

116. Steroide und Sexualhormone

253. Mitteilung [1]

Synthetische Versuche in der Limoninreihe II Partialsynthetischer Aufbau der Ringe A und A' von Limonin

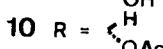
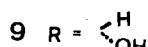
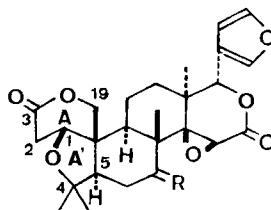
von Christoph Lüthy, Hans-Rudolf Schlatter und Walter Graf

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

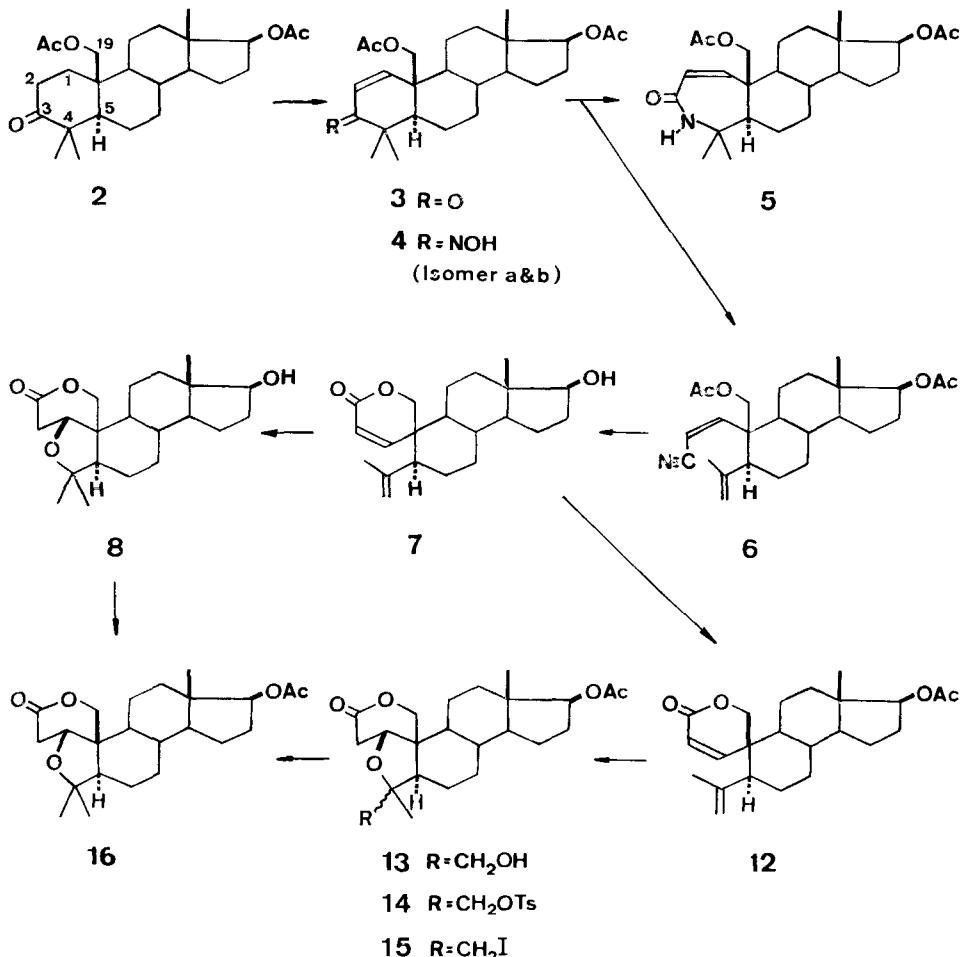
(25. III. 74)

Summary. Two different synthetic approaches towards compound **16** with the ring A/A'-partial structure of limonin (**1**) are described.

In einer der vorangehenden Mitteilungen [2] beschrieben wir einen ergiebigen Zugang zu C(19)-oxygenierten 4,4-Dimethyl-5 α -steroiden (vgl. **2**). Ausgehend von **2** [2] wird in der vorliegenden Arbeit über den erstmaligen partialsynthetischen Aufbau eines Modells der Androstanreihe (vgl. **16**) mit den Ringen A und A' von Limonin (**1**) berichtet.



Das Ziel dieses partialsynthetischen Zugangs war es, primär aus **2** ein 3,4-*seco*-Derivat mit maskierter oder freier Säuregruppe an C(3) und den für einen Ätherringschluss geeigneten Funktionen an C(1) und C(4) herzustellen. Da sich der Ringschluss voraussichtlich durch intramolekulare 1,4-Addition einer 4-Hydroxygruppe an eine 3-Oxo- Δ^1 -Gruppierung vollziehen lässt, entschlossen wir uns ausgehend von **2**, in einer ersten Stufe durch Bromierung und HBr-Eliminierung eine 1,2-Doppelbindung einzuführen (\rightarrow **3**). Durch die Einführung der Δ^1 -Doppelbindung fiel in der Folge eine an sich attraktiv erscheinende *Baeyer-Villiger-Oxydation*, die im gesättigten Substrat direkt die gewünschte Carbonsäure an C(3) und die Hydroxylgruppe an C(4), als Lacton maskiert, ergeben würde, ausser Betracht. Für eine nichtoxydative C(3)-C(4)-Bindungsspaltung, die uns als alternative Möglichkeit verblieb, eignet sich besonders die *Beckmann*-Fragmentierung von Oximen. Zu diesem Zwecke setzten wir das Enon **3** mit Hydroxylamin-Hydroacetat in MeOH um



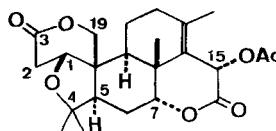
und erhielten die zwei isomeren Oxime im ungefährnen Mengenverhältnis von 9:1 (vgl. 4). Durch chromatographische Trennung konnten beide Isomeren rein dargestellt werden; das in kleinerer Menge anfallende Oxim liess sich durch Säurebehandlung ($HCl/CHCl_3$) ins Hauptprodukt umwandeln. Durch Umsetzung des letzten (vgl. 4) mit $SOCl_2$ in Dioxan erhielt man sowohl das *Beckmann*-Umlagerungsprodukt 5 (58%) als auch das *Beckmann*-Fragmentierungsprodukt 6 (27%).¹⁾ Bei der Verseifung der 19-Acetoxy-Funktion des Fragmentierungsproduktes 6 unter schonenden Bedingungen ($K_2CO_3/MeOH$ bei Zimmertemperatur) wurde erwartungsgemäss auch gleichzeitig die Nitrilgruppe hydrolysiert wobei als Endprodukt das spirocycliche Lacton 7 resultierte. Die beim Übergang von 7 zum gesuchten Endprodukt 8 formell ablaufende Wasseranlagerung gelang mit dem für Hydratisierungen [4] vorzüglich geeigneten HF-Harnstoffreagens [5]: Durch Lösen von 7 in diesem

¹⁾ Die Reaktionsbedingungen zur Erzielung eines grösseren Anteils an gewünschtem Fragmentierungsprodukt **6** wurden bisher nicht ausgearbeitet.

Reagens bei 4° und 48stdg. Behandlung bei der gleichen Temperatur resultierte die praktisch quantitative Umwandlung ins Ring A/A'-Analogen **8** von Limonin (**1**).

Das stark zu Lösungsmittelleinschlüssen neigende kristalline Produkt zeigt folgende spektroskopischen Daten: NMR.: u. a. 2,66, $d \times d$, $J_{\text{gem}} = 17$, $J_{1,2} = 3$ und 2,92, $d \times d$, $J_{\text{gem}} = 17$, $J_{1,2} = 3$, $\text{CH}_2(2)$; 4,04, t , $J = 3$, $\text{CH}(1)$; 4,32 + 4,57, $2d$, $J = 13$, $\text{CH}_2(19)$ [$\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$]. Die Spin-Spin-Wechselwirkung zwischen $\text{CH}(1)$ und $\text{CH}_2(2)$ wurde durch Entkopplung bewiesen (vgl. auch Fig.). – MS.: Das Molekeliion $M^+ = 348$ ist praktisch nicht sichtbar. Als Ion mit höchster Masse und zugleich als Basispeak ($m/e 333$) erscheint das an C(4) monodemethylierte Fragment ($M^+ \sim 15$). Dieses Bruchstück gibt einen signifikanten Hinweis auf das Vorhandensein einer Ätherfunktion: Es ist bekannt [6], dass Äther bevorzugt aus dem höchstsubstituierten Liganden einen Alkylrest verlieren (hier eine Methylgruppe) und in das stabilisierte Kation $\text{R}'-\text{O}^+=\text{CR}_2$ übergehen.

Zur Sicherstellung der Struktur von **8** wurden einerseits NMR.-Datenvergleiche mit bekannten Limoninderivaten durchgeführt. Die publizierten δ -Werte²⁾ [7] für $\text{CH}(1)$ in Limonin (**1**) [4,04 ppm], Limonol (**9**) [3,98 ppm], Limonylacetat (**10**) [4,04 ppm] und Merolimonylacetat **11** [4,03 ppm] weichen praktisch nicht von dem von uns gefundenen Wert für $\text{CH}(1)$ in **8** [4,04 ppm] ab. Zum Vergleich der chemischen Verschiebung und der Signalaufspaltung von $\text{CH}_2(2)$ in **8** benützten wir das be-



11

kannte Merolimonylacetat **11** [3]³⁾. Wie aus der Figur ersichtlich ist, sind die NMR.-Spektren von **8** und von **11** im Bereiche zwischen 2,4 und 4,8 ppm praktisch identisch.

Unter den zur Hydratisierung von **7** angewendeten sauren Reaktionsbedingungen besteht *a priori* die Möglichkeit, dass die Doppelbindung der Isopropenylgruppe vorgängig zur Hydratisierung säurekatalysiert in die 4,5-Stellung verschoben wird. Im Anlagerungsschritt könnte die primäre Protonierung der A^4 -Doppelbindung von der α - wie von der β -Seite her erfolgen, was zum gewünschten 5α -Produkt (vgl. **8**) bzw. zu dessen unerwünschten 5β -Isomeren führen würde. Modellbetrachtungen zeigen, dass auch im 5β -Isomeren der Ätherringschluss durchaus möglich wäre. Da sich aus dem obigen Vergleich der NMR.-Spektren keine direkte Bestätigung der 5α -Konfiguration ergibt, stellten wir das Acetat **16** von **8** auf einem alternativen, das Zentrum C(5) nicht berührenden Weg her.

Als Edukt für diese Partialsynthese von **16** benützten wir das ungesättigte spirocyclische Lacton **12**. Durch partielle Osmiumtetroxid-Oxydation ($\text{OsO}_4/\text{Dioxan}$) gelang es vorwiegend die Isopropenylgruppe zu oxydieren. Nach Spaltung des Osmiumsäureesters mit H_2S isolierte man u.a. direkt das cyclisierte Produkt **13** [NMR.: 2,65, $d \times d$, $J_{\text{gem}} = 17$, $J = 2$; 2,97, $d \times d$, $J_{\text{gem}} = 17$, $J = 3$, $\text{CH}_2(2)$; 3,29 + 3,47, $2d$, $J = 11$, 4- CH_2O ; 4,10, m , $\text{CH}(1)$; 4,32 + 4,59, $2d$, $J = 13$, $\text{CH}_2(19)$ [$\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$]. –

²⁾ Als Lösungsmittel wurde $\text{CDCl}_3 + 20\%$ DMSO verwendet.

³⁾ Da kleine konformative Änderungen im Ring A/A'-Lacton-Äther-Ringsystem sehr starke Veränderungen der Signalstruktur nach sich ziehen, war es naheliegend, das NMR.-Spektrum von **11**, dessen $\text{CH}(1)$ -Signal in Triplet-Aufspaltung auftritt, für Vergleichszwecke zuzuziehen.

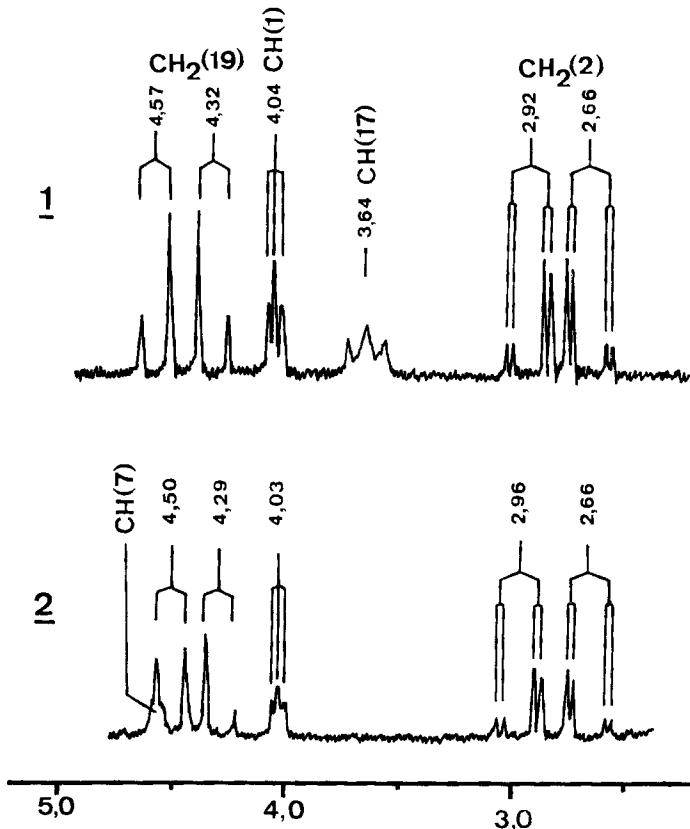


Fig. NMR.-Spektren von: 1: *A, A'*-Modellverbindung 8 ($CDCl_3 + D_2O$); 2: Merolimonylacetat 11 ($CDCl_3$)

MS.: $M^+ - CH_2OH$ ist wiederum das für Äther charakteristische Fragment der β -Spaltung]. Da die räumliche Lage der Hydroxymethylgruppe an C(4) für die nachfolgende Verknüpfung mit 16 nicht von Belang ist, wurde auf deren Bestimmung verzichtet. Zur Defunktionalisierung der Hydroxymethylgruppe behandelte man 13 vorerst mit Tosylchlorid in Pyridin (\rightarrow 14). Die Überführung der Tosyloxy-methylgruppe von 14 in eine Iodmethylgruppe gestaltete sich hingegen schwierig. Eine Vorschrift von Gore et al. [8] wurde dahingehend modifiziert, dass die Umsetzung mit wasserfreiem MgI_2 ⁴⁾ in Dimethylformamid an Stelle von Äther durchgeführt wurde. Nach $1\frac{1}{2}$ stdg. Sieden isolierte man das nicht sehr beständige Iodid 15 [MS.: $M^+ - CH_2I$ bestätigt wiederum die erwartete Äther-Teilstruktur von 15]. Das nicht weiter gereinigte Rohprodukt 15 wurde direkt mit Raney-Nickel in Dioxan bei Zimmertemperatur reduziert. Die dabei anfallende, durch Schichtchromatographie gereinigte Modellverbindung 16 war im Dünnschichtchromatogramm, nach Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum wie auch nach spezifischer Drehung mit der aus 8 durch Acetylierung erhaltenen Verbindung 16 identisch.

⁴⁾ vgl. dazu den exper. Teil dieser Mitt.

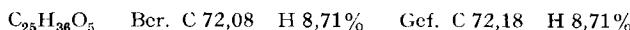
Es sei darauf hingewiesen, dass die Modellverbindungen **8** und **16** im Gegensatz zum Limonin (**1**) keine Bitterstoffe sind.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2.816.73) sowie der Ciba-Geigy AG Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

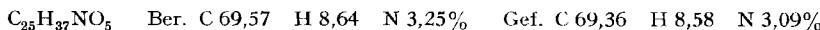
Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [2].

3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β ,19-diacetoxy-A¹-5 α -andosten (3). 1,26 g **2** wurden in 15 ml CH₂Cl₂ gelöst und bei 0° portionenweise mit 1,16 g 84proz. Pyridinhydrobromid-perbromid versetzt. Nach 1 Std. starkem Rühren im offenen Kolben (kontinuierliches Absaugen des freiwerdenden HBr ins Vakuum) wurde in Essigester aufgenommen, mit 2n HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 1,5 g Rohbromid resultierten. Das Rohprodukt wurde in 8 ml Dimethylformamid gelöst, mit 500 mg LiBr und 500 mg Li₂CO₃ versetzt und 5 Std. unter Argon auf 130° erwärmt. Das Reaktionsgemisch goss man auf Eis/verdünnte HCl und arbeitete normal auf. Das dunkle, ölige Reaktionsprodukt wurde filtriert. Es resultierten 1,18 g **3**. Durch 2malige Umkristallisation aus Diisopropyläther/Hexan erhielt man 430 mg reines **3**. Chromatographie der Mutterlauge an mit 4% Wasser desaktiviertem Silicagel mit Benzol/Essigester 6:1 lieferte weitere 460 mg reines **3** vom Smp. 118–120°. $[\alpha]_D = -35^\circ$ ($c = 0,42$). – UV.: 229 (9600). – IR.: 1730, 1675, 1240, 1045. – NMR.: 0,85, s, CH₃(18); 1,15+1,17, 2s, 4,4-(CH₃)₂; 1,98+2,07, 2s, 17+19-OCOCH₃; 4,22+4,48, 2d, $J = 12$, CH₂(19); 4,66, m, CH(17); 6,10, d, $J = 11$, CH(2); 7,00, d, $J = 11$, CH(1). – MS.: $M^+ = 416$.



3-Oximino-4,4-dimethyl-17 β ,19-diacetoxy-A¹-5 α -andosten (4). 450 mg Enon **3** wurden in 10 ml 0,5 M NH₂OH · AcOH/Methanol gelöst und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach normaler Aufarbeitung erhielt man 500 mg Rohoxim, welches mit Benzol/Essigester 4:1 an mit 4% Wasser desaktiviertem Silicagel aufgetrennt wurde. Zuerst eluierte man 392 mg 3-Oxim (Isomer **a**, vgl. **4**), das nach Uinkristallisation aus Aceton/Hexan bei 173–174° schmolz. $[\alpha]_D = +69^\circ$ ($c = 0,98$). – UV.: 239 (10700). – IR.: 3595, 3270 breit, 2860, 2840, 1735, 1625, 1230, 1030 (CCl₄). – NMR.: 0,84, s, CH₃(18); 1,23+1,25, 2s, 4,4-(CH₃)₂; 2,04+2,08, 2s, 17+19-OCOCH₃; 4,17+4,35, 2d, $J = 12$, CH₂(19); 4,60, m, CH(17); 6,34+6,84, 2d, $J = 10,5$, CH(1)+CH(2); 8,85, b, OH (mit D₂O austauschbar). – MS.: $M^+ = 431$.



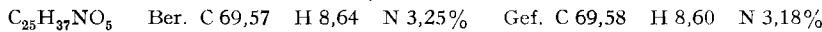
Weitere Fraktionen lieferten dann 44 mg 3-Oxim (Isomer **b**, vgl. **4**) welches nicht unkristallisiert werden konnte. Das Rohprodukt wies einen Smp. von 160–170° auf und im DC. konnte eine geringe Menge des Isomer **a** nachgewiesen werden. – IR.: 3580, 3260 breit, 2860, 2840, 1735, 1225, 1030 (CCl₄). – NMR.: 0,83, s, CH₃(18); 1,41+1,46, 2s, 4,4-(CH₃)₂; 2,04+2,08, 2s, 17+19-OCOCH₃; 4,12+4,33, 2d, $J = 12$, CH₂(19); 4,61, m, CH(17); 6,08+6,23, 2d, $J = 10$, CH(1)+CH(2); (OH im Offset). – MS.: $M^+ = 431$.

Umwandlung von Isomer **b** in Isomer **a**. 128 mg 3-Oxim (Isomer **b**, vgl. **4**) wurden während 3 Tagen in 10 ml CHCl₃, das mit HCl-Gas gesättigt war, unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen und chromatographischer Trennung erhielt man 70 mg Oxim **a** (vgl. **4**).

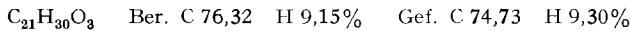
Beckmann-Fragmentierung des Oxims **a** (vgl. **4**). 642 mg Oxim **a** (vgl. **4**) wurden in 10 ml abs. Dioxan gelöst und bei 40° unter Argon mit 3 ml SOCl₂ umgesetzt. Nach 4 Std. neutralisierte man mit NaHCO₃/Eis und arbeitete normal auf. Das ölige Rohprodukt (824 mg) wurde an 50 g Silicagel mit Benzol/Essigester 6:1 chromatographiert. Zuerst eluierte man 185 mg öliges *seco*-Nitril **6**. – IR.: 3070, 2870, 2850, 2215, 1730, 1638, 1240, 1038, 898. – NMR.: 0,82, s, CH₃(18); 1,77, bs, 4-CH₃; 2,06+2,09, 2s, 17+19-OCOCH₃; 4,65, m, CH(17); 4,57, bs, CH₂(19); 4,75+4,96, 2 bs, 4-CH₂; 5,49+6,28, 2d, $J = 13$, CH(1)+CH(2). – MS.: $M^+ = 413$ (C₂₅H₃₈NO₄).

Weitere Elution mit Essigester ergab 375 mg Lactam **5**, das aus Äther/Hexan in nadelförmigen Kristallen auskristallisierte. Smp.: 152–153°. $[\alpha]_D = +3,8^\circ$ ($c = 1,04$). – UV.: 212 (9700). – IR.: 3400, 3370, 1735, 1673, 1618, 1240, 1040. – NMR.: 0,83, s, CH₃(18); 1,29+1,35, 2s, 4,4-(CH₃)₂; 2,06+2,09, 2s, 17+19-OCOCH₃; 4,39+4,55, 2d, $J = 12$, CH₂(19); 4,59, m, CH(17); 5,89,

$d \times d$, $J_{1,2} = 12$, $J_{2,NH} = 2$, $CH(2)$; 5,88, b, NH [mit D_2O austauschbar, zusätzlich vereinfacht sich $CH(2)$ zu einem d , $J = 12$]; 6,25, d, $J_{1,2} = 12$, $CH(1)$. – MS.: $M^+ = 431$.

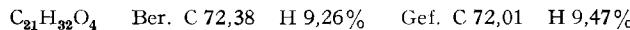


3-Oxo-3,19-oxido-4-methyl-4-methylen-17 β -hydroxy- Δ^1 -3,4-seco-5 α -androstene (**7**). 72 mg *seco-Nitril* **6** wurden in 5 ml 80proz. wässrigem, mit K_2CO_3 ges. Methanol während 8 Std. bei Zimmertemp. gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Essigester aufgenommen und normal aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt chromatographierte man an Silicagel mit Benzol/Essigester 1:1. Dabei konnten 40 mg reines **7** isoliert werden. Nach 2maliger Umkristallisation schmolzen die Kristalle bei 166–167°. $[\alpha]_D = -33^\circ$ ($c = 0,70$). – UV.: 207 (7300), Schulter an Endabsorption. – IR.: 3615, 3350 breit, 1725, 1645, 1140, 1105, 1068, 1052, 906, 834. – NMR.: 0,77, s, $CH_3(18)$; 1,60, b, OH [mit D_2O austauschbar]; 1,77, bs, 4- CH_3 ; 3,64, m, $CH(17)$; 4,50 + 4,67, 2d, $J = 12$, $CH_2(19)$; 4,65 + 4,96, 2bs, 4- CH_2 ; 5,98 + 6,40, 2d, $J = 10$, $CH(1) + CH(2)$. – MS.: $M^+ = 330$.



3-Oxo-3,19-oxido-4-methyl-4-methylen-17 β -acetoxy- Δ^1 -3,4-seco-5 α -androstene (**12**). 126 mg *seco-Nitril* **6** wurden analog dem vorangehenden Ansatz verarbeitet (\rightarrow **7**) und mit Pyridin-Acetanhydrid (1:1) über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Man erhielt nach Filtration 99 mg Spirolacton **12**, die nach 2maliger Umkristallisation aus Methylenechlorid-Diisopropyläther bei 177–178° schmolzen. $[\alpha]_D = -54^\circ$ ($c = 0,90$). IR.: 3075, 1725, 1638, 1142, 1100, 1040, 895, 880, 835. – NMR.: 0,82, s, $CH_3(18)$; 1,77, bs, 4- CH_3 ; 2,06, s, 17- $OCOCH_3$; 4,49 + 4,67, 2d, $J = 12$, $CH_2(19)$; 4,58, m, $CH(17)$; 4,63 + 4,96, 2m, 4- CH_2 ; 5,97, d, $J = 10$, $CH(2)$; 6,42, bd, $J = 10$, $CH(1)$. – MS.: $M^+ = 372$ ($C_{23}H_{32}O_4$).

1 β ,4-Oxido-3-oxo-3,19-oxido-4,4-dimethyl-17 β -hydroxy-3,4-seco-5 α -androstane (**8**). 50 mg Spirolacton **7** wurden in 1,5 ml HF-Reagens [5] gelöst und 2 Tage im Kühlschrank bei 4° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis/ Na_2SO_3 gegossen, in Essigester aufgenommen und je 2mal mit ges. Na_2SO_3 - und $NaCl$ -Lösung gewaschen. Aus der organischen Phase isolierte man 53 mg Rohprodukt, das an 8 g mit 4% Wasser desaktiviertem Silicagel mit Benzol/Essigester 1:1 gereinigt wurde. Man erhielt 46 mg reines **8** das aus Diisopropyläther/Hexan umkristallisiert wurde. Smp.: 167–168°. $[\alpha]_D = -27^\circ$ ($c = 0,30$). – IR.: 3615, 3350, 1745, 1142, 1105, 1085, 1058, 1030, 940, 910, 898, 885. – NMR.: 0,75, s, $CH_3(18)$; 1,14 + 1,26, 2s, 4,4-(CH_3)₂; 2,66, d \times d, $J_{\text{gem}} = 17$, $J_{1,2} = 3$ und 2,92, d \times d, $J_{\text{gem}} = 17$, $J_{1,2} = 3$, $CH_2(2)$; 3,64, m, $CH(17)$; 4,04, t, $J = 3$, $CH(1)$; 4,32 + 4,57, 2d, $J = 13$, $CH_2(19)$. [Die Spin-Spin-Wechselwirkung von $CH(1)$ und $CH_2(2)$ konnte durch gegenseitige Entkopplung belegt werden] ($CDCl_3 + D_2O$). – MS.: M^+ unsichtbar, m/e 333 (100); $M^+ - CH_3$, 315 (10) (Ionisationspotential 70 eV, Direkteinlass, 190°).



1 β ,4-Oxido-3-oxo-3,19-oxido-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-3,4-seco-5 α -androstane (**16**). 21 mg reines **8** wurden normal mit Pyridin/Acetanhydrid wie **7** \rightarrow **12** acetyliert und 2mal aus Methylenechlorid/Diisopropyläther/Äther umkristallisiert. Smp.: 202–203°. $[\alpha]_D = -25,9^\circ$ ($c = 1,34$). – IR.: 2875, 2855, 1740, 1730, 1250, 1136, 1100, 1080, 1040, 1022, 930, 900, 890, 875. – NMR.: 0,81, s, $CH_3(18)$, 1,17 + 1,27, 2s, 4,4-(CH_3)₂; 2,07, s, 17- $OCOCH_3$; 2,65, d \times d, $J = 17$, $J = 3$ und 2,93, d \times d, $J = 17$; $J = 3$, $CH_2(2)$; 4,05, t, $J = 3$, $CH(1)$; 4,31 + 4,58, 2d, $J = 12,5$, $CH_2(19)$; 4,61, m, $CH(17)$. – MS.: $M^+ = 390$ (schwach), 375 (100); $M^+ - CH_3$ ($C_{23}H_{34}O_5$).

1 β ,4-Oxido-3-oxo-3,19-oxido-4- ξ -hydroxymethyl-4-methyl-17 β -acetoxy-3,4-seco-5 α -androstane (**13**). 64 mg **12** wurden mit 56 mg OsO_4 in 3 ml abs. Dioxan über Nacht bei Zimmertemp. stehen gelassen. Dann gab man 4 ml 2N HCl zu und leitete kurze Zeit H_2S -Gas ein und arbeitete mit Essigester und verd. HCl-Lösung normal auf. Nach Filtration durch Celit trennte man das Produktgemisch durch präparative Dickschichtchromatographie mit Essigester als Laufmittel und erhielt 29 mg **13**, welche 2mal aus Methylenechlorid/Diisopropyläther umgelöst bei 237–238° schmolzen. $[\alpha]_D = -56^\circ$ ($c = 0,97$). – IR.: 3590, 3480 breit, 2875, 2855, 1750, 1725, 1250, 1130, 1100, 1070, 1040, 1020, 932, 915, 890, 878, 830. – NMR.: 0,80, s, $CH_3(18)$; 1,07, s, 4- CH_3 ; 2,06, s, 17- $OCOCH_3$; 2,15, b, OH (mit D_2O austauschbar); 2,65, d \times d, $J = 17$, $J = 2$ und 2,97, d \times d, $J = 17$, $J = 3$, $CH_2(2)$; 3,29 + 3,47, 2d, $J = 11$, $CH_2(4)$; 4,10, m, $CH(1)$; 4,32 + 4,59, 2d, $J = 13$, $CH_2(19)$; 4,60, m, $CH(17)$. – MS.: $M^+ = 406$ (extrem schwach), 375 (100) ($C_{23}H_{34}O_6$).

1 β ,4-Oxido-3-oxo-3,19-oxido-4-methyl-4- ξ -tosyloxymethyl-17 β -acetoxy-3,4-seco-5 α -androstane (**14**). 29 mg **13** wurden in Pyridin gelöst und mit 128 mg Tosylchlorid bei 50° über Nacht gerührt.

Nach der üblichen Aufarbeitung mit 2N HCl und präparativer Dickschichtchromatographie (Laufmittel: Benzol/Essigester 2:1) erhielt man 32 mg Tosylat **14**, die nach zwei Umkristallisationen aus Aceton/Hexan bei 208–209° schmolzen. $[\alpha]_D = -46^\circ$ ($c = 1,11$). – IR.: 1745, 1730, 1600, 1360, 1245, 1170, 1130, 1093, 1040, 1020, 980. – NMR.: 0,80, s, CH_3 (18); 1,08, s, 4- CH_3 ; 2,07, s, 17- OCOCH_3 ; 2,49, s, Ar- CH_3 ; 2,58, d \times d, $J = 17, J = 3$ und 2,85, d \times d, $J = 17, J = 3$, CH_2 (2); 3,84, s, 4- CH_2OTs ; 3,98, m, $\text{CH}(1)$; 4,30 + 4,53, 2d, $J = 12,5$, $\text{CH}_2(19)$; 4,60, m, $\text{CH}(17)$; 7,35 + 7,78, 2bd, arom.- CH . – MS.: $M^+ = 560/M^+ + 1 = 561$ beide extrem schwach, 388 (18), 375 (100): $M^+ - \text{CH}_2\text{OTs}$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{SO}_8$).

$1\beta,4\text{-Oxido-}3\text{-oxo-}3,19\text{-oxido-}4\text{-}\xi\text{-jodmethyl-}4\text{-methyl-}17\beta\text{-acetoxy-}3,4\text{-seco-}5\alpha\text{-androstan}$ (**15**) und $1\beta,4\text{-Oxido-}3\text{-oxo-}3,19\text{-oxido-}4,4\text{-dimethyl-}17\beta\text{-acetoxy-}3,4\text{-seco-}5\alpha\text{-androstan}$ (**16**). 100 mg $\text{MgJ}_2 \cdot 8\text{ H}_2\text{O}$ wurden in 3 ml Dimethylformamid gelöst und zur Entfernung des Wassers bei 160° zur Hälfte eingedampft. Zu dieser Lösung gab man 13,3 mg Tosylat **14** in 1,5 ml Dimethylformamid und erhitzte 2 Std. auf 160°. Die Reaktionslösung wurde anschliessend auf Eis/verd. HCl gegossen in Essigester aufgenommen mit verd. Na_2SO_3 -Lösung und 4mal mit Wasser gewaschen. Eine kleine Probe des nicht sehr stabilen Jodids **15** wurde durch präparative DC. (Laufmittel: Benzol/Essigester 2:1) gereinigt und einmal aus Äther umkristallisiert. Smp.: 187–189° (Zers.). – IR.: 1745, 1730, 1250. – MS.: $M^+ = 516$ (schwach), 375 (100): $M^+ - \text{CH}_2\text{J}$.

Das rohe Jodid **15** wurde in 1,5 ml Dioxan gelöst und mit ca. 100 mg gesetzter, wässriger Raney-Nickel-Suspension (*Fluka*) behandelt. Nach 45 Min. starkem Röhren bei Zimmertemp. wurde durch Celit abfiltriert, in Essigester aufgenommen, mit 2N HCl und mit NaOAc-Lösung gewaschen. Nach präparativer Dickschichtchromatographie (Laufmittel: Benzol/Essigester 2:1) erhielt man 5,1 mg reines **16**, welches nach 2maliger Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Diisopropyläther/Äther mit dem auf dem ersten Wege hergestellten Limonin-Analogon **16** in jeder Beziehung (DC., NMR.- und IR.-Spektrum, $[\alpha]_D$ und Misch-Smp.) übereinstimmte.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Die NMR.-Spektren wurden unter Leitung von Herrn Prof. Dr. J. F. M. Oth aufgenommen. Für die massenspektroskopischen Analysen danken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Snatzke, W. Graf, H. R. Schlatter & Ch. Lüthy, Helv. 57, 1055 (1974).
- [2] H. R. Schlatter, Ch. Lüthy & W. Graf, Helv. 57, 1044 (1974).
- [3] D. Arigoni, D. H. R. Barton, E. J. Corey, O. Jeger, L. Caglioti, Sukh Dev, P. G. Ferrini, E. R. Glazier, A. Melera, S. K. Pradhan, K. Schaffner, S. Sternhell, J. F. Temperton & S. Tobinaga, Experientia 16, 41 (1960).
- [4] R. Imhof, F. Marti, B. P. Schaffner & H. Wehrli, Helv. 56, 1920 (1973).
- [5] Ch. Meystre, J. Schmidlin, H. Ueberwasser, H. Kaufmann & G. Anner, Helv. 55, 338 (1972).
- [6] H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D. H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day Inc. (1967), S. 227.
- [7] D. L. Dreyer, Tetrahedron 21, 75 (1965).
- [8] J. Gore, P. Place & M. L. Rou mestant, Chem. Commun. 1973, 821.