

Chimia 47 (1993) 39–45
 © Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
 ISSN 0009-4293

Ansasteroide: Neues von einem neuartigen Verbindungstyp

Ekkehard Winterfeldt*

Abstract. In this report we communicate recent results from our investigations with ansa-steroids. Following a detailed inspection of the stereoselectivity of epoxidations, a highly regioselective *Baeyer-Villiger* oxidation to form lactones was developed. After deciding on the proper starting material, we were also quite successful with the *Birch* reduction of the aromatic ring to generate cyclohexadienes. Efforts to open the five-membered ring *via* autoxidation and fragmentation met with failure.

Als Ansasteroide bezeichnen wir Steroid-Derivate vom Typ **2**, bei denen die *A/B* sowie die *B/C* Ringverknüpfung unter Bildung eines Aromaten gesprengt wurden, so dass die verbliebenen C-Atome der Ringe *A/B* und *C* den Benzol-Ring als Henkel umspannen. Zum erstenmal wurden diese Substanzen beim Studium von *Diels-Alder*-Addukten von Propargylaldehyd an Ergosterin und anderen Ring-*B*-Dienen erhalten [1]. Es muss wohl als besonderer Glücksfall gewertet werden, dass die Wahl wegen der Absicht, diese Cycloaddukte für selektive Folgereaktionen zu nutzen, auf eben jenen Aldehyd gefallen war.

Mit diesem Dienophil verläuft nämlich die Cycloaddition bereits unter so milden Bedingungen (Rückfluss in CH_2Cl_2), dass die *retro*-Spaltung noch nicht eintritt und somit das Addukt **1a** leicht zu isolieren und auch zu reinigen ist. Anschliessendes Erhitzen in Xylol überführt diese Addukte in ausgezeichneten Ausbeuten in die entsprechenden Ansa-Verbindungen.

Der erste Vertreter dieser etwas ungewöhnlichen Serie gab Details zur Konstitution und Konfiguration nur sehr zögernd preis. So hatte zwar die rasch aufgedeckte Tatsache, dass beim Erhitzen ein aromati-

scher Ring gebildet worden war, bereits sehr früh den Verdacht auf eine das Ringgerüst sprengende *retro*-Dien-Reaktion gelenkt, die Fahndung nach dem dann in den NMR-Spektren zu erwartenden olefinischen Protonen an C(9) verlief jedoch völlig ergebnislos. Weiteres Kopfzerbrechen bereitete die Frage nach der Regioselektivität und der Stereoselektivität der Addition dieses nicht symmetrischen Dienophils. Hatten schon die Spektren des Cycloaddukts selbst nur eine provisorische, auf Indizien beruhende Zuweisung erlaubt und lediglich über einen deutlichen NOE-Effekt der Protonen an C(6) und C(7) mit der C(19)-Me-Gruppe einen klaren, wenn auch nicht unerwarteten Beweis für die α -Addition des Propargylaldehyds erbracht [2], so waren die Spektren der Ansa-Verbindung wegen zusätzlicher konformativer Unsicherheiten für die noch ausstehenden Fragen ohne Beweiskraft. Die zweifelsfreie Klärung dieser Sachverhalte durch Röntgen-Strukturanalyse scheiterte überdies zunächst an der trivialen Tatsache, dass der Aldehyd **2a** eine ölige Substanz ist, die sich allen Kristallisationsfinessen widersetzt.

Die Nebel lichteten sich schlagartig, als das prächtig kristallisierende Acetal **2b** bereit werden konnte, dessen Strukturanalyse nicht nur alle offenen Fragen beantwortete, sondern darüber hinaus den Fall des fehlenden olefinischen Protons klärte [1]. Man erkennt nämlich, dass dieses H-Atom tief in die π -Wolke des Aromatensystems eintaucht und dadurch eine kräftige Hochfeldverschiebung erleidet, so stark, dass es im unentwirrbaren *multiplett* jenseits $\delta = 3,5$ verschwindet.



Ekkehard Winterfeldt: Geboren am 13. Mai 1932 in Danzig. 1952 Abitur Domschule Schleswig. 1956 Diplom TH Braunschweig. 1958 Promotion TH Braunschweig (*F. Bohlmann*, Synthese von Lupinenalkaloiden). 1959 wiss. Assistent TU Berlin. 1962 Habilitation TU Berlin (Natürlich vorkommende Thiophenderivate). 1967 apl. Professor TU Berlin. 1969 Rufe nach Marburg, Berlin, Hannover. 1970 o. Professor TU Hannover (jetzt Universität Hannover) Leiter des Fachgebietes B für Organische Chemie und Institutsdirektor. 1976 Ruf nach Stuttgart. 1983 Braunschweigische Wissenschaftliche Gesellschaft. 1984 Akademie der Wissenschaften zu Göttingen. 1990 Verleihung der *Emil-Fischer-Medaille* durch die Ges. Deutscher Chemiker. 1991 Verleihung des *Dr. h.c.* durch die Universität Lüttich/Belgien.

Forschungsgebiete:

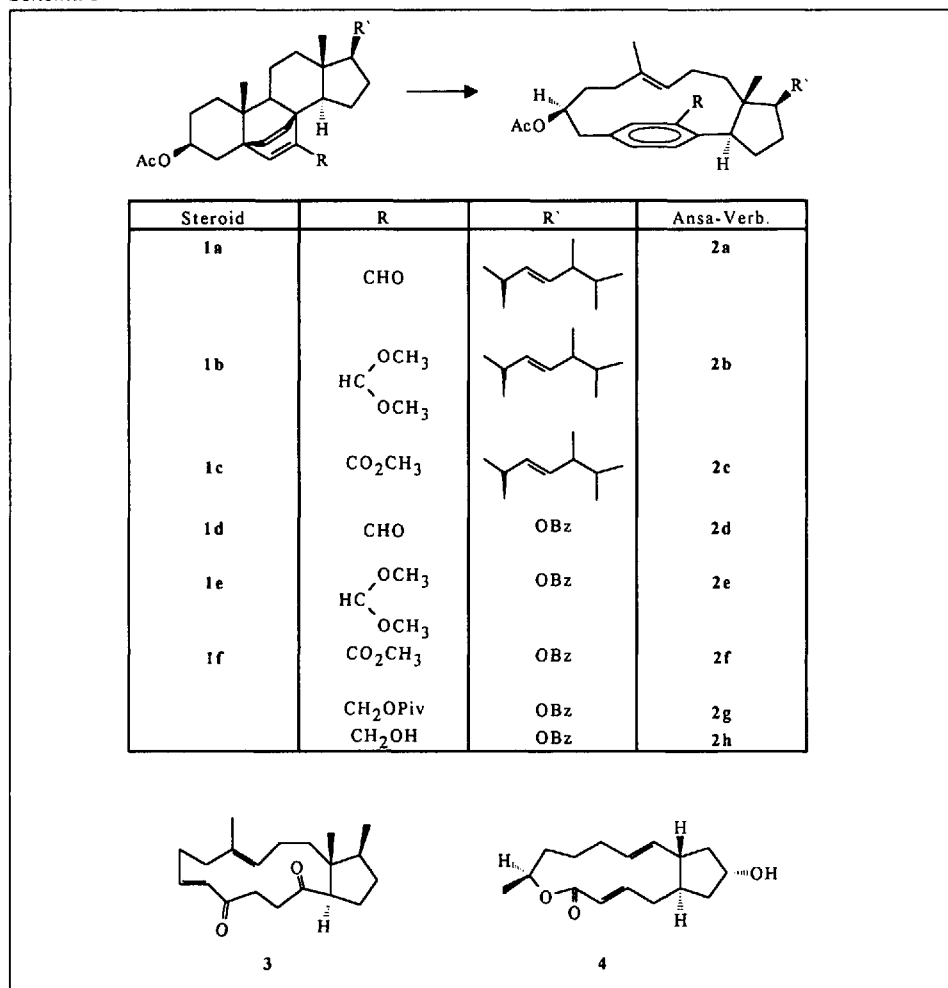
Additionen an die Dreifachbindung
 Stereoselektive biogeneseorientierte Alkaloidsynthese
 Enantiomerenreine Synthesebausteine

Gut mit den Strukturen **1a** und **2a** vertraut hatten wir dann leichtes Spiel mit der Aufdeckung diverser weiterer im *Schema 1* angegebenen Ansa-Strukturen [3]. Erwähnt sei an dieser Stelle jedoch, dass alle anderen Dienophile deutlich drastischere Bedingungen für die Cycloadditionen benötigten, so dass wir entweder die 'Dauerschrauben' der Hochdruckreaktion (6,5 kbar) oder das 'Lockmittel' der *Lewis*-Säuren-Katalyse anwenden mussten, um die Diensynthese ohne begleitende *retro*-Spaltung zu absolvieren. Man wandert hier also auf schmalen Grat und das erklärt ohne weiteres, warum Forschern, die vor uns diese Route beschritten hatten, der Blick auf diese Ansa-Verbindungen verstellt geblieben war.

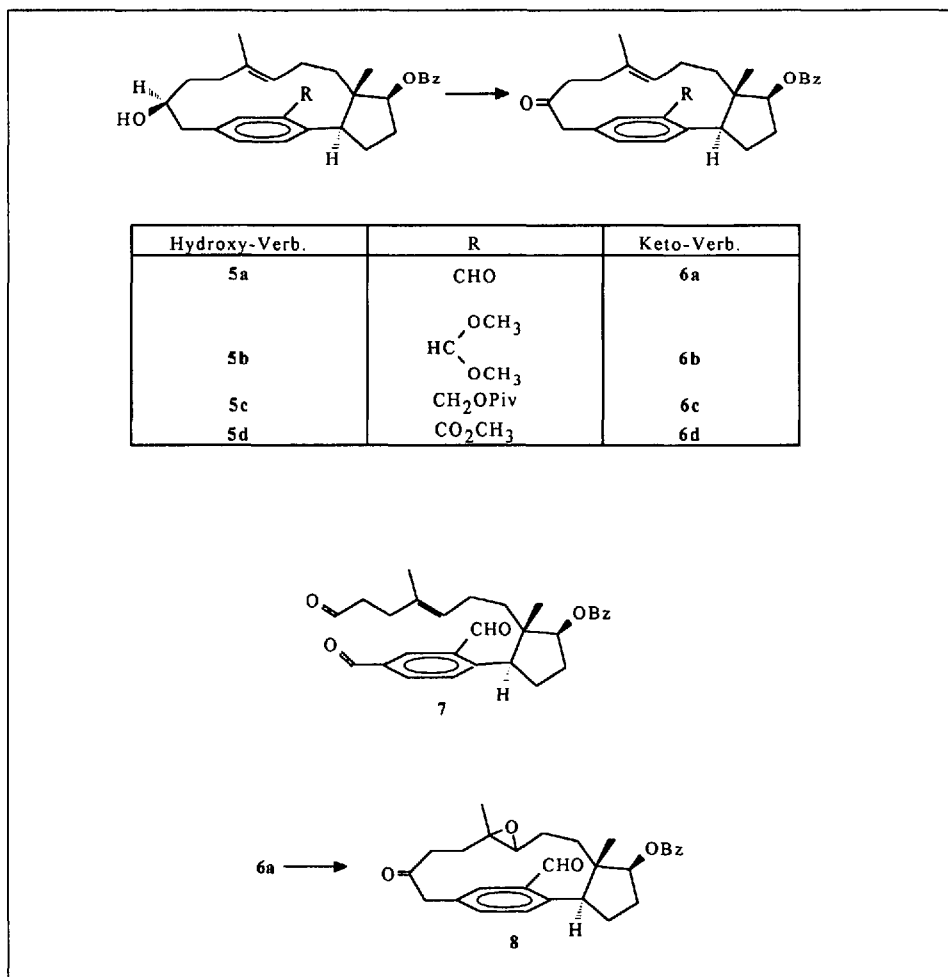
Andererseits verdient hier auch die Tatsache Erwähnung, dass in eben diesem Jahr, als wir der Ansa-Strukturen habhaft wurden, *Mihailovic* und seine Kollegen aus Belgrad [4] völlig unabhängig und unter einer anderen Zielsetzung eine faszinierende thermische Spaltung des Steroid-Gerüsts herbeiführten, bei der eben-

*Korrespondenz: Prof. Dr. E. Winterfeldt
 Institut für Organische Chemie
 Universität Hannover
 Schneiderberg 1b
 D-3000 Hannover 1

Schema 1



Schema 2



falls das ABC-Ringsystem spezieller Steroid-Derivate unter Bildung des 14gliedrigen Ringes **3** zum Einsturz gebracht wird – eine interessante und bemerkenswerte Duplizität zu einer Zeit, da selbst sachkundige Beobachter der Steroid-Szene kaum noch durchgreifende Innovationen in dieser Substanzklasse erwarteten.

Nachdem nun durch Verwendung von Dehydroepiandrosteron-acetat und dessen Reduktionsprodukten auch Ansa-Verbindungen mit einer O-Funktion an C(17) zur Verfügung standen (**2d** und **2e**) [5], wurde die Analogie zum Brefeldin A (**4**) deutlich. Als dann noch in der Pflanzenschutz-Abteilung der BASF eine diesem Makrolid ähnliche fungizide Wirkung festgestellt wurde, löste diese Beobachtung Bemühungen zur weiteren Funktionalisierung sowie zur Aufhebung des Aromaten aus, um auf diese Weise dem Brefeldin (**4**) ähnlichere Verbindungen zu erzeugen, denn, nachdem wir selbst Erfahrungen mit dem steinigem Weg der Totalsynthese dieses Makrolids gemacht hatten, bedeutete dieser rasche und in grossen Mengen zu bewältigende Anmarsch zur Ansa-Verbindung eine gehörige Verlockung.

Eine zweite Arbeitsrichtung entwickelte sich aus der Beobachtung, dass alle unter **2** aufgeführten Ansa-Verbindungen sich durch eine relativ starre, das 'Durchrotieren' verbietende Konformation auszeichneten – ein Verhalten, das bei der Grösse des Ansa-Ringes durchaus den Erwartungen entspricht, gleichwohl jedoch den Wunsch weckt, durch Sprengung der Fünfring-Bindung und damit einhergehender Ringaufweitung zu flexibleren Konformationen zu gelangen. Über in diese Richtung zielende Bemühungen informiert dieser Statusbericht.

1. Lacton-Synthese

Da sich für die Lacton-Gewinnung die Baeyer-Villiger-Oxidation mit Persäuren anbot, waren im Vorfeld noch einige wichtige Fragen zu klären. Im Zuge dieser Reaktion ist nämlich mit Epoxidierung der trisubstituierten (C=C)-Bindung zu rechnen. Somit musste zunächst die Stereoselektivität der Bildung von Epoxiden sowie deren allgemeines Verhalten überprüft werden, um den Baeyer-Villiger-Prozess mit einem möglichst effizient und selektiv herstellbaren und hoffentlich hinreichend stabilen Epoxid absolvieren zu können [5].

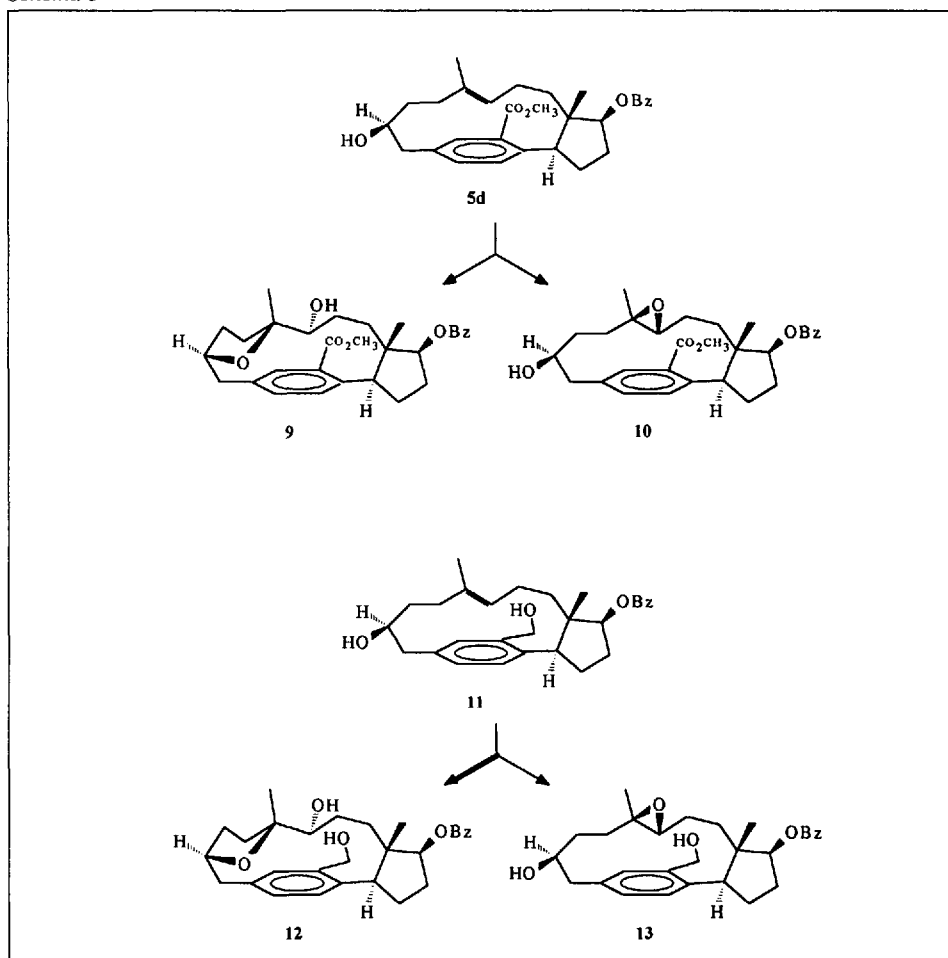
Darüber hinaus galt es, die Oxidation der 3-Hydroxy-Verbindungen vom Typ **5** zum Keton zu beherrschen, da diese Keto-gruppe für die Baeyer-Villiger-Oxidation essentiell ist. Glücklicherweise ist hier die Auswahl potentieller Vorstufen gross,

denn **2g** und **2h**, die leicht aus dem Aldehyd **2d** durch Reduktion, der im Falle von **2g** eine Veresterung mit Pivaloyl-chlorid folgt, gewonnen werden, konnten genauso wie **2d**, **2e** und **2f** problemlos selektiv am Acetat verseift werden. Die anschließende PCC-Oxidation lässt dann aber keinen Zweifel, dass im Ernstfall entweder das Pivalat **5c** oder der Ester **5d** für diese Transformationen vorzusehen seine würden, denn beim freien Aldehyd **5a** wurde das Keton **6a** bei mässiger Ausbeute (62%) stets von einer erheblichen Menge des durch Ring-Spaltung sich bildenden Tri-aldehyds **7** begleitet, während beim Acetal **5b** die Oxidation zu **6b** sofort über das Ziel hinausschoss und dann in schlechter Ausbeute (23%) den Keto-ester **6d** lieferte, eine Substanz, die wie auch **6c** in sehr viel besserer Ausbeute (92%) direkt aus dem unmittelbaren Vorläufer **5d** gewonnen werden konnte [5].

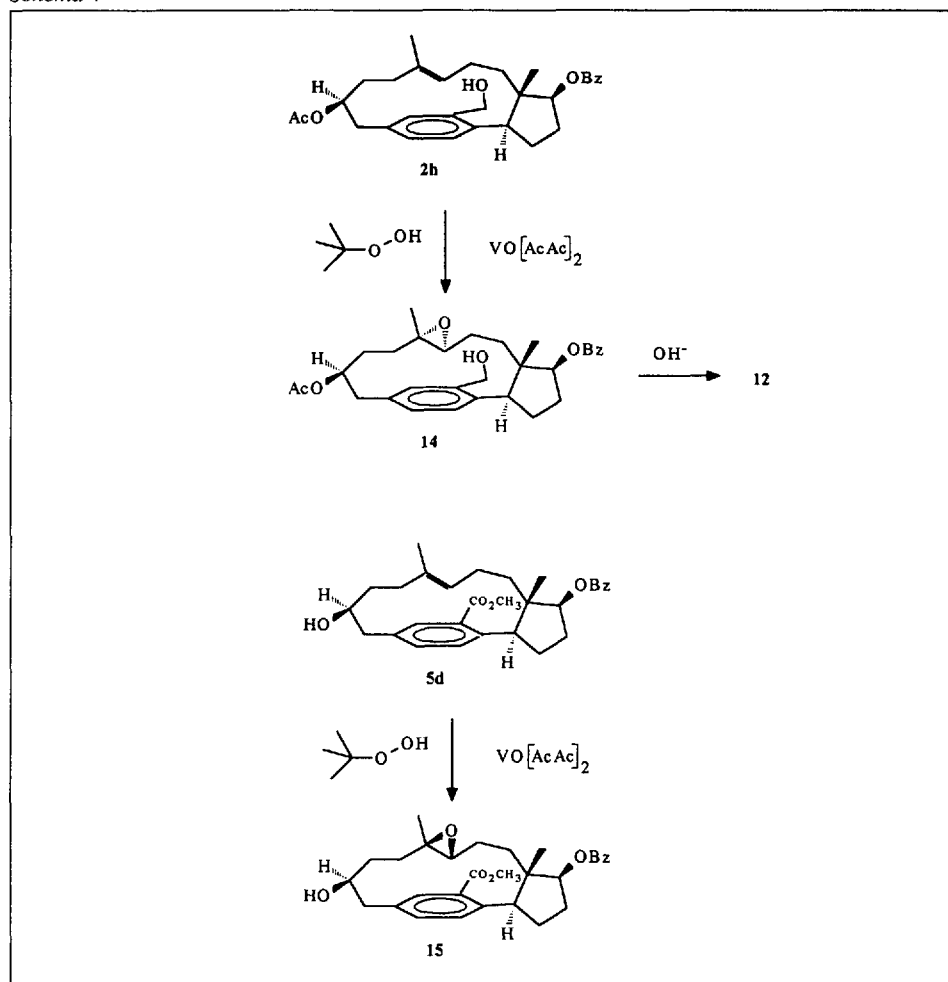
Um ein Gefühl für die Chemoselektivität und Stereoselektivität der Persäurebehandlung zu bekommen, wurde anschliessend der Keto-aldehyd **6a**, der immerhin zwei Optionen für die Baeyer-Villiger-Reaktion bereithält, kurzzeitig (15 min) mit *m*-Chloroperbenzoesäure behandelt. Die Tatsache, dass dabei laut DC-Analyse nur ein einziges Produkt gebildet wurde, deutete bereits auf hohe Chemoselektivität hin, die NMR-Spektren lieferten dann jedoch die ernüchternde Auskunft, dass die Stereoselektivität der Epoxidierung absolut unbefriedigend war. Nur sehr schwaches Überwiegen eines der beiden stereoisomeren Epoxide vom Typ **8** – wobei zunächst eine konfigurative Zuweisung natürlich nicht möglich war – zusammen mit der Tatsache, dass wegen des identischen Laufverhaltens (s. DC-Analyse) an eine Trennung nicht zu denken war, forderten dazu auf, die Stereoselektivität dieser Transformation detailliert zu studieren.

Variation der Substituenten lieferte nur einen ersten bescheidenen Teilerfolg. Während die Acetate **2d**, **2g** und **2h** ebenfalls nur mit schlechter Stereoselektivität zu untrennbaren Epoxid-Gemischen führten, gelang beim Acetoxy-methylester **2f** und beim Ketomethylester **6d** wenigstens die chromatographische Trennung der stereoisomeren Epoxide. Die Hoffnung jedoch, beim leicht oxidierbaren Acetoxy-methylester **2f** die Selektivität durch Absenkung der Reaktionstemperatur zu erhöhen, zerschlug sich schnell, als sich herausstellte, dass das bei Raumtemperatur erzielbare Produkt-Verhältnis von 1:1,5 bei -78° lediglich auf den wenig einladenden Wert von 1:1,7 erhöht werden konnte [6]. Zu einem ersten Durchbruch führte dann allerdings die Epoxidierung des Hydroxymethylesters **5d**. Zwar änderte sich hier

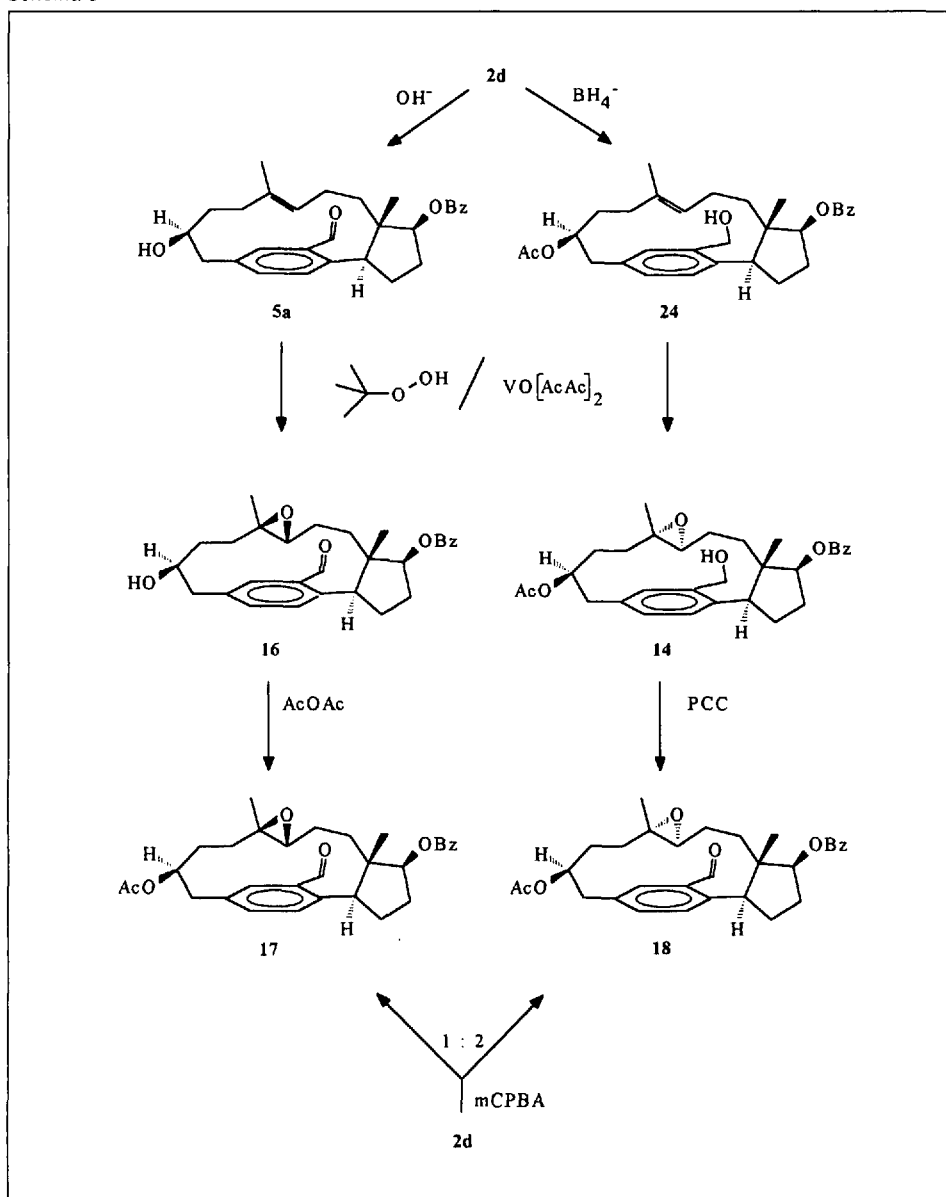
Schema 3



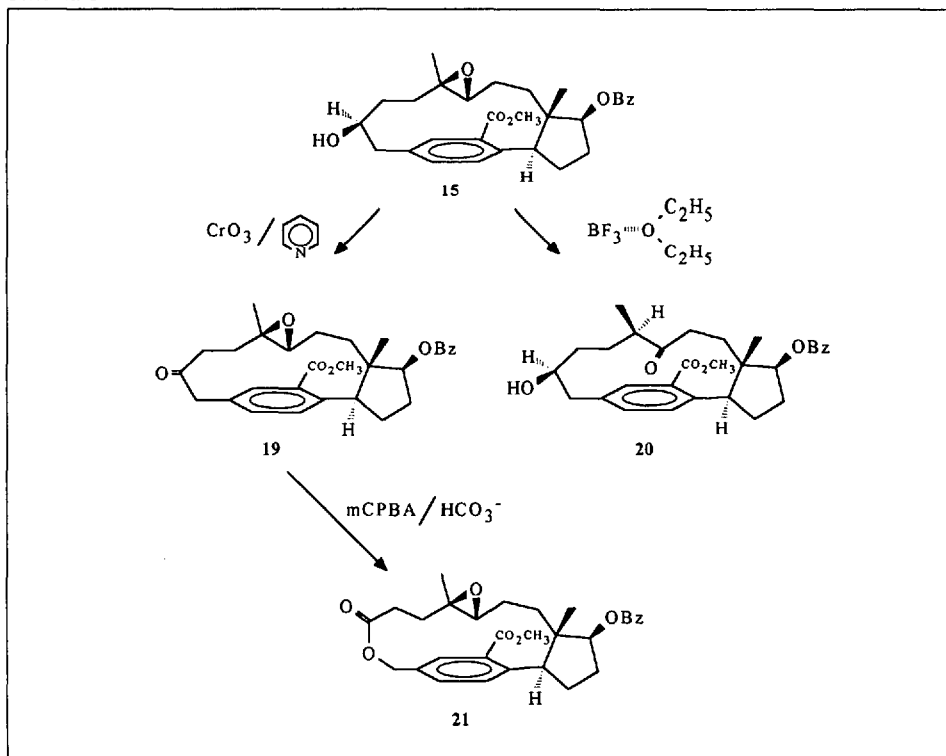
Schema 4



Schema 5



Schema 6



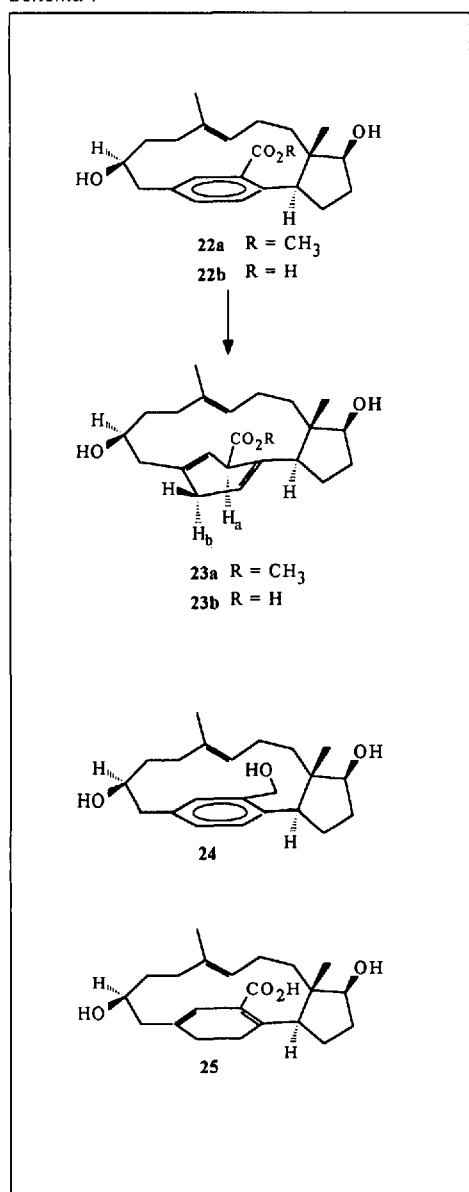
nicht die Stereoselektivität, aber nur eines der beiden Reaktionsprodukte wurde als ein Epoxid identifiziert (Schema 3), während sich das andere aufgrund der spektroskopischen Daten rasch als der Fünfring-Ether 9 zu erkennen gab. Die an dieser Stelle zunächst provisorisch vorgenommene Konfigurationszuweisung ergibt sich aus der wohlbekannteren invertierenden Rückseitenattacke bei der nucleophilen Epoxid-Öffnung. Ein Schicksal, das bei der bekanntermassen β -ständigen OH-Gruppe nur dem α -Epoxid widerfahren kann.

Eine durchgreifende und richtungweisende Veränderung auch des Isomerenverhältnisses wurde aber mit dem Diol 11 erzielt. Als deutlich überwiegendes Hauptprodukt (85%) isolierte man hier den Hydroxy-ether 12, während das β -Epoxid 13 nur als Nebenprodukt gewonnen wurde. Da, wie Molekülmodelle zeigen, die primäre OH-Gruppe des Benzylalkohols zur trisubstituierten (C=C)-Bindung α -orientiert ist, hat hier also eine Nachbargruppenbedingte α -Epoxidierung stattgefunden [6].

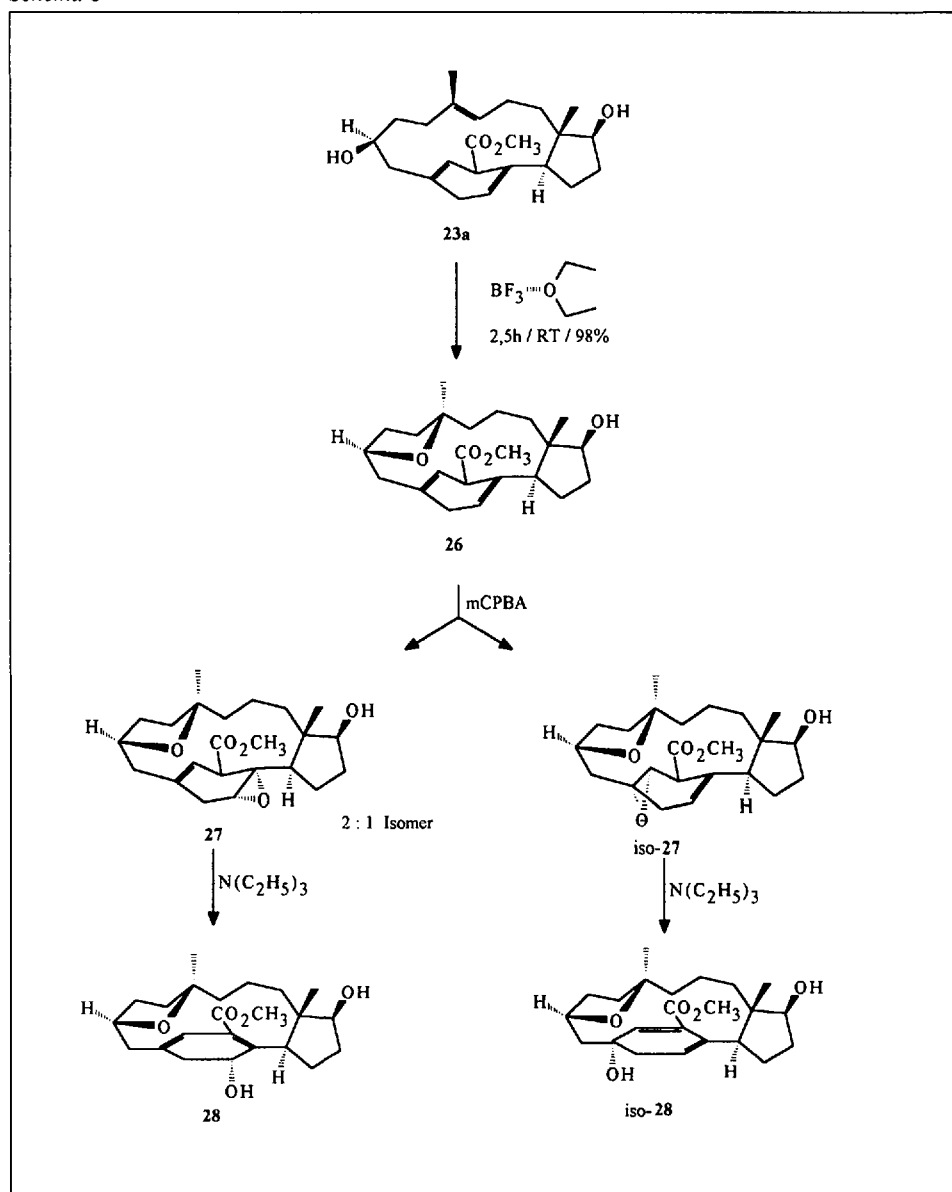
Lenkung durch OH-Gruppen ist besonders gut durch die von Sharpless entwickelte Epoxidierung mit (*tert*-Butyl)-hydroperoxid in Gegenwart von Vanadylacetoacetat herbeizuführen. Zu unserer grossen Freude gelang in der Tat mit den Alkoholen 2h und 5d unter diesen Reaktionsbedingungen eine stereoselektive Epoxidierung. Unterstützt durch die primäre OH-Gruppe gewann man aus 2h nur das α -Hydroxid 14, während Lenkung durch die OH-Gruppe in 5d zu ausschliesslicher Bildung des β -Epoxids 15 Anlass gab, und wir werteten es als eine Bestätigung unserer tentativen Konfigurationszuweisung, dass 14 bei der anschliessenden Verseifung des Acetats quantitativ in den inzwischen bereits wohlbekannten Hydroxy-ether 12 übergeführt wurde (Schema 4). Damit schält sich das stabile β -Epoxid 15 bereits als der ideale Kandidat für die Oxidation zum C₃-Keton und die anschliessende Baeyer-Villiger-Umlagerung zum Makrolid heraus. Vorher galt es jedoch diese Erkenntnisse auf den Aldehyd 2d zu übertragen, um hier durch die konfigurative Verknüpfung mit den Produkten der Persäure-Epoxidierung den endgültigen Beweis für die Epoxid-Konfiguration zu erbringen.

Wie Schema 5 lehrt, erwies sich dabei das über die Sequenz alkalische Hydrolyse, Epoxidierung und Reacetylierung gewinnbare β -Epoxid als identisch mit dem Unterschussprodukt der Persäure-Reaktion, während das über Reduktion, Epoxidierung und Reoxidation erhaltene α -Epoxid 18 Identität mit dem Hauptprodukt dieser Reaktion zeigte [6]. Es war also

Schema 7



Schema 8



auch bei der Persäureoxidation eine schwach ausgeprägte α -Lenkung durch die Aldehyd-Gruppe ausgelöst worden. Ob dieser Effekt durch die Carbonyl-Gruppe selbst oder durch mässig populierte Hydrat-Formen herbeigeführt wird, muss eine offene Frage bleiben. Jedenfalls stehen nun die beiden stabilen β -Epoxyde **15** und **16** über stereoselektive Routen in guten Ausbeuten zur Verfügung. Da jedoch der Aldehyd **5a** (Schema 2) bei den vorangegangenen Oxidationsstudien deutliche Schwächen gezeigt hatte und ihm für die spätere *Baeyer-Villiger*-Oxidation mit Misstrauen begegnet werden musste, lenkten wir unsere weitere Aufmerksamkeit vollständig auf den Epoxy-ester **15**.

Dass selbst diese Verbindung nicht ganz ohne Tücken ist, lehrten bereits erste Oxidationsversuche. Obwohl mit Pyridinium-chlorochromat in Gegenwart eines Acetatpuffers gearbeitet wurde, konnten neben dem Keton stets erhebliche Mengen an Überoxidationsprodukten identifiziert werden, die offensichtlich durch Hydrolyse des Epoxids zum Diol und anschließende oxidative Diol-Spaltung generiert worden waren. Erst als zu typischen *Sarett*-Bedingungen mit einem Überschuss an Pyridin übergegangen wurde, liess sich das gewünschte Keton **19** in einer Ausbeute von 96% präparieren (Schema 6).

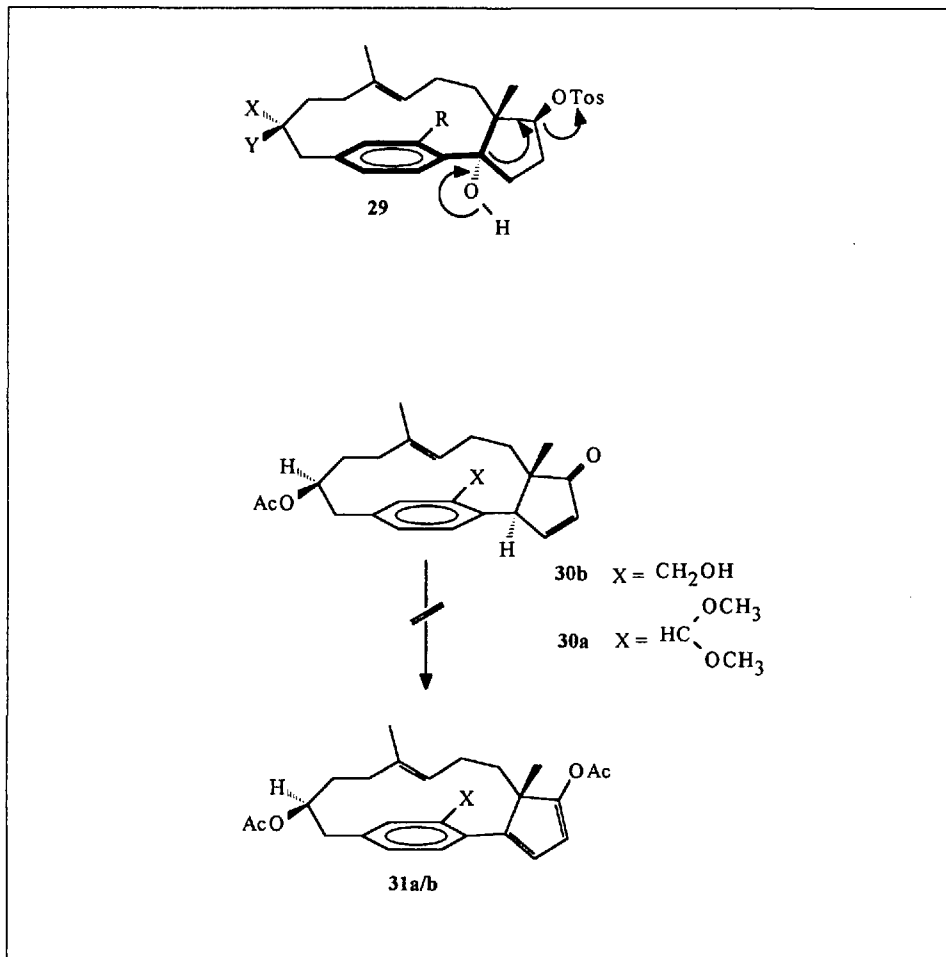
Durch diese leichte, das Überoxidationsgeschehen auslösende Öffnung des Epoxids gewarnt, haben wir im Vorfeld der *Baeyer-Villiger*-Oxidation noch bei **15** und anderen Epoxiden dieser Serie die Stabilität gegen *Lewis*-Säuren überprüft und dabei eine bemerkenswerte Beobachtung gemacht. Alle hier geprüften Epoxide erlitten nämlich eine rasche und hochselektive Umlagerung zum Keton. Im Falle von **15** wurde mit 71% Ausbeute das stereochemisch einheitliche Keton **20** gebildet, dem wir aufgrund der Tatsache, dass **15** nur ein α -ständiges, wanderungsfähiges H-Atom trägt, die in **20** skizzierte

Konfiguration zuschrieben. Es muss dazu die eine solche Zuweisung unterstützende Beobachtung erwähnt werden, dass das 3-Acetat von **15** und dessen stereoisomeres α -Epoxid in jeweils unterschiedliche Ketone umgelagert werden, womit die ausgeprägte Konfigurationsabhängigkeit dieser Umlagerung sicher belegt ist. Durch diese unerwartet glatte und ergebnisreiche Bildung des Ketons **20** sahen wir uns früher als erwartet im Besitz eines weiteren Eduktes, das prinzipiell ebenfalls für eine regioselektive *Baeyer-Villiger*-Umlagerung hätte taugen können. Alle Versuche jedoch, aus diesem Keton gezielt und selektiv Makrolid-Typen zu Tage zu fördern, scheiterten trotz erheblicher Variation der Reaktionsbedingungen kläglich. Ganz anders dagegen **19**; bei langsamer, wohl dosierter Zugabe der Persäure, die sich im Idealfall sogar auf einige Tage erstreckte, konnte man reproduzierbar das Lacton **21** [5] (– erhöhte Wanderungstendenz des Benzylrestes –) als einziges iso-

erzeugte Edukt zu Tage zu fördern, scheiterten trotz erheblicher Variation der Reaktionsbedingungen kläglich. Ganz anders dagegen **19**; bei langsamer, wohl dosierter Zugabe der Persäure, die sich im Idealfall sogar auf einige Tage erstreckte, konnte man reproduzierbar das Lacton **21** [5] (– erhöhte Wanderungstendenz des Benzylrestes –) als einziges iso-

erzeugte Edukt zu Tage zu fördern, scheiterten trotz erheblicher Variation der Reaktionsbedingungen kläglich. Ganz anders dagegen **19**; bei langsamer, wohl dosierter Zugabe der Persäure, die sich im Idealfall sogar auf einige Tage erstreckte, konnte man reproduzierbar das Lacton **21** [5] (– erhöhte Wanderungstendenz des Benzylrestes –) als einziges iso-

Scheme 9



liebbares Reaktionsprodukt gewinnen. Die durch Lacton-Öffnung einhergehenden Verluste sind bei dieser Vorgehensweise eher gering, denn **21** zeigte keine übermäßige Anfälligkeit gegen Hydrolyse.

2. Birch-Reduktion

Die erste Aufgabe, nämlich Generierung von Makrolid-Strukturen, war gelöst und man konnte sich dem zweiten Teilproblem, der Aufhebung des Aromaten, zuwenden. Dazu war natürlich die Birch-Reduktion ausersehen worden und um zunächst eine möglichst übersichtliche und vertraute Übungsstruktur zur Verfügung zu haben, wurden die ersten orientierenden Versuche mit dem in vielfältiger Weise geschützten Hydroxy-ether **5d** durchgeführt. Nachdem zunächst trotz erheblicher Variation der funktionellen Gruppen nur wechselnde Produktgemische in schlechten Ausbeuten gewonnen werden konnten, lieferte schliesslich der simple Diol-ester **22a** die ersten gut auswertbaren Resultate (Scheme 7). In guter Ausbeute wurden drei Reduktionsprodukte erhalten und aus der Tatsache, dass neben dem normalen Birch-Produkt **23a** (41%) zu 20% reproduzierbar die Diolsäure **23b** und zu etwa gleichen Anteilen das Triol **24**

identifiziert wurden, musste der Schluss gezogen werden, dass die Hydroxysäure **22b** bzw. deren Salze das Edukt der Wahl sein mussten, denn da einmal der Ester im Zuge der Reduktion ohnehin verseift und zum anderen in vergleichbarer Menge sogar reduziert worden war, konnte vom Carboxylat ein einheitliches Produkt erwartet werden. Die Verseifung würde in diesem Falle keine Rolle spielen und eine Reduktion war am Carboxylation wenig wahrscheinlich. Es entsprach daher durchaus unseren Erwartungen, als wir bei der Birch-Reduktion des Li-Salzes von **22b** die Cyclohexadiencarbonsäure **23b** als einheitliches Produkt in einer Ausbeute von 89% isolierten [7].

Das Verhalten des Dihydroaromaten sowie seine spektroskopischen Daten lieferten überdies deutliche Hinweise, dass die durch die neuen sp³-Zentren herbeigeführte konformative Faltung spürbar zur Verminderung der durch eine relativ kurze Ansa-Kette bedingten Molekülspannung beiträgt. Diese Vorstellung wurde dann auch prompt durch die Ergebnisse der mit dem MM-2-Programm durchgeführten rechnergestützten Konformationsanalyse bestätigt. Es zeigte sich nämlich, dass die in **23** angegebene Wannenkonformation in einem Energieminimum entspricht, und in schönem Einklang damit

registrierte man im ¹H-NMR-Spektrum von **23a** eine 11-Hz-Kopplungskonstante für die Protonen H_a und H_b – ein Wert, der als typisch und charakteristisch für diese 1,4-Cyclohexadien-Konformation wohl dokumentiert ist. Es bleiben also keine Zweifel darüber, dass die hohe Effizienz der Birch-Reduktion mit der Verminderung der Molekülspannung durch Etablierung von sp³-Zentren erklärt werden muss.

Wenn das richtig ist, dann hatten wir mit einiger Sorge dem Ausgang des im Anschluss geplanten Isomerisierungsschrittes zur Bildung von **25** entgegenzusehen. Diese Konjugation der (C=C)-Bindung zum Dienester **25** war geplant, um möglichst grosse Unterschiede in den Elektronendichten der beiden Mehrfachbindungen herbeizuführen, weil wohl nur so mit chemoselektiven Transformationen am Diensystem zu rechnen war. Aus elektronischer Sicht sollte zwar das konjugierte Cyclohexadien das thermodynamisch stabilere Isomere repräsentieren, unter dem eben diskutierten stereochemischen Aspekt jedoch würde die mit der Isomerisierung einhergehende Aufhebung der Wannenkonformation deutlich die Molekülspannung erhöhen. Diese Sorge erwies sich schnell als wohlbegründet. Ein gutes Dutzend in der Literatur angegebener basenkatalysierter, sowie eine vergleichbare Zahl säurekatalysierter Isomerisierungsvarianten, inklusive der von Birch empfohlenen Behandlung mit Dichlormaleinsäureanhydrid, erwiesen sich als unbrauchbar. Entweder blieb das dekonjugierte Edukt unverändert oder man beobachtete tiefgreifende Zersetzung. Lediglich mit Kaliumamid in Ammoniak konnten äusserst geringe Mengen einer nur schwer zu reinigenden Substanz erhalten werden, deren NMR-Resonanzen mit der Struktur von **25** vereinbar waren und deren UV-Maximum bei 292 nm mit dem angestrebten Chromophor im Einklang stand. Eine sehr überzeugende Bestätigung lieferte später der Vergleich mit dem schliesslich auf anderem Wege erhaltenen Isomerisierungsprodukten diesen Typs (s.u.). Angesichts eines so mageren Resultats und der vielen Enttäuschungen wurden weitere Bemühungen zur direkten Isomerisierung eingestellt.

Als dann jedoch erste Versuche, chemoselektive Transformationen direkt an den dekonjugierten (C=C)-Bindungen vorzunehmen, sowohl bei der Hydrierung als auch bei Ozonisierung und HBr-Addition, die trisubstituierte (C=C)-Bindung in der Ansa-Kette sehr bald als ausgesprochenen Störenfried blossstellten, entsann man sich doch recht gerne einer Beobachtung, die bei den Isomerisierungsstudien gemacht worden war. Bei der Behandlung mit Lewis-Säuren – vornehmlich unter Verwen-

dung von BF_3 – war es nämlich beim Methylester **23a** anstelle der gewünschten Isomerisierung zur glatten Bildung des Fünfring-Ethers **26** gekommen (Schema 8). Da dieses Strukturelement als Schutzgruppe für die OH-Gruppe wie auch für die (C=C)-Bindung in der Ansa-Kette gleichermaßen fungiert, schien eine Optimierung dieser Ether-Bildung angebracht. Es zeigte sich dann auch sehr schnell, dass diese Cyclisierung mit katalytischen Mengen BF_3 -Etherat in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur in 5 min nahezu quantitativ absolviert werden kann und damit stand ein sehr aussichtsreicher Kandidat für die Differenzierung des Cyclohexadiens zur Verfügung. Die Tatsache, dass im Falle des aromatischen Esters **22a** – dem Vorläufer des Birch-Produktes – für die gleiche Ether-Bildung eine Reaktionszeit von 3 h notwendig ist, wobei dann bestenfalls 80% Ausbeute erzielt werden kann, wirft einmal mehr ein bezeichnendes Schlaglicht auf die unterschiedlichen Gerüstspannungen in beiden Systemen. Wie erwartet lieferte die Persäure-Behandlung dann in der Tat eine untrennbare (2:1)-Mischung der regioisomeren α -Epoxide, wobei **27** sich als das Hauptprodukt erwies, das dann wie sein Isomer mit Et_3N reagiert und durch Eliminierung zu **28** geöffnet werden konnte [7]. Auf dieser Allylalkohol-Stufe waren die Polaritäten der beiden Isomeren denn auch so unterschiedlich, dass das Hauptprodukt **27** mühelos durch Chromatographie abgetrennt werden konnte. Während diese letzte Transformation mehr zum Konstitutionsbeweis von **28** durchexerziert wurde (im Gegensatz zum Isomeren ist nur ein olefinisches Proton in **28**), ist es natürlich offensichtlich, dass sich **27** nunmehr für gezielte Ringöffnungen an der (C=C)-Bindung wie auch am Epoxid und seinen Folgeprodukten anbietet.

3. C₁₄-Hydroxylierung

Bereits in einer frühen Phase der Beschäftigung mit den Ansa-Verbindungen hatte sich gezeigt, dass die zehn den Aromaten umspannenden C-Atome einen sehr starren, Rotationsprozesse des Benzolringes unterbindenden Henkel bilden [2]. NMR-Studien bei höheren Temperaturen lieferten bis zur Erreichung der Zersetzungstemperatur nicht den geringsten Hinweis auf konformative Transformationen. Wir haben daher 14-Hydroxy-Derivate vom Typ **29** angestrebt (Schema 9), um mit der dort skizzierten Fragmentierungsreaktion eine Ringaufweitung im Sinne der Pfeile vorzunehmen.

Obwohl das entscheidende und in der Formel **29** durch Verstärkung hervorge-

hobene Strukturelement eine klare Analogie zum leicht einer Autoxidation unterwerfbaren Cumol zeigt, verliefen alle Oxidationsversuche mit diversen Katalysatoren und Oxidationsmitteln eindeutig negativ. Eine Erklärung dieses Verhaltens mag darin liegen, dass der Fünfring, wie in **29** angegeben und wie auch durch MM-2-Modellierung nahegelegt, senkrecht zum Aromaten steht, so dass die für die zur Oxidation brechende (C-H)-Bindung in einen 90° Winkel zu den Orbitalen des Aromaten orientiert ist und somit Radikallintermediate wie auch Anionen keine Benzyl-stabilisierung erfahren konnten. Nachdem die Pläne zur direkten Hydroxylierung nicht realisiert werden konnten, wandten wir uns der Synthese der Cyclopentenone **30a** und **30b** zu; zum einen, weil in der Steroid-Chemie die spontane Autoxidation dieser Moleküle wohlbekannt ist und bisweilen eher zum Ärgernis wird, zum anderen, weil wir auch an die Weiterreaktion zum Diacetat **31** dachten – ein 4 π -System, das Neef und Mitarbeiter in der Steroid-Serie über eine Heterodien-Addition mit Acylnitroso-Verbindungen einer C(14)-Hydroxylierung zuführen konnten [8]. Beide Verbindungen **30a** und **30b** liessen sich aus den gesättigten Ketonen und deren Enolsilyl-ethern leicht nach der Methode von Saegusa präparieren, zeigten aber im Gegensatz zu den korrespondierenden Steroid-Derivaten nicht die geringste Neigung zur Autoxidation. Als sich dann auch noch herausstellte, dass – wiederum im Gegensatz zum Steroidgeschehen – eine gezielte Bildung des Enolacetates nicht zu erzwingen war, musste der gesamte Plan revidiert werden, und man entschloss sich folgerichtig, die Hydroxylierung dieser Position auf einen Zeitpunkt vor der Sprengung des Steroidgerüsts zu verlegen.

Einmal mehr zeigen diese letzten Resultate, wie rasch strukturelle und konformative Veränderungen bestens etabliertes Reaktionsverhalten total auslöschen können.

Eingegangen am 18. Dezember 1992

- [1] P.K. Chowdhury, A. Prella, D. Schomburg, M. Thielmann, E. Winterfeldt, 'Ansa-Seco-Steroide', *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1095.
- [2] A. Prella, 'Seco-Steroide aus Androsteron-Derivaten', Diplomarbeit an der Universität Hannover, 1986.
- [3] A. Prella 'Von Steroiden zu Makroliden', Dissertation an der Universität Hannover, 1988.
- [4] L. Lorenc, L. Bondarenko-Gheorghiu, V. Pavlović, H. Fuhrer, J. Kalvoda, M. Lj. Mihailovic, 'Opening of the Macrocyclic Ring in 5,10:8,9-Disecosteroids (= Steroklastanes)', *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 203.

- [5] A. Prella, E. Winterfeldt 'From Steroids to Macrolides', *Heterocycles* **1989**, 28, Nr. 1.
- [6] D. Fischer, 'Studien an Ansa-Steroiden', Diplomarbeit an der Universität Hannover, 1989.
- [7] D. Fischer-Henningsen, 'Ansa-Steroide: Das synthetische Potential einer neuartigen Substanzklasse', Dissertation an der Universität Hannover, 1992.
- [8] G. Neef, G. Kirsch, R. Nolde, 'A Cycloaddition Route to 14-Hydroxysteroids', *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4497.