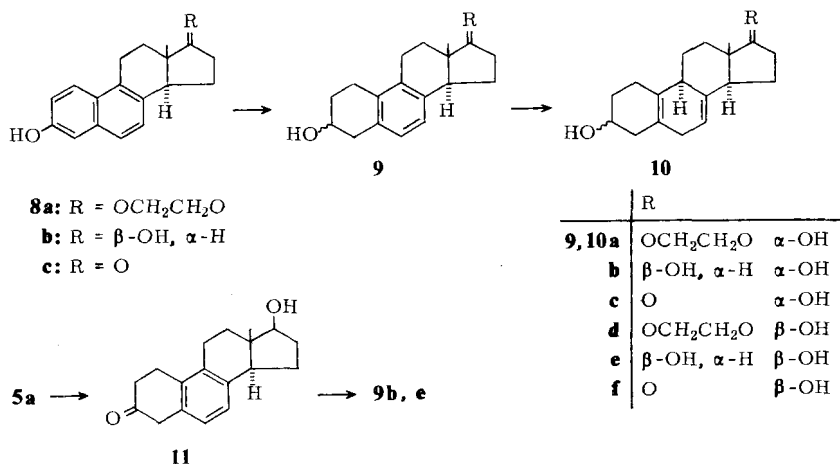
Die elektrolytische Reduktion von **4b** in Methylamin verläuft analog und führt zu **6b**.

Die Konstitutionen von **5a**, **b**, **6a**, **b** ergeben sich zwanglos aus den Spektren (s. exp. Teil). **6a** und **b** liegen in der $9\alpha\text{H}, 14\alpha\text{H}$ -Konfiguration vor, wie aus Berechnungen der Signallage der 13-Methylgruppe im NMR mit Inkrementen^{7, 8)} und Vergleich mit den gemessenen Werten (**6a**: ber. $\delta = 0.64$, gef. 0.64; **6b**: ber. 0.56, gef. 0.57) folgt. Sollten die beiden Verbindungen die $9\beta\text{H}, 14\alpha\text{H}$ -Konfiguration besitzen, so würde man eine Signallage bei tieferem Feld erwarten⁹⁾.

2. Elektrolytische Reduktion von Equilenin-Derivaten

Unter den normalen Bedingungen der Birch-Reduktion sind Steroide mit einer freien Phenolgruppe, wie z. B. in **1c**¹⁰⁾ oder in **2c**¹¹⁾, nicht reduzierbar. Dagegen liefert die Elektrolyse der im A- und B-Ring aromatischen Steroide **8a–c** in flüssigem Ammoniak in einer ungeteilten Zelle mit überraschend hoher Stromausbeute (70%) ein Produkt mit reduziertem A-Ring (**9a, d** bzw. **9b, e**). Ebenso wie im Fall der Methylether **4** war auch in Gegenwart eines Alkohols keine Reduktion zu im B-Ring reduzierten Verbindungen **10** zu beobachten.

Die Reduktion des B-Ringes ist dagegen, wenn auch mit einer niedrigeren Stromausbeute (ca. 5%), durch Elektrolyse in Methylamin möglich.



Das Produkt der Elektrolyse von **8a** in flüssigem Ammoniak besteht aus einem Gemisch der Isomeren **9a** und **d** im Verhältnis ca. 1:1, das durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton oder Diisopropylether getrennt werden konnte. Im Gegensatz zu früheren Angaben¹²⁾ gelang es uns nicht, durch fraktionierte Kristallisation des bei der Elektrolyse von **8b** erhaltenen Reaktionsproduktes die Verbindungen **9b** und **e** rein zu isolieren. Diese wurden daher durch saure Acetalspaltung von **9a** und **d** zu den Ketonen **9c** bzw. **f** und anschließende Natriumborhydrid-Reduktion hergestellt.

Die Reduktion des A-Ringes verläuft mit Sicherheit schrittweise unter Absättigung zunächst einer Doppelbindung, wobei das Keton **11** als Zwischenstufe auftritt. **11** wurde aus **5a** durch Hydrolyse hergestellt und ergab nach der Elektrolyse in flüssigem Ammoniak ein identisches Isomerengemisch wie **8b**.

Die elektrolytische Reduktion von A-B-aromatischen Steroiden mit freier phenolischer OH-Gruppe verläuft somit nicht stereoselektiv. Es ist bekannt, daß die elektrolytische Reduktion von 3-Ketosteroiden mit gesättigtem B-Ring stereoselektiv verläuft¹³⁾. Durch die Einebnung des B-Ringes kann **11** jedoch in beiden Halbsesselkonformationen vorliegen, aus denen unterschiedliche Reduktionsprodukte (**9b** und **e**) auch bei stereoselektivem Verlauf der Reaktion zu erwarten sind.

3. Konfigurationsanalyse der Reduktionsprodukte 9 und 10

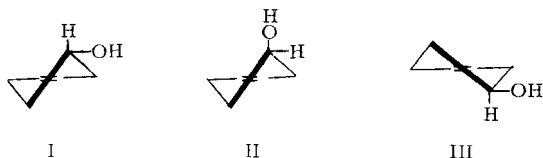
Die aromatischen B-Ring-Steroide **9a–f** sind schon von *Banerjee* und *Nadamuni*¹²⁾ beschrieben worden. Sie stellten **9a** und **d** durch Hydrierung von d-Equilenin-ethylenacetal (**8a**) in wäßriger Kalilauge mit Raney-Nickel her. Die Verbindungen **9b, c, e** und **f** wurden durch Folgereaktionen erhalten.

Die Konfigurationszuordnung am Zentrum C-3 erfolgte über Unterschiede in der optischen Rotation und der Schmelzpunkte im Vergleich zu den strukturell gesicherten Steroiden Neoergosterin ($3\beta\text{-OH-}\Delta^{5(10),6,8}$) und Epineoergosterin ($3\alpha\text{-OH-}\Delta^{5(10),6,8}$). Unseres Erachtens ist die Beweisführung nicht zwingend. Eine eindeutige Zuordnung mit spektrometrischen Methoden ist wünschenswert.

Die von uns hergestellten Verbindungen **9a–f** sind identisch mit den von *Banerjee* und *Nadamuni*¹²⁾ beschriebenen, wie die Schmelzpunktsvergleiche zeigen.

Die NMR-, IR- und UV-Spektren der Epimerenpaare **9a/9d**, **9b/9e** und **9c/9f** sind jeweils äußerst ähnlich. Geringe Unterschiede sind vorhanden, jedoch nicht als Zuordnungshilfen interpretierbar.

Die CD-Spektren zeigen dagegen deutliche und charakteristische Unterschiede. Beim Vergleich mit dem Spektrum von Neoergosterin [λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 270 (+0.10), 279 nm (+0.15)], das in eindeutiger literaturbekannter^{14, 15)} Reaktionsfolge aus Ergosterin dargestellt wurde, ergibt sich, daß **9d–f** gleiche A-Ringkonformation wie Neoergosterin haben. Da Neoergosterin eine 3β -Hydroxygruppe besitzt und das 3-H im NMR ein breites Signal aufweist, muß Neoergosterin in der Konformation III vorliegen. **9d–f** zeigen ebenfalls breite 3-H-Signale im NMR. Sie liegen deshalb auch in der Konformation III vor und besitzen 3β -Hydroxygruppen. **9a–c** haben nach NMR äquatoriale 3-Hydroxygruppen, nach CD aber eine andere A-Ringkonformation als Neoergosterin. Es kommt also nur Form I in Frage, d. h. die 3-Hydroxygruppe bei **9a–c** muß α -ständig sein.



Eine weitere Zuordnungsmöglichkeit eröffnen die NMR-Spektren der epimeren 5(10),7-Östradienderivate **10a** und **d**, die durch Elektrolyse von **9a** bzw. **d** in Methylamin erhalten wurden. Aus Berechnungen der Signallage der 13-Methylgruppe mit Inkrementen^{7–9)} und Vergleich mit den gemessenen Werten (**10a** und **d**: ber. $\delta = 0.73$, gef. 0.73) ergibt sich, daß sowohl **10a** als auch **10d** die $9\alpha\text{H}, 14\alpha\text{H}$ -Konfiguration besitzen.

Von *Bhacca* und *Williams*¹⁶⁾ ist beschrieben worden, daß die epimeren 3-Hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -steroiden durch die unterschiedlichen Signalbreiten von 3-H auseinandergehalten werden können. Während die 3α -Hydroxyverbindung in der Konformation I vorliegt und damit ein breites 3-H-Signal aufweist, besitzt die 3β -Hydroxyverbindung die Konformation II und nicht III und damit ein schmales 3-H-Signal. Analoge Verhältnisse sind bei den aromatischen B-Ring-Steroiden nicht zu beobachten. Die 3-H-Signale sind jeweils breit. Die Epimeren liegen in den Konformationen I und III vor, mit denen eine Konfigurationszuordnung an C-3 nicht möglich ist.

Bei **10a** und **d** dagegen beobachten wir die gleichen Konformerenverhältnisse wie bei den 5(10)-Östrenen. Es sind die Konformationen I und II besetzt mit einem breiten bzw. schmalen 3-H-Signal. Danach besitzt **10a** eine 3 α -Hydroxygruppe und **10d** eine 3 β -Hydroxygruppe. Da **10a** und **d** durch elektrochemische Reduktion von **9a** bzw. **d** hergestellt wurden, lassen sich die für **10a** und **d** getroffenen Konfigurationszuordnungen auf **9a** und **d** und damit weiter auch auf **9b** und **c** sowie **9e** und **f** übertragen.

Die beiden beschrittenen Wege der Konfigurationszuordnung, nämlich Korrelation der CD-Spektren mit dem von Neoergosterin sowie Analyse der NMR-Spektren, führen zum gleichen Ergebnis und stimmen mit den Zuordnungen von *Banerjee* und *Nadamuni*¹²⁾ überein, die somit zweifelsfrei gesichert werden.

4. Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen frühere Beobachtungen, daß die Reduktion des Steroid-A-Ringes durch die zusätzliche Konjugation im B-Ring sehr erleichtert wird. So konnte **5a** nicht nur durch Birch-Reduktion von **4a** mit Natrium in Ammoniak¹⁷⁾, sondern auch durch Reduktion von **4c** mit Natrium in Ethanol erhalten werden, wobei in diesem Fall nach Hydrolyse **11** isoliert wurde¹⁸⁾. Analog wurde 2-Tetralon durch elektrolitische Reduktion von 2-Naphthylethern in Dioxan/Wasser mit Tetrabutylammoniumiodid als Leitsalz nach Hydrolyse des Reaktionsproduktes erhalten¹⁹⁾. Eine elektrolitische Reduktion des verbleibenden Aromaten ist unter diesen Bedingungen nicht möglich. Jedoch auch unter den Bedingungen der Birch-Reduktion ist die Reduktion des vierfach substituierten B-Ringes nur schwer zu erreichen und läuft im Vergleich zum (unkonjugierten) A-Ring nur mit verminderter Geschwindigkeit ab^{20, 2c)}.

Die Stromausbeute der in dieser Arbeit beschriebenen elektrolitischen Reduktionen kann als relatives Maß für die Reduzierbarkeit der einzelnen Gruppen dienen: während die Elektrolyse von **2a** unter den angegebenen Bedingungen in Methylamin mit einer Stromausbeute von ca. 15% bis zum vollständigen Umsatz verläuft²¹⁾, liegt sie, wie die Auswertung des Gaschromatogramms während der Reaktion zeigt, für die Reduktion des A-Ringes von **4a** bei ca. 45%. Der B-Ring wird dagegen mit einer Stromausbeute von nur ca. 5% zu **6a** reduziert. Auch in flüssigem Ammoniak ist die Stromausbeute bei der Reduktion des A-Ringes sowohl der Naphthylether **4a, b** als auch der 2-Naphthol-derivate **8a–c** mit 40 bzw. 70% bemerkenswert hoch, wobei ein Alkohol zur Reduktion jeweils nicht notwendig ist.

Die beschriebenen Versuche sind ein weiteres Beispiel für das unterschiedliche Verhalten von flüssigem Ammoniak und Aminen als Reaktionsmedium bei der elektrolitischen Reduktion von aromatischen Verbindungen. In Methylamin wird, in Analogie zur Reduktion mit Alkalimetall, die durchgreifendere Reduktion beobachtet, gelegentlich jedoch auch zusammen mit der Bildung von mehr Nebenprodukten als in Ammoniak⁴⁾. Ammoniak ist daher das besser geeignete Reaktionsmedium für selektive elektrolitische Reduktionen, bei denen ein aromatischer Ring nicht reduziert werden soll.

Eine befriedigende Deutung für die beobachteten Unterschiede steht noch aus.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Apparat nach Dr. Tottoli, unkorrigiert. — IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 621, in getemperten KBr-Tabletten. — UV-Spektren: Cary 14, in Methanol. — CD-Spektren: Jouan Dichrographie CD 185, in Methanol. — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian HA 100, in CDCl_3 , wenn nicht anders angegeben, mit Tetramethylsilan als internem Standard. α_D -Werte: in CHCl_3 ($c = 0.5$).

Elektrolyse: In ein 250-ml-Doppelmantelglasgefäß, versehen mit Schlifföffnungen für Elektroden, Thermometer, Rückflußkühler und Probennahme, werden das Steroid, gelöst in 30 ml THF, und 1.5 g Lithiumchlorid unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit eingefüllt und langsam 200 ml Ammoniak (Methylamin) einkondensiert. Der Mantel des Elektrolysegefäßes und der Kühler werden dabei von einem Kryostaten (Ultra-Kryomat K 90 DW, Fa. Meßgerätekwerk Lauda) gespeist. Die Lösung wird bei -40°C (-10°C) zwischen zwei Platinelektroden bei 1 A elektrolysiert (Stromquelle: Power supply HR 160-1.5 B der Firma Systron-Donner GmbH, München). Nach beendeter Elektrolyse läßt man das Ammoniak (Methylamin) verdampfen, versetzt den Rückstand mit Wasser und filtriert das Reaktionsprodukt ab, das i. Vak. bei Raumtemp. getrocknet wird. Der Gehalt der Probe wird durch gaschromatographischen Vergleich (HP 5720 A, 2 m 3% GE-XE 60 auf Chromosorb WAW-DMCS, 220°C) der Retentionszeiten mit authentischen Substanzen und Ausmessen der Peakflächen bestimmt. Die Identität aller Substanzen wird außerdem durch Vergleich der Spektren gesichert.

3-Methoxy-2,5(10),6,8-östratetraen-17 β -ol (5a): 1.0 g 3-Methoxy-1,3,5(10),6,8-östrapentaen-17 β -ol (**4a**) wurden 0.5 h in Ammoniak elektrolysiert. Nach Aufarbeitung erhielt man 0.86 g (86%, Stromausb. 40%) Rückstand vom Schmp. $113-119^\circ\text{C}$. Umkristallisieren von 0.59 g aus Ethanol ergab 0.16 g **5a** vom Schmp. $144-146^\circ\text{C}$ (Lit. $134-136^\circ\text{C}^{17}$). Aus der Mutterlauge wurden durch Kristallisieren aus Diisopropylether weitere 0.17 g **5a** vom Schmp. $135-139^\circ\text{C}$ isoliert. $\alpha_D = +27^\circ$.

IR: 3510 (HO), 3080, 3040, 3010 (ar und ol C—H), 1685 (C=C), 1480 (ar C=C), 1215 (=C—O), 1040 (C—O), 810, 800 cm^{-1} (ar C—H). — UV: λ_{max} (ϵ) 221 sh (9330), 262 sh (359), 269 (474), 273 sh (416), 279 nm (404). — NMR: $\delta = 0.64$ (s, 3H, 18-H), 3.20–3.50 (m, 4H, 1-H und 4-H), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H, 17 α -H), 4.78 (m, $W_{1/2} = 8\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 6.81 und 6.92 (jeweils d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H, 6- und 7-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (284.4) Ber. C 80.24 H 8.51 Gef. C 80.14 H 8.78

3-Methoxy-2,5(10),6,8-östratetraen-17 α -ol (5b): 1.0 g **4b** wurden 0.5 h in Ammoniak elektrolysiert. Nach Aufarbeitung Ausb. 0.9 g (90%, 40% Stromausbeute), Schmp. $142-145^\circ\text{C}$ (aus Diisopropylether), $\alpha_D = -3.1^\circ$.

IR: 3540 (HO), 3080, 3040, 3010 (ar und ol C—H), 1690 (C=C), 1480 (ar C=C), 1230, 1220 (=C—O), 1045 (C—O), 815, 805 cm^{-1} (ar C—H). — UV: λ_{max} (ϵ) 221 sh (9380), 262 sh (351), 269 (510), 273 sh (475), 279 nm (515). — NMR: $\delta = 0.58$ (s, 3H, 18-H), 3.20–3.50 (m, 4H, 1- und 4-H), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 1H, 17 β -H), 4.78 (m, $W_{1/2} = 8\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 6.92 (s, 2H, 6- und 7-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (284.4) Ber. C 80.24 H 8.51 Gef. C 80.35 H 8.67

3-Methoxy-2,5(10),7-östratrien-17 β -ol (6a)

a) 1.0 g **4a** wurden in Methylamin 5.5 h elektrolysiert. Die Aufarbeitung ergab 0.9 g (90%, 3.5% Stromausb.) **6a**, nach Umkristallisieren aus Methanol unter Verwendung von Aktivkohle Schmp. $180-181^\circ\text{C}$, $\alpha_D = +188^\circ$ (Lit. $176-182^\circ\text{C}$, $\alpha_D = +195^\circ$ ²²).

b) 1.0 g **7a** wurden in Methylamin 1.5 h elektrolysiert und ergaben 0.8 g (80%, 13% Stromausb.) **6a**, aus Methanol Schmp. $180-182^\circ\text{C}$, keine Schmp.-Depression mit der nach a) hergestellten Substanz.

IR: 3530 (HO), 3010 (ol C—H), 1685, 1665 (C=C), 1220 (=C—O), 1050, 1020 cm^{-1} (C—O). — NMR: $\delta = 0.64$ (s, 3H, 18-H), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 17 α -H), 4.66 (m, $W_{1/2} = 7$ Hz, 1H, 2-H), 5.26 (m, $W_{1/2} = 7$ Hz, 1H, 7-H).

C₁₉H₂₆O₂ (286.4) Ber. C 79.68 H 9.15 Gef. C 79.62 H 9.10

3-Methoxy-2,5(10),7-östratrien-17 α -ol (**6b**): 1.0 g **4b** wurden in Methylamin 4 h elektrolysiert. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand (0.9 g) aus Methanol kristallisiert, Ausb. 0.25 g (25%, 4.9% Stromausb.) **6b**, farblose Kristalle vom Schmp. 134–135°C (Reinheit nach GC ca. 80%), $\alpha_D = +162.1^\circ$.

IR: 3490, 3450 (HO), 3010 (ol C—H), 1685, 1665 (C=C), 1215 (=C—O), 1040, 1020 cm^{-1} (C—O). — NMR: $\delta = 0.57$ (s, 3H, 18-H), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (d, $J = 6$ Hz, 1H, 17 β -H), 4.65 (m, $W_{1/2} = 7$ Hz, 1H, 2-H), 5.28 (m, $W_{1/2} = 7$ Hz, 1H, 7-H).

C₁₉H₂₆O₂ (286.4) Ber. C 79.68 H 9.15 Gef. C 79.84 H 9.06

Elektrolyse von 17-Ethylendioxy-1,3,5(10),6,8-östrapentaen-3-ol (**8a**): 3.0 g **8a** wurden in Ammoniak 1.5 h (= 70% Stromausb.) elektrolysiert. Nach Aufarbeitung erhielt man 2.8 g (93%) eines Kristallgemisches vom Schmp. 140–150°C. Dieses wurde durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton in **9a** und **d** getrennt, die Reinheit der Produkte wurde gaschromatographisch kontrolliert (30-m-Glaskapillare C 20 M, 240°C).

17-Ethylendioxy-5(10),6,8-östratrien-3 α -ol (**9a**), Schmp. 201–202°C (Lit. 196–196.5°C¹²), $\alpha_D = -2.7^\circ$.

IR: 3290 (HO), 3070, 3040 (ar C—H), 1485 (ar C=C), 1050 (C—O), 820, 810 cm^{-1} (ar C—H). — UV: λ_{max} (ϵ) 218 sh (10600), 223 sh (9190), 262 sh (339), 265 sh (385), 269 (438), 273 sh (358), 279 nm (344). — CD: λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 267 (+0.07), 275 nm (+0.04). — NMR: $\delta = 0.75$ (s, 3H, 18-H), 3.96 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 4.15 (m, $W_{1/2} = 20$ Hz, 1H, 3 β -H), 6.89 (s, 2H, 6- und 7-H).

C₂₀H₂₆O₃ (314.4) Ber. C 76.45 H 8.33 Gef. C 76.25 H 8.48

17-Ethylendioxy-5(10),6,8-östratrien-3 β -ol (**9d**), Schmp. 145°C (Lit. 135–138°C¹²), $\alpha_D = -78.2^\circ$. — IR: 3410 (HO), 3070, 3040 (ar C—H), 1485 (ar C=C), 1045 (C—O), 815 cm^{-1} (ar C—H). — UV: λ_{max} (ϵ) 218 sh (10300), 223 sh (8880), 262 sh (301), 265 sh (341), 269 (407), 273 sh (334), 279 nm (324). — CD: λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 270 (+0.13), 279 nm (+0.15). — NMR: $\delta = 0.76$ (s, 3H, 18-H), 3.96 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 4.10 (m, $W_{1/2} = 20$ Hz, 1H, 3 α -H), 6.89 (s, 2H, 6- und 7-H).

C₂₀H₂₆O₃ (314.4) Ber. C 76.45 H 8.33 Gef. C 76.20 H 8.34

5(10),6,8-Östratrien-3 ξ ,17 β -diol (**9b, e**)

a) Die Elektrolyse von 1.0 g **8b** in Ammoniak ergab 1.0 g (100%) Reaktionsprodukt vom Schmp. 104–115°C. Umkristallisieren aus Aceton lieferte farblose Kristalle vom Schmp. 176–179°C, $\alpha_D = +26.8^\circ$, nach Gaschromatographie (s. o.) ein Gemisch von **9b** und **e** im Verhältnis 1:1. Nochmaliges Umkristallisieren brachte keine Verschiebung des Verhältnisses.

b) 2.5 g **8c** wurden 3 h in Ammoniak elektrolysiert. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand (2.35 g, 94%) vom Schmp. 89–96°C aus Aceton kristallisiert. Man erhielt 2.0 g farblose Kristalle vom Schmp. 175–177°C, keine Depression mit der nach a) hergestellten Substanz.

c) 0.25 g **11** wurden 1 h in Ammoniak elektrolysiert. Nach Aufarbeitung ergab der Rückstand (0.20 g, 80%) vom Schmp. 170–174°C keine Schmp.-Depression mit den nach a) und b) hergestellten Substanzen. Nach GC-Analyse liegt **9b** und **e** im Verhältnis ca. 1:1 vor.

3 α -Hydroxy-5(10),6,8-östratrien-17-on (**9c**): Die Lösung von 195 mg **9a** in 75 ml Methanol wurde bei Raumtemp. mit 0.5 ml konz. Salzsäure gerührt. Nach 1 h wurde mit 100 ml Wasser versetzt, i. Vak. eingengt und mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand ergab nach Kristallisation aus Essigsäure-ethylester 140 mg (83%) farblose Kristalle vom Schmp. 177–178°C, $\alpha_D = +113^\circ$ (Lit.¹²) 166–167°C).

IR: 3480 (HO), 3070, 3040, 3020 (ar C—H), 1725 (C=O), 1480 (ar C=C), 1075, 1055 (C—O), 810 cm^{-1} (ar C—H). — UV: λ_{max} (ϵ) 218 sh (10400), 223 sh (9130), 262 sh (257), 265 sh (288), 269 (350), 273 sh (279), 279 (256), 293 sh nm (37). — NMR: δ = 0.76 (s, 3H, 18-H), 4.14 (m, $W_{1/2}$ = 20 Hz, 1H, 3 β -H), 6.94 (s, 2H, 6- und 7-H).

5(10),6,8-Östratrien-3 α ,17 β -diol (**9b**): Die Lösung von 83 mg **9c** in 30 ml Ethanol wurde mit 0.2 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde der Überschuß mit verd. Salzsäure zersetzt und mit 100 ml Wasser versetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde aus wenig Aceton umkristallisiert und ergab 78 mg (95%) farblose Kristalle vom Schmp. 194–196°C (Lit. 185–185.5°C¹²); 193°C, α_D = +68°²³), α_D = +58°.

IR: 3350 (HO), 1485 (ar C=C), 1050, 1030, 1020 (C—O), 810 cm^{-1} (ar C—H). — UV: λ_{max} (ϵ) 218 sh (7880), 223 sh (7040), 262 sh (221), 265 sh (250), 269 (301), 273 sh (240), 279 nm (231). — CD: λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 267 (+0.04), 275 nm (+0.02). — NMR: δ = 0.64 (s, 3H, 18-H), 3.88 (t, J = 8 Hz, 1H, 17 α -H), 4.14 (m, $W_{1/2}$ = 20 Hz, 1H, 3 β -H), 6.81 und 6.91 (jeweils d, J = 8 Hz, 2H, 6- und 7-H).

3 β -Hydroxy-5(10),6,8-östratrien-17-on (**9f**): Die Lösung von 150 mg **9d** in 20 ml Methanol wurde mit 0.5 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach 45 min wurden 100 ml Wasser zugegeben, dann wurde i. Vak. eingengt und mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der ölige Rückstand ergab nach Kristallisation aus Diisopropylether 90 mg (69%) farblose Kristalle vom Schmp. 136–137°C (Lit.¹²) 143–144°C), α_D = +35°.

IR: 3460 (HO), 3070, 3040, 3010 (ar C—H), 1725 (C=O), 1480 (ar C=C), 1080, 1060, 1050 (C—O), 810 cm^{-1} (ar C—H). — UV: λ_{max} (ϵ) 218 sh (10500), 223 sh (9020), 262 sh (291), 265 sh (324), 269 (380), 273 sh (312), 279 (288), 293 sh nm (56). — NMR: δ = 0.77 (s, 3H, 18-H), 4.11 (m, $W_{1/2}$ = 20 Hz, 1H, 3 α -H), 6.94 (s, 2H, 6- und 7-H).

5(10),6,8-Östratrien-3 β ,17 β -diol (**9e**): Die Lösung von 104 mg **9f** in 20 ml Ethanol wurde mit 0.5 g Natriumborhydrid über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Zersetzen mit verd. Salzsäure wurde mit 100 ml Wasser versetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der kristalline Rückstand ergab aus Diisopropylether 82 mg (78%) farblose Kristalle vom Schmp. 166–169°C (Lit. 165–167.5°C, α_D = +1 \pm 2° (EtOH)²⁴); 166.5°C¹²), α_D = –15°.

IR: 3400 (HO), 1485 (ar C=C), 1070, 1050, 1030 (C—O), 810 cm^{-1} (ar C—H). — UV: λ_{max} (ϵ) 218 sh (8990), 223 sh (7910), 262 sh (284), 265 sh (324), 269 (375), 273 sh (306), 279 nm (292). — CD: λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 269 (+0.11), 278 nm (+0.11). — NMR: δ = 0.66 (s, 3H, 18-H), 3.88 (t, J = 8 Hz, 1H, 17 α -H), 4.10 (m, $W_{1/2}$ = 20 Hz, 1H, 3 α -H), 6.81 und 6.91 (jeweils d, J = 8 Hz, 2H, 6- und 7-H).

17-Ethylendioxy-5(10),7-östradien-3 α -ol (**10a**): 1.00 g **9a** wurden 6 h (ca. 3% Stromausb.) in Methylamin elektrolysiert. Nach Aufarbeitung ergab der Rückstand (1.00 g) nach zweimaliger Kristallisation aus Diisopropylether 0.25 g farblose Kristalle vom Schmp. 91–92°C, α_D = +125.6°. Reinheit des Produktes nach Gaschromatographie ca. 78%.

IR: 3400 (HO), 3030 (ol C—H), 1665 (C=C), 1045 cm^{-1} (C—O). — NMR: δ = 0.73 (s, 3H, 18-H), 3.89 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 4H, OCH₂CH₂O), 3.90 (m, $W_{1/2}$ = 24 Hz, 1H, 3 β -H), 5.24 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 1H, 7-H). In C₅D₅N: δ = 0.82 (s, 3H, 18-H), 3.82 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 4H, OCH₂CH₂O), 4.15 (m, $W_{1/2}$ = 24 Hz, 1H, 3 β -H), 5.24 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 1H, 7-H).

C₂₀H₂₈O₃ (316.4) Ber. C 75.91 H 8.92 Gef. C 76.31 H 8.80

17-Ethylendioxy-5(10),7-östradien-3 β -ol (**10d**): 1.00 g **9d** wurden 6 h (ca. 3% Stromausb.) in Methylamin elektrolysiert. Nach Aufarbeitung wurde der ölige Rückstand aus Diisopropylether/Benzin, danach aus sehr wenig Aceton bei –10°C kristallisiert. Ausb. 0.34 g farblose Kristalle vom Schmp. 131–133°C (Reinheit nach GC 71%), α_D = +72°.

IR: 3360 (HO), 3030 (ol C—H), 1665 (C=C), 1045 cm^{-1} (C—O). — NMR: δ = 0.73 (s, 3 H, 18-H), 3.90 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.05 (m, $W_{1/2}$ = 12 Hz, 1 H, 3 α -H), 5.26 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 1 H, 7-H). In $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$: δ = 0.81 (s, 3 H, 18-H), 3.82 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.23 (m, $W_{1/2}$ = 12 Hz, 1 H, 3 α -H), 5.26 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 1 H, 7-H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (316.4) Ber. C 75.91 H 8.92 Gef. C 76.25 H 8.78

17 β -Hydroxy-5(10),6,8-östratrien-3-on (11): 1.3 g **5a** in 25 ml Aceton wurden mit 0.5 ml konz. Salzsäure 2 h bei Raumtemp. hydrolysiert. Die eingeeingte Lösung wurde mit 200 ml Eiswasser versetzt und der kristalline Rückstand (1.1 g) aus Diisopropylether umkristallisiert. Ausb. 0.9 g (73%) farblose Kristalle, Schmp. 154–156°C (Lit.¹⁸⁾ 152–153°C).

IR: 3420 (HO), 1725, 1705 (C=O), 1485 (ar C=C), 1085, 1060, 1020 (C—O), 815 cm^{-1} (ar C—H). — UV: λ_{max} (ϵ) 221 sh (9830), 262 sh (521), 265 sh (580), 269 (623), 273 sh (570), 278 nm (528). — NMR: δ = 0.66 (s, 3 H, 18-H), 2.51 (t, J = 7 Hz, 2 H, 2-H), 2.99 (t, J = 7 Hz, 2 H, 1-H), 3.55 (s, 2 H, 4-H), 3.89 (t, J = 8 Hz, 1 H, 17 α -H), 6.85 und 6.93 (jeweils d, J = 8 Hz, 2 H, 6- und 7-H).

Literatur

- ¹⁾ III. Mitteil.: K. Junghans, Chem. Ber. **109**, 395 (1976).
- ^{2a)} A. J. Birch und S. M. Mukherji, J. Chem. Soc. **1949**, 2531. — ^{2b)} A. J. Birch, ebenda **1950**, 367. — ^{2c)} A. J. Birch und H. Smith, Quart. Rev. **12**, 17 (1958). — ^{2d)} A. J. Birch und G. Subba Rao, Adv. Org. Chem. **8**, 1 (1972).
- ³⁾ R. A. Benkeser, R. E. Robinson, D. M. Sauve und O. H. Thomas, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3230 (1955); R. A. Benkeser, C. Arnold jr., R. F. Lambert und O. H. Thomas, ebenda **77**, 6042 (1955).
- ⁴⁾ E. M. Kaiser, Synthesis **1972**, 391.
- ⁵⁾ A. F. Fentiman jr. und R. H. Poirier, Chem. Ind. (London) **1966**, 813; J. C. Hilscher, D.B.P. 1266300 [Chem. Abstr. **69**, 87364 t (1968)].
- ⁶⁾ Syntex Corp. (Erf. L. J. Throop), US-Pat. 3444057 (13. Mai 1969) [Chem. Abstr. **71**, 50359 k (1969)].
- ⁷⁾ K. Tori und K. Aono, Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. **14**, 136 (1964) [Chem. Abstr. **67**, 27508 s (1967)].
- ⁸⁾ W. Arnold, W. Meister und G. Englert, Helv. Chim. Acta **57**, 1559 (1974).
- ⁹⁾ G.-A. Hoyer, K. Junghans und G. Cleve, Chem. Ber. **107**, 363 (1974).
- ¹⁰⁾ H. Smith et al. (18 weitere Autoren), Experientia **19**, 394 (1963).
- ¹¹⁾ J. Fried, N. H. Abraham und T. S. Santhanakrishnan, J. Am. Chem. Soc. **89**, 1044 (1967).
- ¹²⁾ D. K. Banerjee und G. Nadamuni, Ind. J. Chem. **7**, 529 (1969).
- ¹³⁾ P. Kabasakalian, J. McGlotten, A. Basch und M. D. Yudis, J. Org. Chem. **26**, 1738 (1961).
- ¹⁴⁾ E. Mosettig und I. Scheer, J. Org. Chem. **17**, 764 (1952).
- ¹⁵⁾ P. Kočovský und Ž. Procházka, Collect. Czech. Chem. Commun. **39**, 1905 (1974).
- ¹⁶⁾ N. S. Bhacca und D. H. Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 152/3, Holden-Day, Inc., San Francisco-London-Amsterdam 1964.
- ¹⁷⁾ J. Hannah und J. H. Fried, J. Med. Chem. **8**, 536 (1965).
- ¹⁸⁾ J. W. Cornforth, R. H. Cornforth und R. Robinson, J. Chem. Soc. **1942**, 689.
- ¹⁹⁾ G. B. Diamond und M. D. Soffer, J. Am. Chem. Soc. **74**, 4126 (1952).
- ²⁰⁾ J. Fried und J. A. Edwards, Editor, Organic Reactions in Steroid Chemistry, S. 8, Van Nostrand Reinhold Comp., New York 1972.
- ²¹⁾ Vgl. Exp. Teil, Reduktion von **7a**.
- ²²⁾ D. J. Marshall, US-Pat. 2.930.805 [Chem. Abstr. **54**, 19768 h (1960)].
- ²³⁾ K. David, Brevia Neerland. Physiol. Pharmacol. Microbiol. **8**, 211 (1938) [Chem. Abstr. **33**, 2528 (1939)].
- ²⁴⁾ W. G. Dauben und L. Ahramjian, J. Am. Chem. Soc. **78**, 633 (1956).