

116. Steroide und Sexualhormone

253. Mitteilung [1]

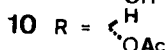
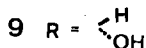
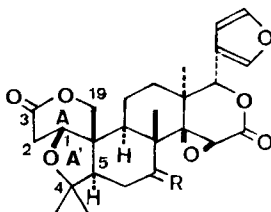
Synthetische Versuche in der Limoninreihe II Partialsynthetischer Aufbau der Ringe A und A' von Limonin

von **Christoph Lüthy**, **Hans-Rudolf Schlatter** und **Walter Graf**
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

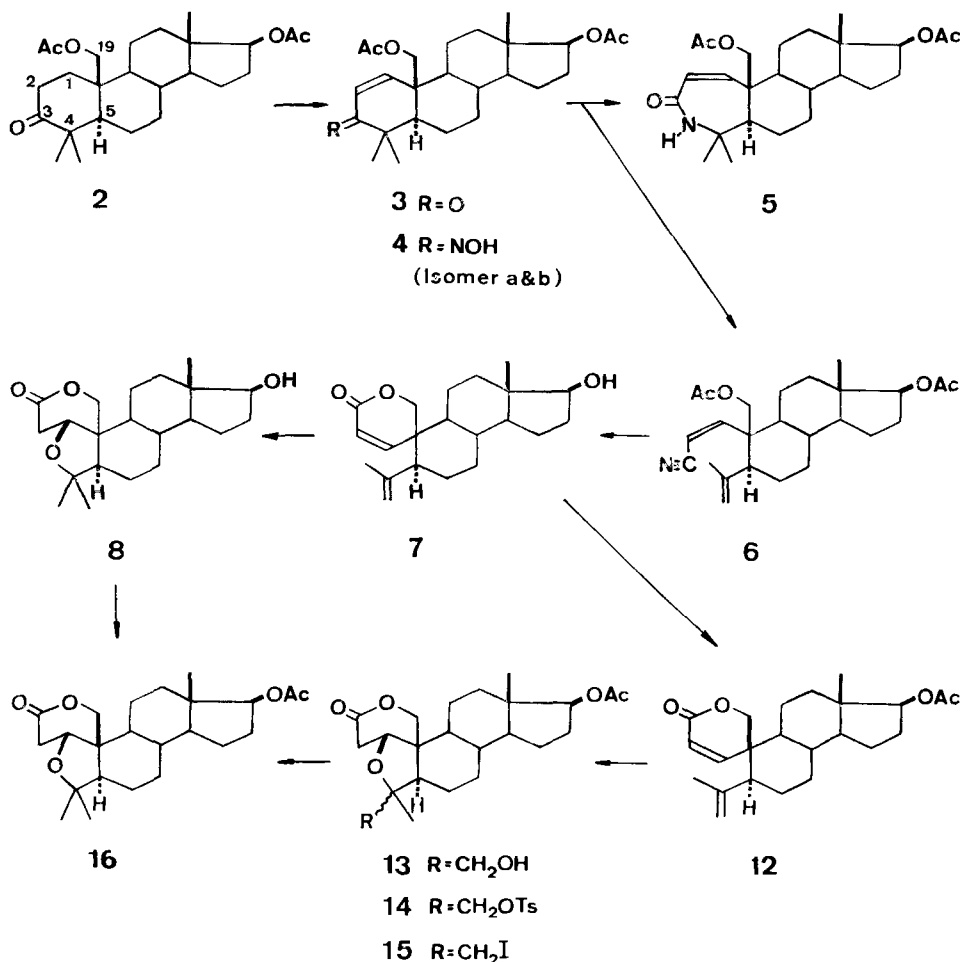
(25. III. 74)

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 Äther-ringschluss 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



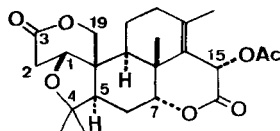
und erhielten die zwei isomeren Oxime im ungefähren Mengenverhältnis von 9:1 (vgl. 4). Durch chromatographische Trennung konnten beide Isomeren rein dargestellt werden; das in kleinerer Menge anfallende Oxim liess sich durch Säurebehandlung ($HCl/CHCl_3$) ins Hauptprodukt umwandeln. Durch Umsetzung des letzteren (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 Lösungsmiteleschlüssen 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 Molekelion $M^+ = 348$ ist praktisch nicht sichtbar. Als Ion mit höchster Masse und zugleich als Basispeak (m/e 333) erscheint das an C(4) monodemethylierte Fragment ($M^+ - 15$). 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 Δ^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, $2d$, $J = 11$, $4-\text{CH}_2\text{O}$; 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 Triplett-Aufspaltung auftritt, für Vergleichszwecke zuzuziehen.

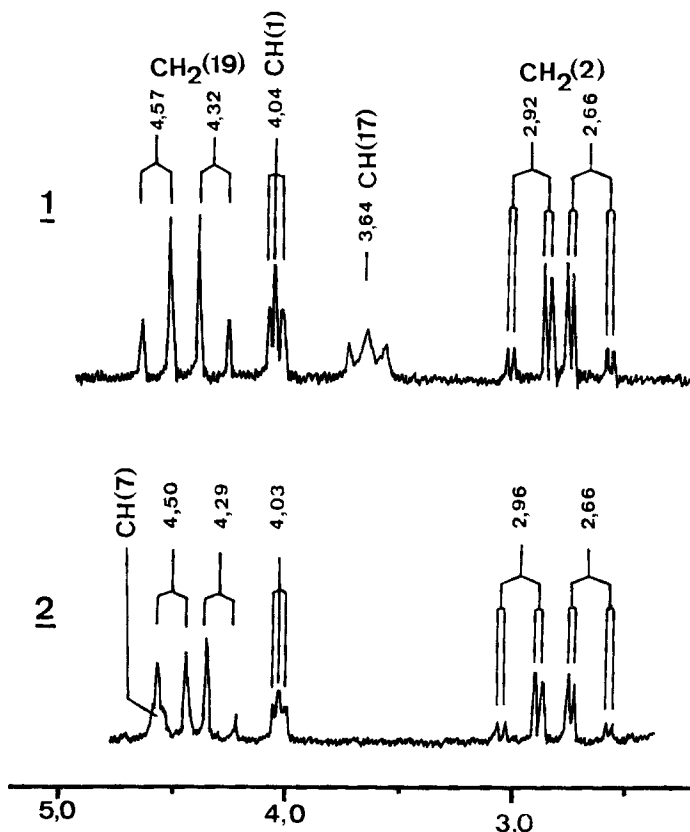


Fig. NMR.-Spektren von: 1: *A, A'*-Modellverbindung **8** ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$); 2: *Mevohimonylacetat* **11** (CDCl_3)

MS.: $M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ 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 Tosyloxymethylgruppe 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.: $M^+ - \text{CH}_2\text{I}$ 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.

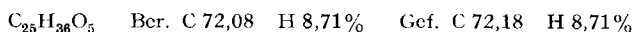
Es sei darauf hingewiesen, dass die Modellverbindungen **8** und **16** im Gegensatz zum Limonin (**1**) keine Bitterstoffe sind.

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.

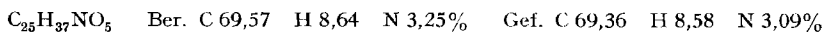
Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [2].

3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β ,19-diacetoxy- Δ^1 -5 α -androgen (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°. [α]_D = –35° (*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- Δ^1 -5 α -androgen (4). 450 mg Enon **3** wurden in 10 ml 0,5M 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 Umkristallisation aus Aceton/Hexan bei 173–174° schmolz. [α]_D = +69° (*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 *sec*-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 (C₂₅H₃₆NO₄).

Weitere Eluation mit Essigester ergab 375 mg Lactam **5**, das aus Äther/Hexan in nadelförmigen Kristallen auskristallisierte. Smp.: 152–153°. [α]_D = +3,8° (*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,

$d \times d$, $J_{1,2} = 12$, $J_{2, \text{NH}} = 2$, 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.: $M^+ = 431$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ Ber. C 69,57 H 8,64 N 3,25% Gef. C 69,58 H 8,60 N 3,18%

3-Oxo-3,19-oxido-4-methyl-4-methylen-17 β -hydroxy- Δ^1 -3,4-seco-5 α -androsten (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°. $[\alpha]_{\text{D}} = -33^\circ$ ($c = 0,70$). – UV.: 207 (7300), Schulter nach 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.: $M^+ = 330$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 74,73 H 9,30%

3-Oxo-3,19-oxido-4-methyl-4-methylen-17 β -acetoxy- Δ^1 -3,4-seco-5 α -androsten (12). 126 mg *seco*-Nitril 6 wurden analog dem vorangehenden Ansatz verseift (\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. $[\alpha]_{\text{D}} = -54^\circ$ ($c = 0,90$). 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.: $M^+ = 372$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$).

1 β ,4-Oxido-3-oxo-3,19-oxido-4,4-dimethyl-17 β -hydroxy-3,4-seco-5 α -androstan (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°. $[\alpha]_{\text{D}} = -27^\circ$ ($c = 0,30$). – 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] ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$). – MS.: M^+ unsichtbar, m/e 333 (100): $M^+ - \text{CH}_3$, 315 (10) (Ionisationspotential 70 eV, Direkteinlass, 190°).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,01 H 9,47%

1 β ,4-Oxido-3-oxo-3,19-oxido-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-3,4-seco-5 α -androstan (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°. $[\alpha]_{\text{D}} = -25,9^\circ$ ($c = 1,34$). – 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): $M^+ - \text{CH}_3$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$).

1 β ,4-Oxido-3-oxo-3,19-oxido-4 ξ -hydroxymethyl-4-methyl-17 β -acetoxy-3,4-seco-5 α -androstan (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. $[\alpha]_{\text{D}} = -56^\circ$ ($c = 0,97$). – 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) ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6$).

1 β ,4-Oxido-3-oxo-3,19-oxido-4-methyl-4 ξ -tosyloxymethyl-17 β -acetoxy-3,4-seco-5 α -androstan (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, CH₃(18); 1,08, s, 4-CH₃; 2,07, s, 17-OCOCH₃; 2,49, s, Ar-CH₃; 2,58, $d \times d$, $J = 17$, $J = 3$ und 2,85, $d \times d$, $J = 17$, $J = 3$, CH₂(2); 3,84, s, 4-CH₂OTs; 3,98, m, CH(1); 4,30 + 4,53, 2d, $J = 12,5$, CH₂(19); 4,60, m, CH(17); 7,35 + 7,78, 2bd, arom.-CH. - MS.: $M^+ = 560/M^+ + 1 = 561$ beide extrem schwach, 388 (18), 375 (100): $M^+ - CH_2OTs$ (C₃₀H₄₀SO₈).

1β,4-Oxido-3-oxo-3,19-oxido-4ξ-jodmethyl-4-methyl-17β-acetoxy-3,4-seco-5α-androstan (**15**) und 1β,4-Oxido-3-oxo-3,19-oxido-4,4-dimethyl-17β-acetoxy-3,4-seco-5α-androstan (**16**). 100 mg MgJ₂ · 8 H₂O 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. Na₂SO₃-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): $M^+ - CH_2J$.

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 Rühren 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 CH₂Cl₂/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. Tempelton & 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. Roumestant, *Chem. Commun.* **1973**, 821.