

119. Steroide und Sexualhormone

254. Mitteilung [1]

**Synthetische Versuche in der Limonin-Reihe III.
Stereospezifische Alkoxy- und Dialkoxy-Alkylierungen von
19-Hydroxy-testosteronacetat**

von **Christoph Lüthy, Hans-Rudolf Schlatter und Walter Graf**

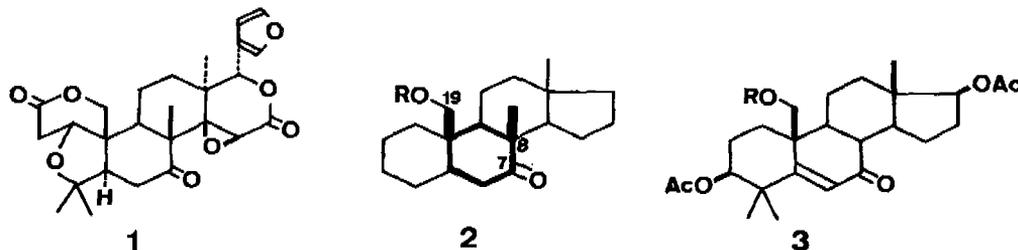
Laboratorium für organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(25. III. 75)

Summary. Three different procedures for intramolecular alkoxy-alkylation of 19-hydroxy-testosteron-acetate (**4**) are described each yielding a mixture of two products monoalkylated either at position C(2), C(4) or C(6). In all cases the alkoxy groups are introduced stereospecifically from the β -side. Treatment of **4** with $I_2/(CH_3)_2CO$ leads to **5** and **6**. Reaction of **4** with $HgCl_2/CICH_2SCH_3$ gives rise to **12** and **13** whereas treatment with $HC(OCH_3)_3/CH_3C_6H_4SO_3H$ affords **15**, **16** and **17**.

Im Rahmen der Partialsynthese von Limonin (**1**) (vgl. *Schema 1*) stellt sich das Problem in C(19)-oxygenierten Steroiden stereospezifisch die 7-Oxo-8 β -methyl-Grup-

Schema 1

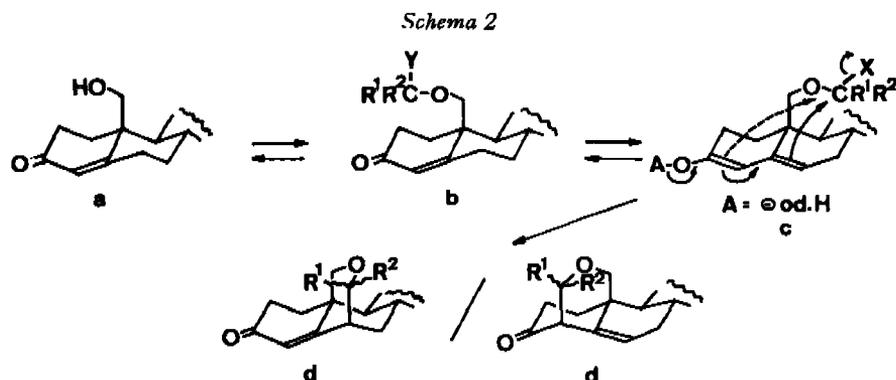


picrung einzubauen (*Formel 2*). Da Versuche zur direkten Methylierung von 19-oxygenierten- $\Delta^{5,7}$ -Ketonen des Typs **3** mittels Alkoxyat/ CH_3I bisher keine präparativ brauchbaren Resultate zeigten¹⁾, entschlossen wir uns nach Wegen zu suchen, die es erlauben, durch Beteiligung der Hydroxylfunktion an C(19) einen geeignet substituierten Alkylrest stereospezifisch von der β -Seite her auf C(8) zu übertragen. Die so gewonnenen Produkte sollten durch weitere Umwandlungen in die gesuchten 8 β -Methylsteroiden überführbar sein.

Nachfolgend berichten wir über Modellversuche, die in 19-Hydroxy-testosteron-acetat (**4**) den stereospezifischen Einbau einer β -ständigen Alkoxy- bzw. Dialkoxy-methylgruppe in α - oder vinyloger α -Position [C(4) bzw. C(6)] zur Carbonylgruppe an C(3) gestatten. In einer weiteren Veröffentlichung wird die Übertragung dieser Reaktionen auf Steroide des Typus **3** (*Schema 1*) beschrieben [2].

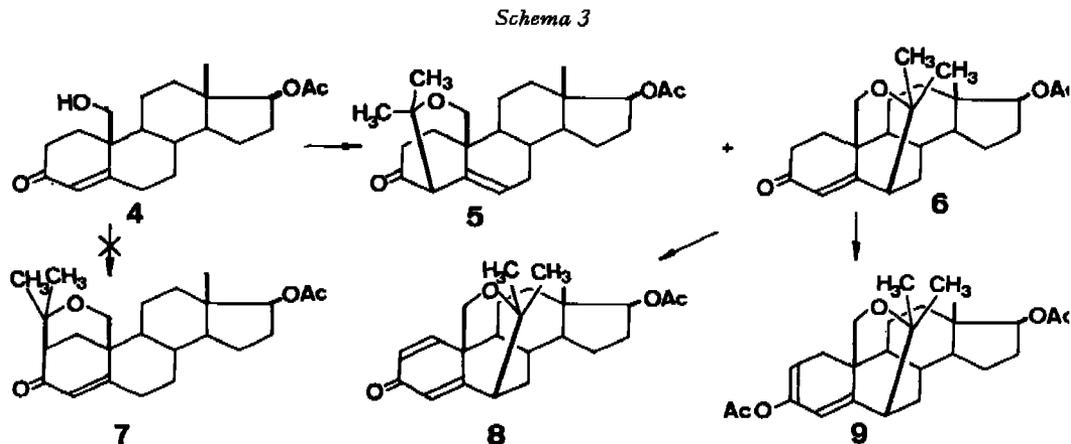
Die Grundlage für diese Arbeiten bildete folgendes Konzept (*Schema 2*): Durch Überführung des Alkohols **a** in ein geeignetes Derivat der Form **b**, in welchem Y eine gute Abgangsgruppe darstellt oder in eine solche übergeführt werden kann ($Y \rightarrow X$),

¹⁾ Vgl. auch die Befunde von *Mathieu et al.* [3], die bei der Alkylierung (K-t-amylat/ CH_3I) von $\Delta^{5,11,7}$ -Ketosteroiden nur die entsprechenden 8 α -Methylverbindungen erhielten.



evtl. auch durch ein vorgelagertes Gleichgewicht ($\text{a} \rightleftharpoons \text{b}$), sollte über das Enol **c** ($\Lambda = \text{H}$) oder das entsprechende Enolat ($\text{A} = \ominus$), eine intramolekulare Substitution unter Ausbildung von **d** bzw. **d'** durchgeführt werden.

Die erste Versuchsreihe²⁾ (Schema 3) hatte zum Ziel, im Gleichgewicht $\text{a} + \text{Keton} \rightleftharpoons \text{Halbacetal b}$ ($\text{Y} = \text{OH}$) (vgl. Schema 2) die halbacetalische Hydroxylgruppe durch Protonierung oder durch eine andere geeignete Umwandlung in eine nucleofuge Gruppe **X** überzuführen und die letztere anschliessend zu substituieren. Dazu versetzte man das 19-Hydroxy-testosteronacetat (**4**) in Aceton mit einer katalytischen Menge Jod. Durch 24stdg. Sieden fand eine praktisch quantitative Umwandlung in die überbrückten Verbindungen **5** (16%) und **6** (76%) statt (Schema 3).



Die Reaktion $4 \rightarrow 5 + 6$ kann auf zwei Arten als säurekatalysierter Prozess formuliert werden:

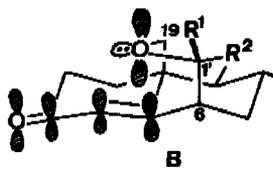
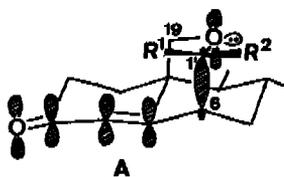
- Zunächst reagiert Jod mit Aceton unter Ausbildung von Jodaceton und HI [4]. Das entstehende HI katalysiert nicht nur die primäre Reaktion von **4** mit Aceton zum nicht isolierten Halbacetal (vgl. Schema 2, **b**: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{Y} = \text{OH}$), sondern ermöglicht auch durch Protonierung der halbacetalischen Hydroxylgruppe in **b** den nachfolgenden Ringschluss (Schema 2, **c**: $\text{X} = \text{OH}_2^+$, $\Lambda = \text{H}$).
- Das Halbacetal **b** liefert über ein intermediäres Hypojodit ($\text{X} = \text{OI}$), unter Abspaltung von IO^- die Endprodukte **5** bzw. **6**. Dass für diese Reaktionen $4 \rightarrow 5 + 6$ nur katalytische Mengen Jod benötigt werden, wird durch die Redox-Reaktion $\text{HOI} + \text{HI} \rightarrow \text{I}_2 + \text{H}_2\text{O}$ verständlich.

²⁾ Teilweise mitbearbeitet von Hans-Rudolf Leu, Diplomarbeit ETHZ, 1974.

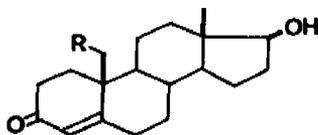
Strukturermittlung von 5 und 6. In Übereinstimmung mit der Struktur **5** findet man im Massenspektrum neben dem Molekelion $M^+ = 386$ [$4 + (\text{CH}_3)_2\text{CO} - \text{H}_2\text{O}$] die prominenten Ionen m/e 371 [$M^+ - \text{CH}_3$] und 328 [$M^+ - (\text{CH}_3)_2\text{CO}$]. Auch der Verlust der UV.-Absorption bei 240 nm sowie das Fehlen einer Hydroxylbande im IR.-Spektrum, das aber eine gesättigte Carbonylgruppe bei 1707 cm^{-1} anzeigt, wie auch das Auftreten zweier zusätzlicher Methylgruppensignale bei 1,16 und 1,22 ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist mit der Struktur **5** im Einklang. Für das zweite Reaktionsprodukt **6** [MS.: $M^+ = 386$, 328 [$M^+ - (\text{CH}_3)_2\text{CO}$]. - NMR.: 1,20 + 1,32, 2s, 2 CH_3 an C(1'); 2,64, br., CH(6); 5,86, s, CH(4). - IR.: 1665, 1630. - UV.: 255 (13300)⁴⁾] ist auch eine isomere Alternativstruktur **7** denkbar, welche an Hand der instrumental-analytischen Daten allein nicht ausgeschlossen werden konnte. Die Entscheidung zugunsten von **6** wurde wie folgt getroffen: Durch Bromierung (NBS/ CCl_4) und an-

- ⁴⁾ Bei den C(19) → C(6) überbrückten Verbindungen **6**, **8**, **13**, **15** und **16** beobachtet man ausgeprägte bathochrome Verschiebungen des π - π^* -Absorptionsmaximums, verglichen mit den bekannten Enonen Testosteron (**C**) und 19-Hydroxy-testosteron (**D**) (Schema 4).

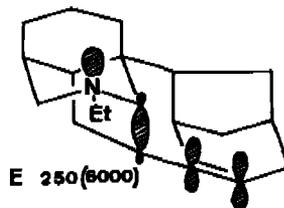
Schema 4



6	$\text{R}^1 - \text{R}^2 = \text{CH}_3$	255 (13200)
8	$\text{R}^1 - \text{R}^2 = \text{CH}_3, \Delta^1$	241 (9850), 268 (11800)
13	$\text{R}^1 - \text{R}^2 = \text{H}$	252 (12100)
15	$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OCH}_3$	252 (12200)
16	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3, \text{R}^2 = \text{H}$	248 (15300)



C	$\text{R} = \text{H}$	240 (16800)
D	$\text{R} = \text{OH}$	245 (13400)



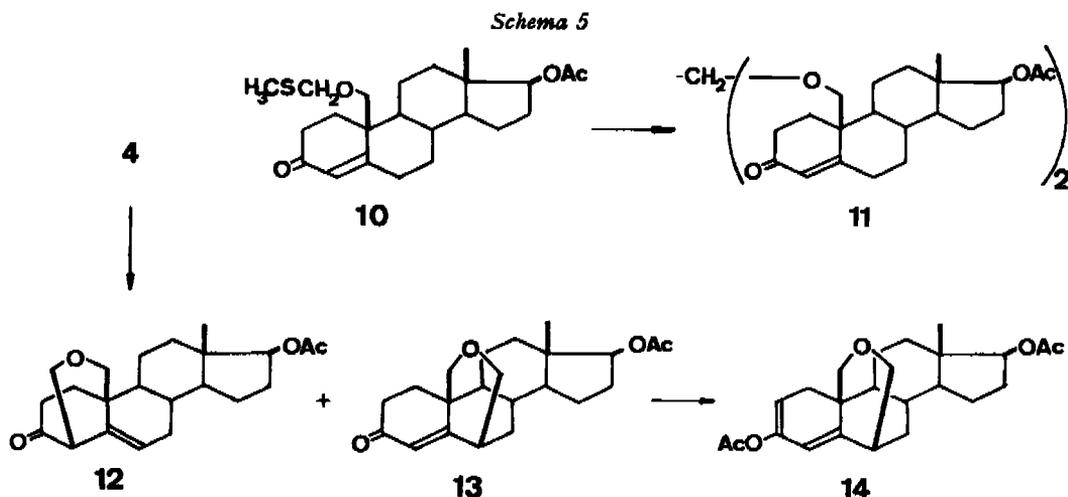
E 250 (8000)

Zusätzlich erscheint bei **6**, **13**, **15** und **16** bei ca. 235 nm eine schwache Schulter. Da die Konformationen des neuen heterocyclischen Ringes ausser bei **15** und **16** (vgl. dazu weiter unten die ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren dieser Verbindungen) nicht mit Sicherheit bekannt sind, lassen sich Gründe für dieses aussergewöhnliche Verhalten (besonders ausgeprägt im gekreuzt-konjugierten Dienon **B**) nur vermuten: Im Konformeren **A** ist eine 'through bond'-Delokalisation des nicht bindenden Elektronenpaares am Sauerstoffatom denkbar. Derartige Delokalisationen sind in der Literatur in der Alkaloidreihe gut bekannt, z. B. im Pyropseudo-aconin-Gerüst (**E**) [5]. Auch im Konformeren **B** ist durch 'through space'-Delokalisation des nicht bindenden Elektronenpaares eine bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums erklärbar. In den homoannularen Dien-enolacetaten **9**, **14**, **18** und **19**, wie auch in der nach C(2) überbrückten Verbindung **21**, treten dagegen solche Delokalisationseffekte nicht mehr auf.

schliessende Dehydrobromierung (Li_2CO_3 , LiBr , DMF) wurde im Ring A eine zusätzliche Doppelbindung eingeführt ($\rightarrow 8$). Obschon das UV.-Spektrum⁴⁾ keine zuverlässige Auskunft über die Lage der neuen Doppelbindung liefert, kann aus den $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten [6,20, d ($J = 2$), $\text{CH}(4)$; 6,34, $d \times d$ ($J = 9$, $J' = 2$), $\text{CH}(2)$; 6,84, d ($J = 9$), $\text{CH}(1)$] und dem IR.-Spektrum (1663, 1630, 1610; [6]: 1656–1664, 1613–1626, 1597–1608 für gekreuzt-konjugierte Dienone) eindeutig auf das Vorliegen des homoannularen Dienonsystems **8** geschlossen werden. In einem zweiten Versuch behandelte man **6** mit Aceton-enolacetat/*p*-Toluolsulfonsäure und erhielt das instabile homoannulare Dienolacetat **9**. Die Bildung von **8** bzw. **9** erlaubt es, die Struktur des Reaktionsproduktes eindeutig als **6** festzulegen⁵⁾.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde der von uns kürzlich beschriebene, aus 19-Hydroxy-testosteronacetat (**4**) [7] hergestellte 19-O-(Methylthio-methyl)-äther **10** mit HgCl_2 in Acetonitrillösung umgesetzt (Schema 5). Als Reaktionsprodukt isolierte man lediglich eine Verbindung der Bruttoformel $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{O}_8$ [Mol.-Gew.-Bestimmung: 688; MS.: m/e 705 (50%), 704 (M^+ , 100%). - $^1\text{H-NMR}$.: 3,70, d , + 3,86, d ($J = 10$), 4 H, $\text{CH}_2(19)$; 4,60, m , $\text{CH}(17)$ + 4,60, s , $\text{CH}_2(1')$ (total 4 H)]. Bei diesem neuen, für unsere Zwecke unbrauchbaren Produkt handelt es sich um das Ketal **11**, das formal aus Formaldehyd und zwei Molekeln des Steroidalkohols **4** gebildet wurde.

Der Zusatz von Hg(II) -Salz erfolgte ursprünglich in der Absicht, die Sulfidfunktion in **10** zu komplexieren⁶⁾, um damit den Angriff des Enols oder Enolat-Ions auf $\text{CH}_2(1')$ unter Eliminierung eines Mercaptids zu ermöglichen. Es scheint nun, dass bei der Reaktion $10 \rightarrow 11$ anstelle der *intramolekularen* Substitution bevorzugt eine *intermolekulare* Reaktion abläuft. Durch Änderung des Verfahrens gelang es aber, die angestrebte intramolekulare Alkylierung zu realisieren und so eine für weitere synthetische Umwandlungen besser geeignete $6\beta,19$ bzw. $4\beta,19$ -Oxidomethylgruppe in das Steroidgerüst einzubauen (Schema 5).



⁵⁾ Bisher konnte eine Verbindung der Struktur **7** mit einer C(19) \rightarrow C(2)-Überbrückung im Reaktionsgemisch nicht nachgewiesen werden (vgl. auch *infra*, Schema 6).

⁶⁾ Es geht aus [8] hervor, dass durch Komplexbildung der Sulfid-Funktion in α -Alkoxy-thio-äthern mit Hg(II) chlorid eine Substitution mit nucleophilen Reagentien möglich ist: $\text{R}'\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{SR} + \text{HgCl}_2 + \text{EtOH} \rightarrow \text{R}'\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OEt} + \text{RSHgCl}$.

Durch Umsetzung von 19-Hydroxy-testosteronacetat (**4**) in Acetonitril mit Hg(II)-chlorid und $\text{ClCH}_2\text{SCH}_3$ erhielt man, nach Reduktion kleiner Anteile quecksilberhaltiger Nebenprodukte mit LiCNBH_3 7), die zwei überbrückten Verbindungen der Struktur **12** (35%) bzw. **13** (25%). Die Struktur von **12** lässt sich instrumentalanalytisch belegen: $^1\text{H-NMR.}$: 2,83, br. *m*, $\text{CH}(4)$; 3,62, $d \times d$ ($J = 10$, $J' = 2$) + 4,08, d ($J = 10$), $\text{CH}_2(19)$; 3,55, $d \times d$ ($J = 10$, $J' = 2,5$) + 4,05, $d \times d$ ($J = 10$, $J' = 2,5$), $\text{CH}_2(1')$; 5,57, br. *m*, $\text{CH}(6)$. – IR.: 1710. – MS.: 358 (M^+), 313 [$M^+ - (\text{CH}_2\text{OCH}_3 + \text{H})$]. Die Verbindung **13** [$^1\text{H-NMR.}$: 3,34 + 4,09, $2d$ ($J = 12$), $\text{CH}_2(19)$; 3,72, $d \times t$ ($J = 12$, $J' = 2$) + 4,09, br. d ($J = 12$), $\text{CH}_2(1')$; 5,84, *s*, $\text{CH}(4)$. – IR.: 1665, 1630. – UV.: 252 (12100)] konnte durch Behandlung mit Aceton-enolacetat/*p*-Toluolsulfonsäure erwartungsgemäss in das homoannulare Dienolacetat **14** [UV.: 269 (4000)] übergeführt werden.

Unter Berücksichtigung einer der bei der Umsetzung von **3** ($R = \text{H}$) mit $\text{HgCl}_2/\text{ClCH}_2\text{SCH}_3$ beobachteten Umlagerung (vgl. [2]), welche höchstwahrscheinlich nach einem ionischen Mechanismus abläuft und mit der bekannten 1,2-Umlagerung des Westphalendiols verglichen werden kann [9], darf man annehmen, dass in der Umsetzung $4 \rightarrow 12 + 13$ ein stabilisiertes Kation der Teilstruktur [$\text{H}_2\text{C} = \text{O}^{\oplus} - \text{CH}_2(19) - \text{Steroid}$] entsteht. Dieses Kation greift das Enol- oder Enolat- π -System unter Ausbildung der C–C-Bindung an C(6) oder C(4) an⁸⁾.

Eine dritte Versuchsreihe hatte zum Ziel an C(4) bzw. C(6) eine für weitere Umwandlungen gut geeignete, als Acetal maskierte Aldehydfunktion einzuführen. Analog zu den oben beschriebenen Versuchen erwartete man, dass bei der Umsetzung von 19-Hydroxy-testosteronacetat (**4**) mit Trimethylorthoformiat und Säure, nach der primär erfolgten Umesterung zum gemischten Orthoester [$\text{R}^1 - \text{Y} = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, **b**, *Schema 2*], eine Methoxygruppe säurekatalytisch [$\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{OH}(\text{CH}_3)$, **c**, *Schema 2*] unter Ausbildung einer C–C-Bindung intramolekular substituiert werden kann⁹⁾.

Bei der Umsetzung von **4** mit Trimethyl-orthoformiat (*Schema 6*) und wasserfreier *p*-Toluolsulfonsäure entstand tatsächlich das erwartete intramolekulare Acetal **15** (*Schema 6*) (ca. 50% Ausbeute): $^1\text{H-NMR.}$: 3,35 + 4,13, $2d$ ($J = 12$), $\text{CH}_2(19)$; 3,53, *s*, OCH_3 ; 4,48, d ($J = 2$), $\text{CH}(1')$; 5,87, *s*, $\text{CH}(4)$. – IR.: 1670, 1635. – UV.: 252 (12200); über die Konfigurationszuteilung an C(1') vgl. *infra*. Ferner isolierte man den nach C(2) überbrückten Enoläther **17**. [$^1\text{H-NMR.}$: 3,49 + 3,67, $2s$, OCH_3 an C(3) und an C(1'); 4,41, d ($J = 2$), $\text{CH}(1')$; 5,37, $d \times d$ ($J = 5$, $J' = 3$), $\text{CH}(6)$; 5,46, *s*, $\text{CH}(4)$. – IR.: 1725, 1650, 1630. – UV.: 246 (17500)].

7) Über die spezifischen Bedingungen dieser Reaktion vgl. den exper. Teil.

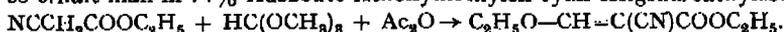
8) Über synthetische und mechanistische Aspekte dieser Reaktion sind weitere Untersuchungen im Gange.

9) Diese Orthoformiat-Reaktion wurde in ihrer intramolekularen Variante in einigen Fällen zur Anwendung gebracht. Vgl. dazu die Übersicht [10].

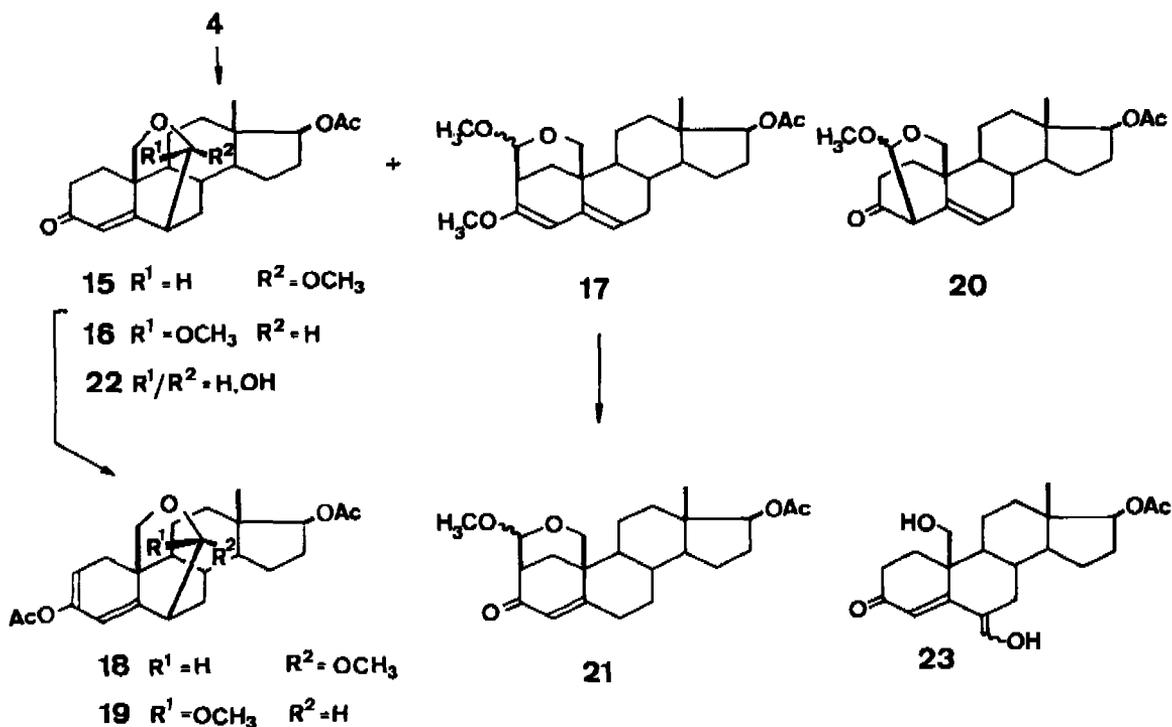
Tikonova et al. [11] erhielten z. B. beim 16 stdg. Erhitzen von Nitroessigsäuremethylester mit Trimethylorthoformiat und Acetanhydrid 3,3-Dimethoxy-2-nitro-propionsäuremethylester in 79% Ausbeute:



Erhitzt man dagegen Cyanessigsäureäthylester mit Triäthylorthoformiat und Acetanhydrid, so erhält man in 74% Ausbeute Äthoxymethylen-cyan-essigsäureäthylester [12].



Schema 6



Ändert man die Bedingungen der Reaktion $4 \rightarrow 15^{10}$, indem man neben Orthoameisensäure-trimethylester und *p*-Toluolsulfonsäure auch Trifluoressigsäure dem Reaktionsgemisch zusetzt, so isoliert man neben einer wahrscheinlich durch intermolekulare Acetalisierung entstandenen, nicht identifizierten Verbindung, dem nach C(2) überbrückten Enoläther **17** (10%) und dem Acetal **15** (4%), auch das an C(1') epimere Acetal **16** (43%) [1H -NMR.: 3,59, 3,85, 2d ($J = 11$), $CH_2(19)$; 3,37, s, OCH_3 ; 4,74, d ($J = 1,5$), $CH(1')$; 5,87, s, $CH(4)$]. - IR.: 1670, 1637. - UV.: 248 (15300)]; über die Konfigurationszuteilung vgl. *infra*. Ein zu **12** analoges, nach C(4) überbrücktes Produkt der Struktur **20** konnte dagegen nicht isoliert werden.

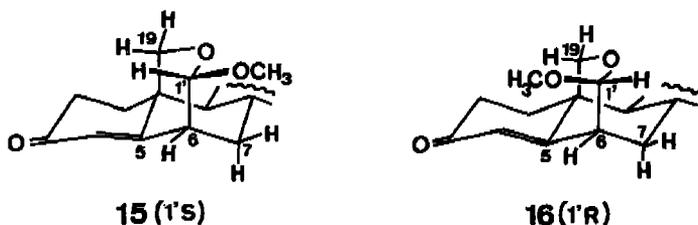
Zum Strukturbeweis behandelte man sowohl **15**, als auch **16** mit Aceton-enolacetat/*p*-Toluolsulfonsäure und erhielt in beiden Fällen das entsprechende homoannulare Dienolacetat **18** [UV.: 271 (4550)] bzw. **19** [UV.: 268 (4650)]. Saure Hydrolyse von **17** lieferte erwartungsgemäss das zu **15** und **16** isomere Enon **21** [1H -NMR.: 3,49, s, $C(1')-OCH_3$; 4,41, d ($J = 2$), $CH(1')$; 6,06, br. s, $CH(4)$]. - IR.: 1725, 1675, 1615. - UV.: 243 (10400)]. Daraus ergibt sich, dass **15** und **16** tatsächlich an C(1') Epimere sind. Die Acetalgruppierung in **15** liess sich nur unter energischen Bedingungen säurekatalytisch spalten. Statt des erwarteten Halbacetals **22** oder der Hydroxymethylenverbindung **23** konnte im Hydrolysat lediglich das 19-Hydroxy-testosteron (**D**, *Schema 4*) nachgewiesen werden. Dieses Resultat ist insofern bedeutsam, als es zeigt,

¹⁰⁾ Die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches ist sehr stark von den angewendeten Reaktionsbedingungen abhängig.

dass bei der Bildung von **15** das tetracyclische Steroid-Grundgerüst nicht verändert wurde.

*Abklärung der Konfiguration an C(1') in den epimeren Verbindungen **15** und **16**.* Vorangehend wurde bewiesen, dass **15** und **16** sich nur durch die Konfiguration an C(1') unterscheiden. Die relativ kleine Kopplungskonstante zwischen HC(1') und HC(6) im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **15** (2 Hz), wie auch von **16** (1,5 Hz) deutet darauf hin, dass das Äthersauerstoffatom der [C(19)-O-C(1')]-Gruppierung in *trans*-antiplanarer Lage zum Proton an C(6) steht [13], d. h., dass der Heteroring in **15** und **16** in einer Sesselkonformation vorliegt (vgl. *Schema 7*).

Schema 7



Mit dieser Information und unter Berücksichtigung der von *Roberts et al.* [14] an α - und β -D-Methylglucopyranosiden (*Schema 8*, **F** bzw. **G**) beobachteten Signalverschiebungen im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (vgl. Tab. 1), lassen sich auch die in der vergleichenden $^{13}\text{C-NMR}$ -Analyse von **15** und **16** beobachteten Signaldifferenzen als Argumente für die Konfigurationszuteilung ausnützen (vgl. Tab. 2).

Schema 8

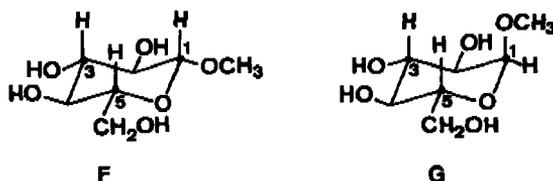


Tabelle 1. $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von **F** und **G**

	F	G
C(1)	103,5 ppm*)	99,4 ppm*)
C(2)	73,4 ppm*)	73,5 ppm*)
C(3)	76,2 ppm*)	71,8 ppm*)
C(4)	70,0 ppm*)	70,0 ppm*)
C(5)	76,1 ppm*)	71,7 ppm*)
(C)H ₃ O	57,2 ppm*)	55,1 ppm*)

*) Verschiebung bezogen auf TMS, umgerechnet aus $\delta(\text{CS}_2)$: $\delta(\text{TMS}) = 192,3 - \delta(\text{CS}_2)$.

Tabelle 2. ^{13}C -NMR-Daten von **15** und **16**

	15	16
C(1')	104,3 ppm*)	103,2 ppm*)
C(5)	168,6 ppm*)	166,9 ppm*)
C(7)	32,7 (33,1) ppm*)	36,3 ppm*)
C(19)	69,5 ppm*)	65,9 ppm*)
(C)H ₃ O	56,7 ppm*)	54,4 ppm*)

*) Verschiebung bezogen auf internes TMS ($\delta = 0$).

Die Signale der unter sterischem Druck stehenden Kohlenstoffatome C(1), C(3), C(5) [1,3-diaxiale Wechselwirkung] und auch (C)H₃O werden im β -Glucopyranosid **G**, verglichen mit dem α -Isomeren **F**, in signifikanter Weise zu höherem Feld verschoben.

Die Signale der Kohlenstoffatome C(1'), C(5), C(7), C(19) und (C)H₃O weisen signifikante Verschiebungsdifferenzen auf. Der Rest der Signale bleibt praktisch unverändert.

Die in **16** bei höherem Feld beobachteten Absorptionsbanden von C(1'), C(19) und auch von (C)H₃O sind auf 1,3-diaxiale Wechselwirkung (sterische Kompression) zurückzuführen. Diese Verschiebung beweist, dass die OCH₃-Gruppe in **16** die axiale Lage bzgl. des heterocyclischen Ringes einnimmt, und dass somit C(1') (*R*)-Konfiguration besitzt. In Übereinstimmung dazu wird in **15** das Signal von C(7) durch sterische Wechselwirkung mit der OCH₃-Gruppe nach höherem Feld verschoben. Dies beweist für **15** die äquatoriale Lage dieser Gruppe in bezug auf den heterocyclischen Ring und somit die (*S*)-Konfiguration an C(1').

Dem Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2.816.73) danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Für allg. Bemerkungen vgl. [7].

3-Oxo-4 β ,19-O-oxido-dimethylmethano-17 β -acetoxy- Δ^5 -androsen (5) und *3-Oxo-6 β ,19-O-oxido-dimethylmethano-17 β -acetoxy- Δ^4 -androsen (6)*.

1 g 19-Hydroxy-testosteronacetat (**4**) wurde in 100 ml Aceton gelöst, mit 20 mg sublimiertem Jod versetzt und während 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach normaler Aufarbeitung mit Na₂S₂O₃-Lösung chromatographierte man das Rohprodukt an Kieselgel mit Benzol/Essigester 2:1. Zuerst eluierte man 180 mg leicht verunreinigtes **5**. Nach Reinigung durch Umkristallisation schmolzen die Kristalle bei 169–170°. $[\alpha]_{\text{D}} = -65^\circ$ ($c = 1,32$). – IR.: 1725, 1707, 1675, 1250, 1050, 1030, 905. – NMR.: 0,84, s, CH₃(18); 1,16 + 1,22, 2s, 2 CH₃ an C(1'); 2,07, s, 17-OCOCH₃; 2,64, br., CH(6); 3,48, br. *d* ($J = 12$) + 3,92, *d* ($J = 12$), CH₂(19); 4,62, br., CH(17); 5,57, *d* ($J = 6$ zusätzliche Feinstruktur $J = 1,5$), CH(6). – MS.: $M^+ = 386$ (35%), 328 (100%), 286 (65%), 268 (70%).

C₂₄H₃₄O₄ (386,51) Ber. C 74,57 H 8,87% Gef. C 74,39 H 8,79%

Weitere Eluation ergab 850 mg **6**. Nach Umkristallisation aus Hexan/Aceton schmolzen die Kristalle bei 148–149°. $[\alpha]_{\text{D}} = -83^\circ$ (0,95). – UV.: 255 (13300). – IR.: 1730, 1665, 1630, 1250, 1080, 1040, 870, 860. – NMR.: 0,91, s, CH₃(18); 1,20 + 1,32, 2s, 2 CH₃ an C(1'); 2,07, s, 17-OCOCH₃; 2,64, br., CH(6); 3,48, br. *d* ($J = 12$) + 3,92, *d* ($J = 12$), CH₂(19); 4,61, br., CH(17); 5,86, s, CH(4). – MS.: $M^+ = 386$ (25%), 328 (100%), 286 (80%), 268 (80%).

C₂₄H₃₄O₄ (386,51) Ber. C 74,57 H 8,87% Gef. C 74,56 H 8,94%

3,17 β -Diacetoxy-6 β ,19-O-oxido-dimethylmethano- Δ^2 :4-androstadien (9). 100 mg **6** wurden in 2 ml frisch destilliertem Acetonenolacetat¹⁰⁾ gelöst und unter Zusatz von 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure während 15 Std. unter Stickstoff auf 70° erwärmt. Nach Aufarbeitung und Trennung auf einer Dickschichtplatte resultierten 45 mg instabiles, sauerstoffempfindliches **9**¹⁰⁾. – UV.: 270 (5100). – IR.: 1745, 1725, 1670, 1630, 1250, 1085, 1040, 890. – NMR.: 0,88, s, CH₃(18); 1,24 + 1,26, 2 s, 2 CH₃ an C(1'); 2,06 s, 17-OCOCH₃; 2,16, s, 3-OCOCH₃; 3,58 + 3,81, 2 *d* (*J* = 12), CH₂(19); 4,60, *m*, CH(17); 5,12, *m*, CH(2); 5,43, *d* (*J* = 2), CH(4). – MS.: *M*⁺ = 428 (10%), 386 (12%), 370 (6%), 328 (100%).

3-Oxo-17 β -acetoxy-6 β ,19-O-oxido-dimethylmethano-17 β -acetoxy- Δ^1 :4-androstadien (8). 200 mg **6** wurden in 5 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Zusatz von 250 mg N-Bromsuccinimid und etwas N,N'-Azo-diisobutyronitril mit einer 1000 W-Glühlampe während 45 Min. bestrahlt. Das ausgefallene Succinimid wurde abfiltriert und die Lösung eingedampft. Das Rohprodukt löste man in 3 ml Dimethylformamid, versetzte mit je 200 mg wasserfreiem Lithiumcarbonat und wasserfreiem Lithiumbromid und erwärmte unter Stickstoff während 2½ Std. auf 120°. Nach Aufarbeitung (waschen mit viel Wasser) erhielt man 190 mg eines komplexen Gemisches. Durch Chromatographie mit Benzol/Essigester 4:1 konnten 40 mg des gewünschten Dienons **8** isoliert werden. – Smp.: 172–175°. [α]_D = –149° (0,52). – UV.: 268 (11800), Schulter bei 240 (9850). – IR.: 1730, 1663, 1630, 1610, 1250, 1075, 1040, 890, 835. – NMR.: 0,94 + 1,13 + 1,36, 3 s, CH₃(18) + 2 CH₃ an C(1'); 2,06, s, 17-OCOCH₃; 2,70, *m*, CH(6); 3,34, br. *d* + 4,18, *d* (*J* = 11), CH₂(19); 4,58, *m*, CH(17); 6,20, *d* (*J* = 2), CH(4); 6,34, *d* × *d* (*J* = 9, *J*' = 2), CH(2); 6,84, *d* (*J* = 9), CH(1). – MS.: *M*⁺ = 384 (56%), 354 (100%), 326 (80%).

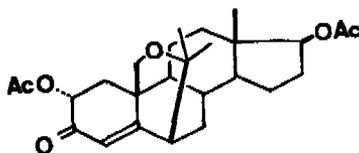
Formaldehydketol 11. 100 mg **10** löste man in 8 ml abs. CH₃CN und versetzte mit 200 mg HgCl₂. Nach 3½ Std. Rühren bei RT. arbeitete man normal auf. Das Rohprodukt (80 mg) kristallisierte man aus CH₂Cl₂/Hexan um. Smp.: 236–239°. – NMR. 0,85, s, CH₃(18); 2,07, s, 17-OCOCH₃; 3,70 + 3,86, 2 *d* (*J* = 10), CH₂(19) (4 H); 4,60, *m*, CH(17) und 4,60, s, CH₂(1') (total 4 H); 5,88, s, CH(4). – IR.: 1725, 1665, 1620, 1250, 1040, 870. – MS.: *M*⁺ = 704, 358, 330, 328, 316. – Mol. Gew. Best.: 688.

C₄₃H₆₀O₈ (704,91) Ber. C 73,26 H 8,58% Gef. C 72,78 H 8,56%

3-Oxo-4 β ,19-O-oxido-methano-17 β -acetoxy- Δ^5 -androsten (12) und 3-oxo-6 β ,19-O-oxido-methano-17 β -acetoxy- Δ^4 -androsten (13). 500 mg 19-Hydroxy-testosteronacetat (**4**) und 750 mg Hg(II)-chlorid wurden in 20 ml abs. Acetonitril gelöst. Unter Rühren wurden bei RT. 1,2 g Chlordimethylsulfid (*pract.*, *Fluka AG*) in 10 ml Acetonitril zugetropft. Nach 1 Std. erwärmen auf 60° wurde das Gemisch aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mit einem Überschuss mit LiCNBH₃ · 2 Dioxan in 10 ml Pufferlösung (330 mg NaOAc (wasserfrei), 1,2 g Essigsäure in 200 ml Methanol) während 20 Min. bei RT. reduziert. Nach Versetzen mit (NH₄)₂SO₄-Lösung wurde wie üblich aufgearbeitet. Die 800 mg Rohprodukt chromatographierte man mit Benzol/Essigester 4:1 und erhielt neben

¹⁰⁾ Verwendet man nicht frisch destilliertes Aceton-enolacetat oder belässt man das Rohgemisch längere Zeit auf chromatographischen Trägermaterialien, so beobachtet man die Ausbildung des 2 α ,17 β -Diacetoxy-3-oxo-6 β ,19-O-oxido-dimethylmethano- Δ^4 -androstens (**24**) [NMR.: 0,92, s, CH₃(18); 1,20 + 1,31, 2 s, 2 CH₃ an C(1'); 2,07, s, 17-OCOCH₃; 2,20, s, 2-OCOCH₃; 3,41 + 3,95, 2 *d* (*J* = 11), CH₂(19); 4,60, br. *t* (*J* = 8), CH(17); 5,35, *d* × *d* (*J* = 14, *J*' = 4), CH(2); 5,85, s, CH(4). – UV.: 256 (11400). – IR.: 1735 Schulter bei 1755, 1695, 1630, 1250, 1085, 1035, 890, 880. – MS.: 444 (*M*⁺, 25%), 384 (50%), 344 (60%), 326 (50%), 284 (100%), 266 (50%)], das durch Sauerstoffaddition an die Dienkomponente entstanden sein dürfte.

Schema 9



nicht identifizierten Nebenprodukten 190 mg **12**, die nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan bei 168–170° schmolzen. $[\alpha]_{\text{D}} = -26^\circ$ (0,99). - IR.: 1720, 1710, 1250, 1090, 1010, 950. - NMR.: 0,82, s, CH_3 (18); 2,06, s, 17- OCOCH_3 ; 2,83, br. m, CH(4); 3,55, $d \times d$ ($J = 10$, $J' = 2,5$) + 4,05, $d \times d$ ($J = 10$, $J' = 2,5$), CH_3 (1'); 3,62, $d \times d$ ($J = 10$, $J' = 2$) und 4,80, d ($J = 10$), CH_2 (19); 4,60, br., CH(17); 5,57, br. m, CH(6). - MS.: M^+ = 358 (100%).

Weitere Eluation lieferte 130 mg **13**, die nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan bei 131–133° schmolzen. $[\alpha]_{\text{D}} = -69^\circ$ (0,94). - UV.: 252 (12100). - IR.: 1725, 1665, 1630, 1250, 1040. NMR.: 0,90, s, CH_3 (18); 2,06, s, 1- OCOCH_3 ; 3,34 + 4,09, 2 d ($J = 12$), CH_2 (19); 3,72, $d \times t$ ($J = 12$, $J' = 2$) und 4,09, br. d ($J = 12$, $J' = 2$), CH_2 (1'); 4,61, m, CH(17); 5,84, s, CH(4). - MS.: M^+ = 358 (100%), 313 (10%), 298 (23%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (358,46) Ber. C 73,71 H 8,44% Gef. C 73,02 H 8,46%

3,17 β -Diacetoxy-6 β ,19-O-oxido-methano- Δ^2 ;⁴-androstadien (**14**). 190 mg **13** wurden in 3 ml destilliertem Aceton-enolacetat¹¹⁾ unter Zusatz von 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure während 8 Std. auf 70° erwärmt. Nach Aufarbeitung resultierten 250 mg extrem sauerstoffempfindliches¹¹⁾ Rohprodukt, das an einer kurzen Kieselgelsäule rasch filtriert wurde. Anschliessende präparative Trennung auf einer Dickschichtplatte lieferte noch 20 mg **14**. - UV.: 269 (4000). - IR.: 1745, 1728, 1675, 1630, 1250, 1040, 915, 900. - NMR.: 0,88, s, CH_3 (18); 2,06, s, 17- OCOCH_3 ; 2,16, s, 3- OCOCH_3 ; 3,47–4,10, m, 4 H, CH_2 (19) + CH_2 (1'); 4,60, m, CH(17); 5,10, $d \times t$ ($J = 5$, $J' = 2$), CH(2); 5,42, d ($J = 2$), CH(4). - MS.: M^+ = 400.

(1'S)-3-Oxo-6 β ,19-O-oxido-methoxymethano-17 β -acetoxy- Δ^4 -androstien (**15**) und 2 β ,19-O-oxido-methoxymethano-3-methoxy-17 β -acetoxy-1' ξ - Δ^3 ;⁵-androstadien (**17**). 500 mg **4** wurden in 15 ml abs. Chloroform gelöst und unter Argonatmosphäre auf -10° abgekühlt. Dann setzte man 26 mg wasserfreie *p*-Toluolsulfonsäure und 0,95 ml destillierten Orthoameisensäuretrimethylster zu. Nach 25 Min. Rühren bei -10° wurde aufgearbeitet und man erhielt 547 mg öliges Rohprodukt. Chromatographie mit Benzol/Essigester 6:1 auf mit 2% Wasser desaktiviertem Kieselgel lieferte der Reihe nach 118 mg eines nicht weiter identifizierten dimeren Produktes [M^+ = 716] und 28 mg Enoläther **17**. - Smp.: 146–151°. - $[\alpha]_{\text{D}} = -144^\circ$ (0,68). - UV.: 246 (17500). - IR.: 1725, 1650, 1630, 1250, 1170, 1065, 1050, 1035, 910, 860. - NMR.: 0,82, s, CH_3 (18); 2,07, s, 17- OCOCH_3 ; 3,49 + 3,67, 2 s, OCH_3 an C(3) und C(1'); 3,77, d ($J = 11$) + 3,92, $d \times d$ ($J = 11$, $J' = 2$), CH_2 (19); 4,41, d ($J = 2$), CH(1'); 4,61, m, CH(17); 5,37, $d \times d$ ($J = 5$, $J' = 3$), CH(6); 5,46, s, CH(4). - MS.: M^+ = 402 (39%), 342 (100%), 282 (10%).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (402,51) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,41 H 8,68%

Weitere Eluation ergab 286 mg **15**, die nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan bei 136–137° schmolzen. $[\alpha]_{\text{D}} = -62^\circ$ (0,92). - UV.: 252 (12200). - IR.: 1725, 1670, 1635, 1250, 1135, 1080, 1065, 1040. - NMR.: 0,92, s, CH_3 (18); 2,07, s, 17- OCOCH_3 ; 3,35 + 4,13, 2 d ($J = 12$), CH_2 (19); 3,53, s, OCH_3 an C(1'); 4,48, d ($J = 2$), CH(1'); 4,61, m, CH(17); 5,87, s, CH(4). - MS.: M^+ = 388 (1%), 328 (40%), 286 (30%), 268 (30%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,08 H 8,31%

2 β ,19-O-Oxido-methoxymethano-3-oxo-17 β -acetoxy-1' ξ - Δ^4 -androstien (**21**). 50 mg **17** wurden in 2 ml 90proz. wässrigem Aceton unter Zusatz von 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure bei RT. 2 Std. hydrolysiert. Aufarbeitung und präparative Trennung auf Kieselgelplatte ergab 25 mg Enon **21**, die nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 / CH_3CN bei 235–237° schmolzen. $[\alpha]_{\text{D}} = +1,7^\circ$ (0,11). - UV.: 243 (10400). - IR.: 1725, 1675, 1615, 1250, 1050, 875. - NMR.: 0,83, s, CH_3 (18); 2,07, s, 17- OCOCH_3 ; 3,49, s, OCH_3 an C(1'); 3,73, d ($J = 11,5$) + 3,90, $d \times d$ ($J = 11,5$, $J' = 2$), CH_2 (19); 4,41, d ($J = 2$), CH(1'); 4,61, m, CH(17); 6,06, br. s, CH(4). - MS.: M^+ = 388 (5%), 358 (78%), 330 (100%), 328 (31%), 298 (18%), 286 (41%), 268 (36%).

(1'R)-3-Oxo-6 β ,19-O-oxido-methoxymethano-17 β -acetoxy- Δ^4 -androstien (**16**). Zu 15 ml abs. Chloroform wurden unter Argon bei -10° 0,95 ml Orthoameisensäuretrimethylster, 272 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 0,21 ml Trifluoressigsäureanhydrid gegeben. Nach 10 Min. Rühren bei -10° tropfte man 500 mg **4** in 5 ml abs. Chloroform während 2 Min. zu, und rührte weitere 25 Min. bei derselben Temperatur. Nach Aufarbeitung resultierten 567 mg Rohprodukt, die an mit 2%

¹¹⁾ Vgl. dazu das in¹⁰⁾ erwähnte Oxydationsprodukt.

Wasser desaktiviertem Kieselgel (200fache Menge) mit Benzol/Essigester 6:1 chromatographiert wurden. Neben 51 mg Enoläther **17**, 24 mg **15** und 36 mg eines dimeren, nicht identifizierten Nebenproduktes, isolierte man 250 mg **16**, die nach 2maliger Umkristallisation aus Aceton/Hexan bei 148–149° schmolzen. $[\alpha]_D = -175^\circ$ (1,44). – UV.: 248 (15300). – IR.: 1730, 1670, 1637, 1250, 1110, 1055, 905. – NMR.: 0,91, s, CH₃(18); 2,07, s, 17-OCOCH₃; 3,37, s, OCH₃ an C(1'); 3,59 + 3,85, 2 d ($J = 11$), CH₂(19); 4,62, m, CH(17); 4,74, d ($J = 1,5$), CH(1'); 5,87, s, CH(4). – MS.: $M^+ = 388$ (1%), 328 (100%), 286 (50%), 268 (50%).

C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,77 H 8,36%

(1'S) und (1'R)-3,17β-Diacetoxy-6β,19-O-oxido-methoxymethano-A¹³;4-androstadien (**18** und **19**). 100 mg **15** wurden über Nacht in 2 ml Aceton-enolacetat mit 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure unter Argonatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung ergab 135 mg Rohprodukt, das nach chromatographischer Trennung auf Kieselgelplatte 106 mg öliges, sauerstoffempfindliches **18** lieferte. $[\alpha]_D = -52^\circ$ (1,11). – UV.: 271 (4550). – IR.: 1760, 1730, 1670, 1635, 1250, 1175, 1070, 910. – NMR.: 0,81, s, CH₃(18); 2,03 + 2,13, 2 s, OCOCH₃ an C(3) und C(17); 3,40 + 3,70, 2 d ($J = 11$), CH₂(19); 3,45, s, OCH₃ an C(1'); 4,43, br. s, CH(1'); 4,53, m, CH(17); 5,08, m, CH(2), 5,40, d ($J = 2$), CH(4). – MS.: $M^+ = 430$, 328.

76 mg **16** wurden wie oben umgesetzt. Durch Chromatographie auf einer Kieselgelplatte konnten 61 mg öliges **19** erhalten werden. $[\alpha]_D = -179^\circ$ (0,77). – UV.: 268 (4650). – IR.: 1758, 1728, 1670, 1630, 1235, 1175, 1068. – NMR.: 0,86, s, CH₃(18); 2,00 + 2,10, 2 s, OCOCH₃ an C(3) und C(17); 3,32, s, OCH₃ an C(1'); 3,66, m, CH₂(19); 4,55, m, CH(17); 4,62, br. s, CH(1'); 5,07, m, CH(2); 5,40, d ($J = 2$), CH(4). – MS.: $M^+ = 430$, 328.

Hydrolyse von 15. 80 mg **15** löste man in 18 ml Dioxan und 2 ml H₂O. Nach Versetzen mit 0,4 ml 60proz. Perchlorsäure erhitzte man 2 Tage auf 60–70°. Nach normaler Aufarbeitung acetylierte man das Rohprodukt mit Pyridin/Acetanhydrid 1:1 über Nacht. Nach Chromatographieren des Rohproduktes erhielt man u. a. eine Verbindung, die nach IR.-NMR.-, und Massenspektrum sowie nach Dünnschichtchromatogramm mit 19-Acetoxy-testosteronacetat übereinstimmte.

Wir danken Herrn Prof. Dr. J. Seibl und Frau L. Golgowski für die Aufnahme der Massenspektren. Frl. B. Brandenburg, Frau M. Ehrenfreund und Herrn K. Hiltbrunner danken wir für die Aufnahme der NMR.-Spektren. Die Elementaranalysen wurden im Mikrolabor (Leitung W. Manser) durchgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 253. Mitt.: Ch. Lüthy, H. R. Schlatter & W. Graf, *Helv.* 56, 1060 (1974).
- [2] H. R. Schlatter, Ch. Lüthy & W. Graf, *Helv.* 57, in Vorbereitung.
- [3] G. Amiard, J. Mathieu, R. Heymes & T. van Thuong, *Bull. Soc. chim. France* 1961, 1031; G. Amiard, R. Heymes, T. van Thuong & J. Mathieu, *Bull. Soc. chim. France* 1965, 2321.
- [4] P. de Clermont & P. Chantard, *Bull. Soc. chim. France* 1885 [43], 614.
- [5] R. C. Cookson, J. Henstock & J. Hudc, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 1060 (1966).
- [6] W. Neudert & H. Röpke, *Steroid-Spektrenatlas*, Springer-Verlag, Berlin 1965, S. 293.
- [7] H. R. Schlatter, Ch. Lüthy & W. Graf, *Helv.* 56, 1044 (1974).
- [8] E. N. Prilezhaeva, E. S. Shapiro & M. F. Shostakovskii, *Izv. Akad. Nauk. SSSR. Otdel. chim. Nauk* 1951, 438 und 1951, 560.
Vgl. auch *Methods of Elemental Org. Chem.* Vol. IV, The Organic Compounds of Mercury, North-Holland Publ. Company, Amsterdam 1967, S. 473 ff.
- [9] H. Aebli, C. A. Grob & E. Schuhmacher, *Helv.* 41, 774 (1958).
- [10] R. H. DeWolfe, *Carboxylic Ortho Acid Derivatives*, *Org. Chemistry, A Series of Monographs*, Academic Press, New York 1970, S. 232.
- [11] N. A. Tikhonova, K. K. Babievskii & V. M. Belikov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. chim.* 1967, 877. [*Chem. Abstr.* 67, 108 117 (1967)].
- [12] T. Cuvigny & H. Normant, *Bull. Soc. chim. France* 1961, 2423.
- [13] D. H. Williams & N. S. Bhacca, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 2742 (1964).
- [14] D. E. Dorman & J. D. Roberts, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 1355 (1970).