

165. Synthetische Verwendung von Epoxynitronen. II. Synthese von Steroid- α -methyliden- γ -lactonen¹⁾²⁾

von Martin Riediker und Walter Graf

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

Herrn Professor Dr. *Edgardo Giovannini* zum 70. Geburtstag gewidmet

(20. III. 79)

Synthetic application of epoxynitrones. II. Syntheses of steroidal α -methylidene- γ -lactones

Summary

This communication describes the application of the epoxynitron/CF₃SO₃SiR₃ → 1,2-oxazine annelation-reaction [1] to the syntheses of steroidal α -methylidene- γ -lactones from olefines, e.g. **12** → **14a/b** → **16a/b** → **18a/b** → **20** → **22** (Scheme 2).

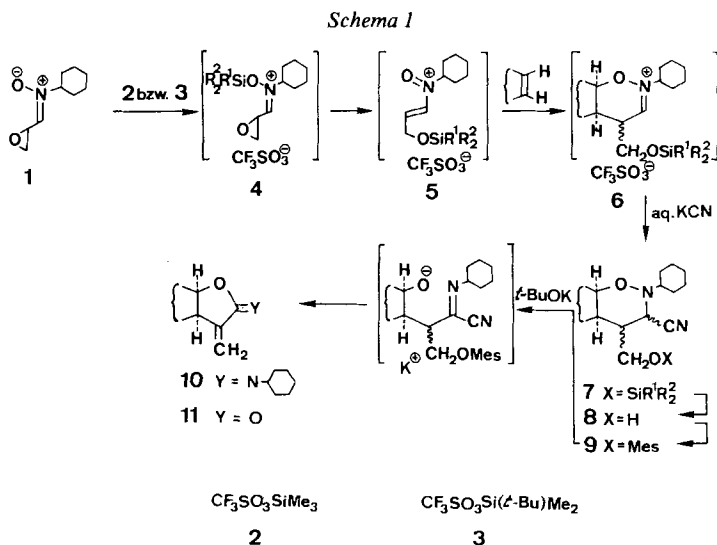
1. Einleitung. - In der ersten Mitteilung dieser Reihe [1] berichteten wir über die Umsetzung des Epoxynitrons **1** mit den Trialkylsilylestern **2** bzw. **3** der Trifluormethansulfonsäure *via* das Silyläthersalz **4** ins elektrophile Dien **5** (Scheme 1). Die *in situ* erzeugten *N*-Cyclohexyl-3-trialkylsilyloxy-1-propenyl-nitrosoniumsalze **5**³⁾ reagieren schon bei Temperaturen unter 0° mit isolierten Doppelbindungen im Sinne von *Diels-Alder*-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf unter Ausbildung der Primärprodukte **6**. Mit wässriger KCN-Lösung werden stabile, isolierbare Cyanderivate vom Typus **7** erhalten. Die aus **7** *via* **8** hergestellten Methansulfonsäureester **9** lassen sich durch Behandlung mit Kalium-*t*-butoxid (→ « α -Methyliden- γ -iminolactone» **10**) und Hydrolyse in die entsprechenden α -Methyliden- γ -lactone **11**⁴⁾ überführen. In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, ob die *Epoxynitronreaktion* auch in der Steroidreihe zur Synthese von α -Methyliden- γ -lactonen brauchbar ist.

¹⁾ Epoxynitron I: [1].

²⁾ Teilweise mitgeteilt anlässlich der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 8. Oktober 1977 und am 2nd International IUPAC-Symposium on Organic Chemistry, Jerusalem/Haifa, 10.-15. September 1978. Teil der Dissertation von *M. R.*, in Vorbereitung.

³⁾ Dieser elektrophile Dientyp wurde erstmals von *Eschenmoser et al.* [2-7] ausgehend von α -Chlornitronen hergestellt.

⁴⁾ *Petrzilka, Felix & Eschenmoser* beschrieben die Synthese von α -Methyliden- γ -lactonen, ausgehend von Olefinen und *N*-(2,3-Dichlorpropyliden)-cyclohexylamin-*N*-oxid [5].

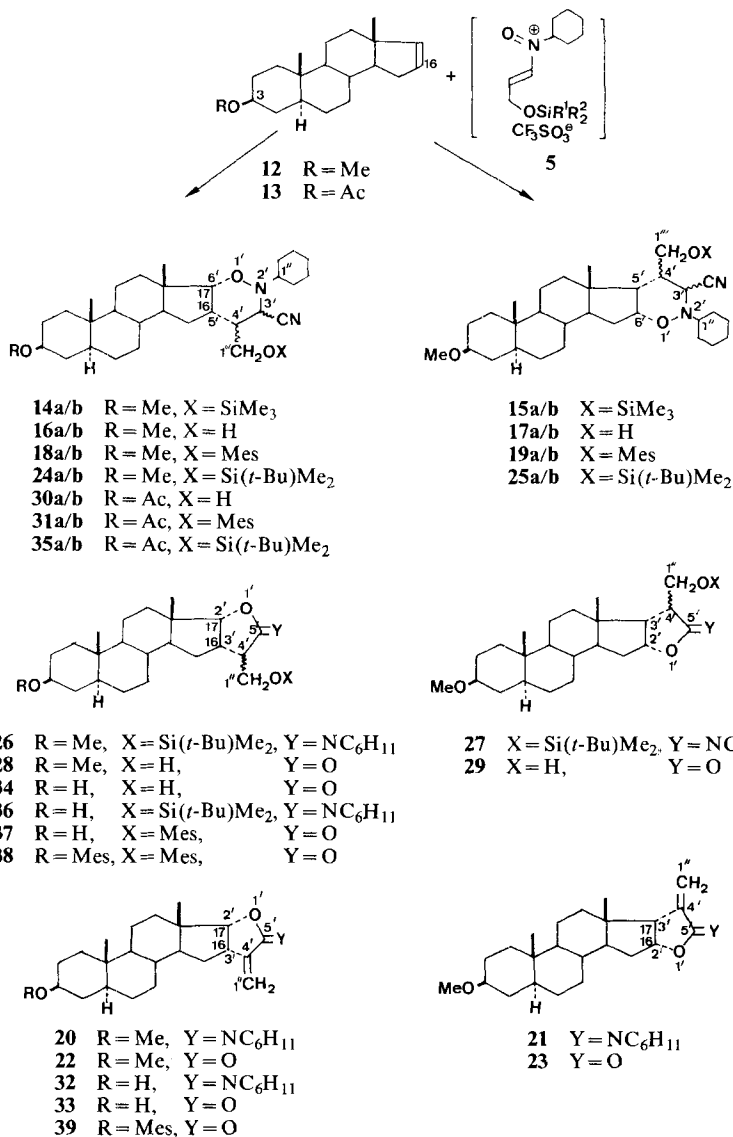


2. Ergebnisse. - 2.1. *Versuche in der 3 β -Methoxy- Δ^{16} -Steroidreihe.* Das 3 β -Methoxyderivat **12**⁵⁾ und das entsprechende 3 β -Acetoxyderivat **13**⁵⁾ werden nach *Verfahren A* und *Verfahren B* (vgl. [1], den exper. Teil und Fussnoten a) und b) von *Tab. 1*) in die Cycloaddition eingesetzt. Die erzielten Ausbeuten an Gemisch der diastereomeren Cycloaddukte sind in *Tabelle 1* zusammengefasst. Bei Verwendung des Trimethylsilylestere **2** als Reagens zur Erzeugung des elektrophilen Diens **5** liefern die Cycloaddition an **12** und die anschliessende Cyanidierung mit wässriger KCN-Lösung zur Hauptsache ein Gemisch der Alkohole **16a/b**. ¹H-NMR-spektroskopisch sind im gereinigten Rohprodukt in Spuren noch zwei weitere, regioisomere Verbindungen **17a/b** nachweisbar⁶⁾. Erfolgt die Aufarbeitung schonend, dann können die dazugehörigen Silyläther **14a/b** und **15a/b** ebenfalls isoliert werden. Das Alkoholgemisch bestehend aus **16a/b** und **17a/b** lässt sich mit Methansulfonylchlorid in Pyridin bei -14° mesylieren. Diese stabilen Derivate können nun chromatographisch in die regioisomeren Typen der (17-*O*, 16-*C*)- bzw. der (17-*C*, 16-*O*)-Verknüpfungsvariante aufgetrennt werden. Die Hauptkomponente **18a/b**, immer noch ein Gemisch zweier diastereomerer Addukte, lässt sich mit Kalium-*t*-butoxid direkt ins einheitliche « α -Methylen- γ -iminolacton» **20** überführen (95%). Dies beweist, dass sich **18a** und **18b** nur durch die Konfiguration der

5) *Herstellung:* a) 3 β -Acetoxy-5 α -androstan-17-on, H₂NNHTs, EtOH/AcOH 98,5:1,5, 14 Std. Sieden unter Rückfluss \rightarrow Tosylhydrazon; b) BuLi, THF, RT., 18 Std., dann H₂O \rightarrow 5 α -Androst-16-en-3 β -ol; c) *t*BuOK, Toluol, (MeO)₂SO₂, 5 Std. Sieden unter Rückfluss \rightarrow **12** (53% Gesamtausbeute, destilliert bei 150° (Ofentemperatur)/0,05 Torr, $[\alpha]_D = +6^\circ$, ($c = 3,0$)); d) 5 α -Androst-16-en-17-ol, Ac₂O/Pyridin, 18 Std., RT. \rightarrow **13** (57% Gesamtausbeute, destilliert bei 150° (Ofentemperatur)/0,05 Torr, $[\alpha] = +6^\circ$, ($c = 1,40$)).

6) Wegen der Instabilität, vor allem der (17-*O*, 16-*C*)-regioisomeren Addukte **16a/b** auf chromatographischen Trägermaterialien, lässt sich das Verhältnis **16a/b**:**17a/b** nicht exakt bestimmen. Es dürfte aber nicht stark vom exakt bestimmten Verhältnis **24a/b**:**25a/b** in der (*t*-Butyl)dimethylsilyläther-Reihe abweichen (vgl. dazu *Tab. 1*).

Schema 2



Substituenten am Heteroring unterscheiden. Die Nebenkomponente **19a/b**, ebenfalls ein Gemisch zweier Isomeren, wird unter den gleichen Bedingungen in 91% Ausbeute ins einheitliche « α -Methyliden- γ -iminolacton» **21** umgewandelt. Durch Hydrolyse (0,5N H₂SO₄/CCl₄ oder AcOH/NaOAc-Puffer/Äther) erhält man aus der Haupt- bzw. der Nebenkomponente das entsprechende α -Methyliden- γ -lacton **22** bzw. **23**. Die ¹H-NMR.-spektroskopischen Daten beweisen eindeutig, dass der Hauptkomponente **22** und daher auch den 1,2-Oxazinderivaten **14a/b**, **16a/b** und

Tabelle 1. Gesamtausbeute an Gemisch der diastereomeren Cycloaddukte in der Δ^{16} -Androstenreihe

Reak- tand	Verfahren A ^a), Reagens 2 (- 25°)	Verfahren B ^b), Reagens 2 (- 10°)	Verfahren A ^a), Reagens 3 (- 10°)	Verfahren B ^b) ^c) Reagens 3 (+ 5°)
12	82% 16a/b und 17a/b	86% 16a/b und 17a/b	95% 24a, 24b, 25a und 25b	79% 24a, 24b, 25a und 25b
13	84% 30a/b	80% 30a/b	91% 35a/b	77% 35a/b

a) *Verfahren A*: Olefin und $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SiR}_3$ bei der angegebenen Temp. in CH_2Cl_2 -Lösung vorlegen und mit 3,5 Mol-Äquiv. Nitron 1 in CH_2Cl_2 -Lösung während 90 Min. versetzen [1].

b) *Verfahren B*: Olefin in CH_2Cl_2 -Lösung bei der angegebenen Temperatur vorlegen und mit einer auf -78° gekühlten Methylenchloridlösung eines äquimolaren Gemisches von Nitron 1 und $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SiR}_3$ während 90 Min. versetzen.

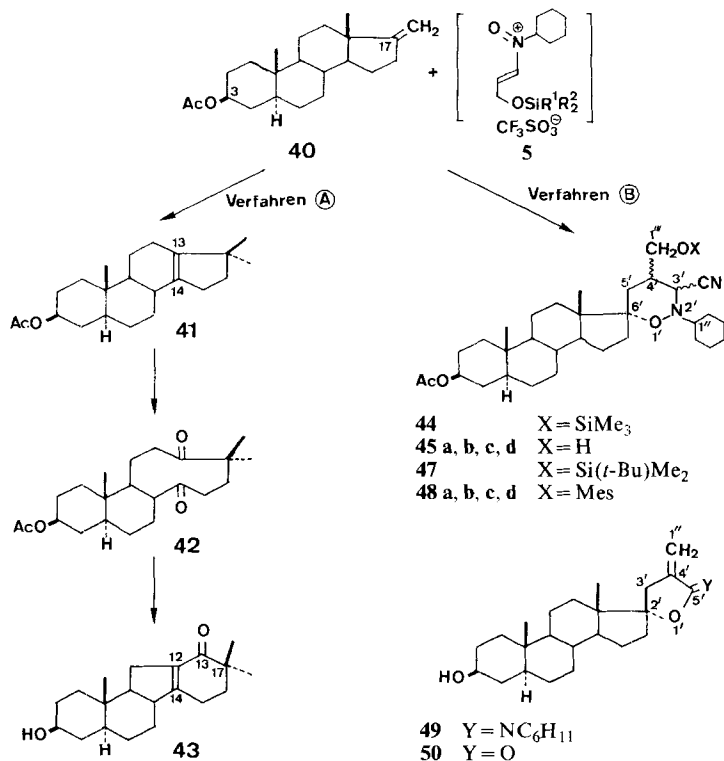
c) 4,0 Mol-Äquiv. Nitron/ $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Si}(t\text{Bu})\text{Me}_2$ -Verbindung sind für einen vollständigen Umsatz nötig.

18a/b die (17-*O*, 16-*C*)-Verknüpfungsvariante zukommt [$^1\text{H-NMR}$. von **22**: 4,32 (*d*, $J=6$, H-C(17))]. Ebenso eindeutig lässt sich aufgrund der NMR.-spektroskopischen Daten der Nebenkomponente **23** für die 1,2-Oxazinderivate **15a/b**, **17a/b** und **19a/b** und für **23** selbst die (17-*C*, 16-*O*)-Verknüpfungsvariante ableiten [$^1\text{H-NMR}$. von **23**: 5,04 (*t*, $J=6$, H-C(16))]. Die *a*-Lage des Heteroringes ist weder aus Circular dichroismus-Messungen noch aus NMR.-spektroskopischen Daten mit Sicherheit ableitbar. Die gut dokumentierte Regel des *a*-Angriffes auf Δ^{16} -Doppelbindungen [8] und die bisher beobachtete, ausschliessliche *cis*-Addition elektrophiler Diene [1] [2] an Doppelbindungen lässt die Ableitung der 16*a*, 17*a*-Konfiguration des Heteroringes zu.

Wird zur Herstellung des elektrophilen Diens **5** der (*t*-Butyl)dimethylsilylester **3** verwendet, so lässt sich das Gemisch der stabilen (*t*-Butyl)dimethylsilyläther **24a/b** und **25a/b** ohne Hydrolyse der Schutzgruppen chromatographisch von den Folgeprodukten des Nitronüberschusses (vgl. dazu [1]) ab- und zugleich in seine vier Komponenten auftrennen. Die Regio-isomeren **24a** und **24b** (total 87%) bzw. **25a** und **25b** (total 13%) werden in getrennten Ansätzen durch Behandlung mit Kalium-*t*-butoxid ohne Hydrolyse der Silylätherschutzgruppe in die «Iminolactone» **26** (93% Ausbeute) bzw. **27** (92% Ausbeute) mit unbekannter Konfiguration an C(4') übergeführt. Bei der sauren Hydrolyse von **26** (HCl in 1,2-Dimethoxyäthan (Glyme) bei 80°) werden sowohl die Iminofunktion wie auch die Silylschutzgruppe entfernt, und es entsteht das *a*-Hydroxymethyl- γ -lacton **28** (94% Ausbeute) mit unbekannter Konfiguration an C(4'). Dieselbe Reaktion liefert ausgehend vom regio-isomeren «Iminolacton» **27** ein Gemisch bestehend aus Hydroxymethyl-lacton **29** (70%) und *a*-Methyliden- γ -lacton **23** (22%). Behandlung der Hydroxymethyl-lactone **28** und **29** mit 6 Mol-Äquiv. Methansulfonylchlorid und 12 Mol-Äquiv. Diazabicycloundecan (DBU) in CH_2Cl_2 bei $0^\circ \rightarrow \text{RT}$. ergibt das *a*-Methyliden- γ -lacton **22** in 93% bzw. **23** in 49% Ausbeute.

2.2. *Versuche in der 3 β -Acetoxy- Δ^{16} -Steroidreihe*. In dieser Versuchsreihe gelingt es, analog dem vorher beschriebenen Verfahren, das *a*-Methyliden- γ -lacton **33** mit freier 3 β -Hydroxylgruppe herzustellen. Ausgehend von 5*a*-Androst-16-en-3 β -ol-

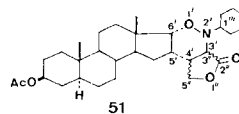
Schema 3



acetat (13) und **1** erhält man bei Verwendung des Trimethylsilylestere **2** als Promovierungsreagens nach der chromatographischen Reinigung auf Kieselgel das cyanierte Cycloaddukt als Gemisch zweier Isomeren mit freier Hydroxymethylgruppe am Heteroring (\rightarrow **30a/b**)⁷⁾ (für Ausbeuten vgl. *Tab. 1*). Nach Mesylierung (\rightarrow **31a/b**, 95%) und Ringkontraktion mit Kalium-*t*-butoxid wird das einheitliche « α -Methyliden- γ -iminolacton» **32** (95%) isoliert, dessen saure Hydrolyse das erwartete α -Methyliden- γ -lacton **33** (81%) zusammen mit 7% des Hydratisierungsproduktes **34** liefert.

Bei der Anwendung des (*t*-Butyl)dimethylsilylestere **3** wird auch in dieser Reihe ein Gemisch der silylierten Cycloaddukte **35a/b** isoliert⁸⁾. Die Ringkontraktion (\rightarrow **36**, 91%) und die Hydrolyse liefert das Diol **34** (84%). Eine weitgehend selektive Mesylierung der Hydroxymethylgruppe gelingt durch Umsetzung von **34**

7) Bei der chromatographischen Reinigung auf Alox III (neutral) wird ein Cycloaddukt unter Bildung des Lactons **51** hydrolysiert (vgl. dazu Kap. B im exper. Teil). Auf die Isolierung der in wenigen Prozenten anfallenden regio-isomeren Cycloaddukte ist in dieser Reihe im Gegensatz zur 3 β -Methoxy-Reihe verzichtet worden.



8) Für die Methodik der schonenden Spaltung der (*t*-Butyl)dimethylsilyläther (**35** \rightarrow **30**) und für die Resilylierung der Alkohole (**30** \rightarrow **35**) vgl. Kap. B im exper. Teil.

mit 2 Äquiv. Methansulfonylchlorid in Pyridin bei -20° während 2 Std. Der in 84% Ausbeute anfallende Methansulfonsäuremonoester 37 lässt sich durch Behandlung mit DBU in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur problemlos ins α -Methyliden- γ -lacton 33 (93%) umwandeln. Der in 14% anfallende Methansulfonsäurediester 38 wird in einer analogen Reaktion ins 3 β -Mesyloxyderivat 39 (92%) übergeführt. Wird das Diol 34 mit einem Überschuss an Methansulfonylchlorid und DBU versetzt, so entsteht direkt das 3 β -Mesyloxy-lacton 39.

2.3. *Versuche in der 3 β -Acetoxy-17-methyliden-Steroidreihe.* In der dritten Versuchsreihe ist die Anwendung der Epoxynitronreaktion zum Aufbau eines spirocyclischen Lactonsystems getestet worden (*Schema 3*). Aus der Verbindung 40 entsteht bei Anwendung des *Verfahrens A* (vgl. allgemeine Bemerkungen im exper. Teil) bei -25° ein umgelagertes, isomeres Olefin, dem aufgrund seiner Umwandlungsprodukte 42 und 43 die Struktur 41⁹⁾ zugeteilt werden kann.

Das *Verfahren B* (vgl. allgemeine Bemerkungen im exper. Teil), das ohne freies Silylesterreagens arbeitet, ergibt bei Verwendung des Trimethylsilylesters 2 bei -10° das gesuchte Spirocycloaddukt 45 in der für 1,1-disubstituierte Olefine bemerkenswert hohen Ausbeute von 65%¹⁰⁾. In diesem Falle lassen sich die Trimethylsilyläther 44 nur spektroskopisch im Rohprodukt nachweisen. Nach der chromatographischen Trennung werden die freien Alkohole 45a¹¹⁾, 45b, 45c und 45d im Mengenverhältnis von 41:7:48:4 erhalten. Das Fehlen einer zweiten CH_2O -Gruppierung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beweist, dass alle vier isomeren Addukte der (17-*O*)-Additionsvariante zugehören. Die α -Ständigkeit des Sauerstoffsubstituenten an C(17) kann auch hier aufgrund der gut dokumentierten Regel [8] des sterisch bedingten α -Angriffes elektrophiler Reagenzien auf 17-Alkyldensteroide abgeleitet werden.

Eine interessante Temperaturabhängigkeit der Cycloaddition von Nitron 1 an 40 wird bei der Verwendung des (*t*-Butyl)dimethylsilylesters 3 beobachtet. In *Tabelle 2* sind die Ausbeuten an Umlagerungs- (41) und Cycloadditionsprodukt (47) in Abhängigkeit der Temperatur angeführt. Bemerkenswert ist, dass auch bei Einsatz eines bis zu 6fachen Überschusses an Nitron/Silylester-Reagens 4 [1] bisher kein vollständiger Umsatz des Reaktanden erzielt worden ist¹²⁾. Dieser Befund schliesst die präparative Verwendung des (*t*-Butyl)dimethylsilylesters 3 in dieser Reihe aus.

⁹⁾ Vgl. dazu Kap. B im exper. Teil und *Schema 3* (40 \rightarrow 41 \rightarrow 42 \rightarrow 43). Gleichartige Umlagerungen ausgehend von 17-Carbokationen sind in der Literatur beschrieben worden (vgl. [13]).

¹⁰⁾ Dieser Olefintyp wird normalerweise zu einem hohen Prozentsatz durch Substitution an der Doppelbindung der Cycloaddition entzogen (vgl. dazu [1] [6]). Die hier beobachtete Ausbeutesteigerung an Cycloaddukt muss daher als substratspezifisch betrachtet werden. Substitutionsprodukte sind in dieser Reihe bisher nicht isoliert worden.

¹¹⁾ Dieser Alkohol ist auf chromatographischen Trägermaterialien instabil. Bei der Chromatographie an Alox III, basisch, mit CH_2Cl_2 als Laufmittel, entsteht quantitativ das Lacton 46 (vgl. Kap. B im exper. Teil).

¹²⁾ Bei zu tiefer Temperatur findet die Umwandlung der *O*-(*t*-Butyl)-dimethylsilyl-nitronverbindung 4 (*Schema 1*) ins Dien 5 nicht statt (vgl. dazu [1]). Als Konkurrenzreaktion läuft nur die Umlagerung des Olefins (\rightarrow 41) ab. Bei zu hoher Temperatur zerfällt das Reagens aber zu rasch.

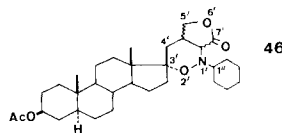


Tabelle 2. Verhältnis von Reaktand **40**, Cycloadduktgemisch **47** und Umlagerungsprodukt **41** bei Verwendung von $CF_3SO_3Si(tBu)Me_2$ (**3**) in Abhängigkeit der Temperatur (Verfahren B)

Temp.	Reaktand 40	Cycloadduktgemisch 47	Umlagerungsprodukt 41
0°	-	-	78%
6°	38%	33%	- ^{a)}
9°	38%	25%	- ^{a)}
23°	25%	16%	- ^{a)}

^{a)} Aus diesen Ansätzen sind keine weiteren Reaktionsprodukte isoliert worden.

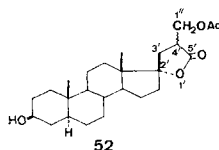
Tabelle 3. Gesamtausbeute an α -Methyliden- γ -lacton bezogen auf eingesetztes Olefin

Olefin	Reagens	Reaktionssequenz	Gesamtausbeute an Lacton bei Anwendung von	
			Verfahren A	Verfahren B
12	2	14a/b → 16a/b → 18a/b → 20 → 22	61% 22	64% 22
		und 15a/b → 17a/b → 19a/b → 21 → 23	und 4% 23	und 4% 23
12	3	24a/b → 26 → 28 → 22	67% 22	56% 22
		und 25a/b → 27 → 29 → 23	und 9% 23	und 9% 23
13	2	30a/b → 31a/b → 32 → 33 (+ 34)	62% 33	58% 33
	3	35a/b → 36 → 34 → 37 → 33 und 38 → 39	52% 33 und 9% 39	44% 33 und 8% 39
40	2	44 → 45 → 48 → 49 → 50	(Umlagerung 40 → 41)	28% 50

Die isomeren Alkohole **45a-d** lassen sich in getrennten Ansätzen *via* die Methansulfonsäureester **48a-d** durch Kalium-*t*-butoxid-Behandlung unter gleichzeitiger Hydrolyse der 3β -Acetoxyfunktion in ein und dasselbe «Iminolacton» **49** überführen. Damit ist bewiesen, dass sich die vier Isomeren **45** nur durch die Lage der Substituenten am Heteroring unterscheiden. Die Hydrolyse des stabilen «Iminolactons» **49** zum Spirolacton **50** gelingt nur bei Verwendung eines zweiphasigen Systems, bestehend aus einem AcOH/NaOAc-Puffer und Äther¹³⁾.

2.4. Zusammenfassung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt: die 3β -Methoxy- und die 3β -Acetoxy- Δ^{16} -sterioide **12** und **13** (Schema 2) lassen sich in guten Gesamtausbeuten in die Lactone **22** (67%) bzw. **33** (62%) umwandeln. Als Nebenprodukt wird in der 3β -Methoxyreihe das regio-isomere Lacton **23** in 9%

¹³⁾ Vgl. dazu [9]. In ca. 30% Ausbeute bildete sich unter diesen Hydrolysebedingungen ein Stereoisomergemisch der Acetoxymethyl- γ -lactone **52** [IR. (CCl₄): 1775, 1750, 1230, 1040 cm⁻¹; ¹H-NMR.: 2,02 (s, CH₃CO); 4,22 (m, AcOCH₂)]. Unter den Standardbedingungen (0,5N H₂SO₄, CCl₄, 60°) werden nur Amide und/oder Lactame [IR.: 3600, 3440, 1655, 1615 cm⁻¹], aber kein Lacton **50** erhalten.



Ausbeute isoliert. Aus dem 3 β -Acetoxy-17-methylen-androstan **40** (Schema 3) kann hingegen das spirocyclische α -Methylen- γ -lacton **50** nur in mässiger Gesamtausbeute (28%) hergestellt werden.

Wir danken der *Ciba-Geigy AG*, Basel, und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Vgl. [10]. Methylenechlorid wurde über Sikkon destilliert und vor Gebrauch durch Alox I (basisch) filtriert. Pyridin wurde über KOH destilliert. Diazabicycloundecan (DBU): handelsüblich (*Fluka puriss.*). *t*-Butylalkohol wurde vor der Destillation mit Kalium versetzt, dann destilliert. Kalium-*t*-butoxid: handelsüblich (*Fluka pract.*). Zur schonenden Isolierung der labilen Trimethylsilyläther aus der Cyanidierungsreaktion wurde folgendermassen verfahren: das Rohgemisch wurde in Äther, der vorgängig mit K₂CO₃ gewaschen wurde, aufgenommen und bei 0° normal aufgearbeitet. Das Lösungsmittel wurde i. V. bei max. 40° abdestilliert.

Allgemeine Vorschrift für die Cycloaddition nach Verfahren A (vgl. auch [1]). Die im Ansatz angegebene Menge Olefin und 3,5 Mol-Äquiv. des Trimethylsilylestere **2** (d = 1,25 g/ml) wurden in Methylenechloridlösung (ca. 0,2M bezogen auf Olefin) unter Argonatmosphäre auf -25° gekühlt. Bei Verwendung des (*t*-Butyl)dimethylsilylestere **3** (d = 1,20 g/ml) als Reagens wurde die Reaktionstemperatur auf -10° erhöht¹⁴). Unter kräftigem Rühren wurden während 70 Min. 3,5 Mol-Äquiv. Nitron **1** (ca. 0,5 molare Methylenechloridlösung) zugetropft. Das auf 0° erwärmte Gemisch wurde mit ca. 35 Mol-Äquiv. Kaliumcyanid (bezogen auf Olefin) in ca. 2,5 molarer wässriger Lösung versetzt und unter kräftigem Rühren innert 15 Min. auf RT. aufgewärmt. Nach normaler [10] oder wie oben angegebenen schonender Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mit dem im Text angegebenen Laufmittel auf den genannten Trägermaterialien chromatographiert. Es wurde *Merck* Kieselgel 60 «reinst» (Korngrösse 0,063–0,200 mm) oder *Woelm* Alox B basisch verwendet. Für die Dünnschichtchromatogramme wurden *Merck* Kieselgel 60, Fertigplatten F₂₅₄ verwendet.

Allgemeine Vorschrift für die Cycloaddition nach Verfahren B (vgl. auch [1]). Nitron **1** (3,5 Mol-Äquiv. bezogen auf Olefin) wurde in ca. 0,4 molarer Methylenechloridlösung auf -78° gekühlt und mit einer äquimolaren Menge des Silylestere **2** bzw. **3** versetzt. Dieses Reagens [1] wurde in eine gasdichte, auf -78° gekühlte Spritze aufgesogen und unter Argon innert 2 Std. zur kräftig gerührten Olefinkomponente in ca. 0,4 molarer Methylenechloridlösung getropft (mechanischer Antrieb der Spritze). Bei Verwendung von **2** arbeitet man bei -10°, bei Einsatz von **3** bei +5°. Nach der Cycloaddition wurde gleich wie in *Verfahren A* cyanidiert, aufgearbeitet und chromatographiert.

A. Cycloadditionen. - Herstellung von 2'-Cyclohexyl-4' ξ -hydroxymethyl-3 β -methoxy-3',4',16 β ,17 β -tetrahydro-2'H-5 α -androstanol[16,17-e][1',2']oxazin-3' ξ -carbonitril (**16a/b**)¹⁵). Nach *Verfahren A* und Anwendung von **2** lieferte die Cycloaddition aus 216 mg Olefin **12** nach Chromatographie an 60 g Kieselgel mit Äther/Hexan 2:1 300 mg (82%) **16a/b**¹⁵).

Aus 216 mg **12** und Anwendung von **2** wurden nach *Verfahren B* und Chromatographie an Kieselgel mit Äther/Hexan 2:1 315 mg (86%) **16a/b**¹⁵ erhalten.

Die Cycloaddition von 423 mg Nitron **1** und Silylester **2** mit einem 2,5fachen Überschuss an Olefin **12** nach *Verfahren B* ergab nach Chromatographie an 190 g Kieselgel 908 mg **16a/b**¹⁵)¹⁶) (75%). Rf 0,30 (Cyclohexan/Essigester 2:1). - IR.: 3620m, 2235w, 1450m. - ¹H-NMR.: 0,71 (s, ca. 0,5 H, H₃C(18), **16b**); 0,74 (s, ca. 0,5 H, H₃C(18), **16a**); 0,78 (s, H₃C(19)); 2,65 (br., H-C(1'')); 3,10 (br., H-C(3)); 3,30 (s, CH₃O); 3,60–3,90 (m, 2 H-C(1'')); 3,74 (d, J = 3, H-C(17), **16b**); 3,90 (d, J = 4,4, H-C(17), **16a**); 4,19 (d, J = 3,8, ca. 0,5 H, H-C(3'), **16a**); 4,20 (d, J = 1,6, ca. 0,5 H, H-C(3'), **16b**). - MS. (105°): 485 (6), 484 (16, M⁺), 467 (61), 439 (58), 427 (27), 338 (28).

¹⁴) Die Reaktion wurde in einem auf $\pm 1/2^\circ$ justierbaren Thermostaten durchgeführt.

¹⁵) Enthält in Spuren den regio-isomeren Alkohol **17a/b** (vgl. **12** \rightarrow **24a/b** + **25a/b**). - ¹H-NMR.: 4,06 (d, J = 3,6, H-C(3') von **17a**); 4,40 (d, J = 6, H-C(3') von **17b**).

¹⁶) Im Gegensatz zu den übrigen Umsetzungen ist diese Ausbeute auf das eingesetzte Nitron **1** bezogen.

Bei schonender Aufarbeitung wurden neben **16a/b** die silylierten Additionsprodukte **14a/b** erhalten. Rf 0,70 (Cyclohexan/Essigester 2:1), 0,40 (Pentan/Glyme 96:4). - IR.: 2235w, 1450m, 840s. - ¹H-NMR.: 0,11 (s, (CH₃)₃-Si); 0,67 (s, H₃C(18), **14b**); 0,71 (s, H₃C(18), **14a**); 0,77 (s, H₃C(19)); 3,12 (br., H-C(3)); 3,30 (s, CH₃O); 3,50-3,90 (m, H-C(17) und 2 H-C(1'')); 4,19 (d, J=3,8, H-C(3'), **14a**); 4,21 (d, J=1,6, H-C(3'), **14b**). - MS. (120°): 557 (14), 556 (31, M⁺), 539 (62), 439 (50), 411 (23).

Herstellung von 4'ξ-[(t-Butyl)dimethylsilyloxymethyl]-2'-cyclohexyl-3β-methoxy-3',4',16β,17β-tetrahydro-2'H-5a-androstano[16,17-e] [1',2']oxazin-3'ξ-carbonitril (**24a/b**) und 4'ξ-[(t-Butyl)dimethylsilyloxymethyl]-2'-cyclohexyl-3β-methoxy-3',4',16β,17β-tetrahydro-2'H-5a-androstano[17,16-e] [1',2']oxazin-3'ξ-carbonitril (**25a/b**). Die Cycloaddition nach Verfahren A bei Verwendung von **3** ergab aus 150 mg Olefin **12** nach Chromatographie an 25 g Alox mit Äther/Hexan 1:5 296 mg (95%) Gemisch **24a/b** und **25a/b**.

Die Cycloaddition nach Verfahren B bei Verwendung von **3** lieferte aus 250 mg Olefin **12** 411 mg (79%) Gemisch **24a/b** und **25a/b**.

Die Umsetzung von 286 mg Nitron **1** und Silylester **3** nach Verfahren B mit einem 2,5fachen Überschuss an Olefin **12** lieferte das Gemisch **24a/b** und **25a/b** in 49% Ausbeute (498 mg)¹⁶⁾. Das Gemisch der Isomeren **24a/b** und **25a/b**¹⁷⁾ wurde durch mehrfaches Chromatographieren an Kieselgel mit Äther/Hexan 1:5 oder Pentan/Glyme 96:4 aufgetrennt.

24a. Öl, Rf 0,30 (Äther/Hexan 1:5) und 0,30 (Pentan/Glyme 96:4); [α]_D = -21° (c=4,95). - IR.: 2240w, 1465m, 1455m, 1380m, 1255m, 1095s, 920s, 840s. - ¹H-NMR.: 0,80 (s, (CH₃)₂-Si); 0,72 (s, H₃C(18)); 0,78 (s, H₃C(19)); 0,88 (s, (CH₃)₃CSi); 3,00 (br., 2 H, H-C(1'') und H-C(3)); 3,30 (s, CH₃O); 3,55-3,92 (m, 3 H, H-C(17) und 2 H-C(1'')); 4,18 (d, J=3,6, H-C(3')). - MS. (50°): 598 (2, M⁺), 581 (10), 514 (9), 453 (18), 439 (100).

24b. Öl, Rf 0,29 (Äther/Hexan 1:5) und 0,29 (Pentan/Glyme 96:4); [α]_D = +20° (c=2,35). - IR.: 2235w, 1465m, 1455m, 1385m, 1255m, 1095s, 985m, 840s. - ¹H-NMR.: 0,03 und 0,05 (2s, 6 H, (CH₃)₂Si); 0,68 (s, H₃C(18)); 0,78 (s, H₃C(19)); 0,86 (s, (CH₃)₃CSi); 2,72 (br., H-C(1'')); 3,09 (m, H-C(3)); 3,31 (s, CH₃O); 3,46 (d x d, J=9,6, J'=5,4, 1 H-C(1'')); 3,71 (t, J=9,6, 1 H-C(1'')); 3,63 (d, J=3,6, H-C(17)); 4,24 (d, J=1,6, H-C(3')). - MS.: Kein M⁺, 514 (1), 439 (40), 356 (20).

25a¹⁸⁾. Rf 0,27 (Äther/Hexan 1:5) und 0,27 (Pentan/Glyme 96:4). - IR.: 2235w, 1465m, 1450m, 1255m, 1100s, 835s. - ¹H-NMR.: 0,01 (s, (CH₃)₂Si); 0,77 (s, 6 H, H₃C(18) und H₃C(19)); 0,88 (s, (CH₃)₃CSi); 2,66 (br., H-C(1'')); 3,10 (m, H-C(3)); 3,32 (s, CH₃O); 3,38-3,82 (m, 2 H-C(1'')); 4,03 (d, J=4,5, H-C(3')); 4,60 (m, H-C(16)). - MS.: 598 (100, M⁺), 541 (95), 470 (20), 453 (40), 439 (20).

25b. Öl, Rf 0,26 (Äther/Hexan 1:5) und 0,26 (Pentan/Glyme 96:4). - IR.: 2235w, 1465m, 1450m, 1385m, 1255m, 1000s, 835s. - ¹H-NMR.: 0,08-0,10 (2s, 6 H, (CH₃)₂Si); 0,77 (s, 6 H, H₃C(18) und H₃C(19)); 0,88 (s, (CH₃)₃CSi); 2,65 (br., H-C(1'')); 3,10 (m, H-C(3)); 3,32 (s, CH₃O); 3,38-3,84 (m, 2 H-C(1'')); 4,31 (d, J=6, H-C(3')); 4,63 (m, H-C(16)). - MS.: 599 (44), 598 (100, M⁺), 541 (70), 453 (13), 439 (9).

Herstellung von 3β-Acetoxy-2-cyclohexyl-4'ξ-hydroxymethyl-3',4',16β,17β-tetrahydro-2'H-5a-androstano[16,17-e] [1',2']oxazin-3'ξ-carbonitril (**30a/b**). Nach Verfahren A erhielt man aus 316 mg Olefin **13** bei Verwendung des Silylesters **2** nach Chromatographie an 50 g Kieselgel mit Äther/Hexan 2:1 430 mg **30a/b** (84%).

Nach Verfahren B erhielt man aus 158 mg **13** bei Verwendung des Silylesters **2** und Chromatographie an 20 g Kieselgel mit Äther/Hexan 3:1 205 mg **30a/b** (80%). Öl, Rf 0,30 (Äther/Hexan 3:1). - IR.: 3620w, 2240w, 1722s, 1455m, 1380m, 1255s, 908s. - ¹H-NMR.¹⁹⁾ 0,72 (s, H₃C(18), **30b**); 0,74 (s, H₃C(18), **30a**); 0,80 (s, H₃C(19)); 2,00 (s, CH₃COO); 2,95 (br., H-C(1'')); 3,80 (m, 3 H, H-C(17) und 2 H-C(1'')); 4,20 (d, J=3,6, H-C(3'), **30a**); 4,21 (d, J=1,6, H-C(3'), **30b**); 4,70 (m, H-C(3)). - MS. (100°): 512 (1, M⁺), 495 (4), 467 (4), 196 (10), 85 (73), 83 (100).

Herstellung von 3β-Acetoxy-4'ξ-[(t-Butyl)dimethylsilyloxymethyl]-2'-cyclohexyl-3',4',16β,17β-tetrahydro-2'H-5a-androstano[16,17-e] [1',2']oxazin-3'ξ-carbonitril (**35a/b**). Nach Verfahren A bei Verwen-

¹⁷⁾ Die aus Verfahren A bzw. B erhaltenen Gemische aus **24a/b** und **25a/b** waren praktisch gleich zusammengesetzt (**24a**:**24b**:**25a**:**25b** = 45:42:10:3).

¹⁸⁾ Verunreinigt mit Spuren **25b**.

¹⁹⁾ Zwei Isomere, die der regio-isomeren Reihe angehören, sind im ¹H-NMR.-Spektrum des Rohproduktes schwach sichtbar: 0,79 (s, H₃C(18), **ia**); 0,88 (s, H₃C(18), **ib**); 4,09 (d, J=3,6, H-C(3'), **ia**); 4,40 (d, J=6,4, H-C(3'), **ib**).

dung des Silylesters **3** erhielt man aus 190 mg Olefin **13** nach Chromatographie an Kieselgel mit Äther/ Pentan 2:1 341 mg (91%) **35a/b**).

Nach *Verfahren B* bei Verwendung von **3** lieferten 135 mg Olefin **13** nach Chromatographie an 40 g Kieselgel 205 mg (77%) **35a/b**. Das Isomerenmischung **35a/b**²⁰ wurde durch mehrfaches Chromatographieren an Kieselgel mit Pentan/Glyme 96:4 aufgetrennt.

35a. Öl, Rf 0,23 (Pentan/Glyme 96:4), $[a]_D = -24^\circ$ ($c = 1,90$). - IR.: 2235w, 1720s, 1450m, 1380m, 1250s, 1035s, 840s. - ¹H-NMR.: 0,07 (s, (CH₃)₂Si); 0,72 (s, H₃C(18)); 0,80 (s, H₃C(19)); 0,88 (s, (CH₃)₃CSi); 2,00 (s, CH₃COO); 2,75 (br., H-C(1'')); 3,56-3,92 (m, 3 H, H-C(17) und 2 H-C(1'')); 4,18 (d, $J = 3,6$, H-C(3')); 4,64 (m, H-C(3)). - MS. (20°): 626 (6, M⁺), 609 (13), 569 (5), 467 (100).

35b. Öl, Rf 0,21 (Pentan/Glyme 96:4), $[a]_D = +21^\circ$ ($c = 1,90$). - IR.: 2235w, 1720s, 1450m, 1380m, 1250s, 1110s, 840s. - ¹H-NMR.: 0,02 und 0,04 (2s, 6 H, (CH₃)₂Si); 0,68 (s, H₃C(18)); 0,80 (s, H₃C(19)); 0,86 (s, (CH₃)₃CSi); 1,99 (s, CH₃COO); 2,75 (br., H-C(1'')); 3,46 (d × d, $J = 9,4$, $J' = 5,4$, 1 H-C(1'')); 3,70 (t, $J = 9,4$, 1 H-C(1'')); 3,62 (d, $J = 3,6$, H-C(17)); 4,24 (d, $J = 1,6$, H-C(3')); 4,64 (m, H-C(3)). - MS. (50°): 626 (1, M⁺), 599 (1), 498 (10), 467 (20).

Herstellung von 3β-Acetoxy-5α-androstan-17(S)-spiro-6'-[2'-cyclohexyl-4'ξ-hydroxymethyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-1',2'-oxazin-3'ξ-carbonitril] (45a-d). *Verfahren B* lieferte bei Verwendung des Silylesters **2** aus 330 mg Olefin **40** nach Chromatographie an 80 g Kieselgel mit Äther/Hexan 3:1 342 mg (65%) **45a-d**. Die Umsetzung von 558 mg Nitron **1** und dem Silylester **2** mit einem 2,3fachen Überschuss an Olefin **40** nach *Verfahren B* ergab nach Chromatographie an 220 g Kieselgel (Äther/Hexan 2:1) neben 1,59 g Reaktand **40**, 813 mg (47%)¹⁶ Gemisch **45a-d**.

Bei schonender Aufarbeitung wurde neben dem Gemisch von **45a-d** das silylierte Additionsproduktgemisch **44a-d** als Öl mit Rf 0,60 (Cyclohexan/Essigester 2:1) und Rf 0,70 (Äther/Hexan 3:1) erhalten. - IR.: 2235w, 1720s, 1450m, 1380m, 1250s, 870m, 845m. - ¹H-NMR.²¹): 0,11 (s, (CH₃)₃Si, **44c**); 0,14 (s, (CH₃)₃Si, **44a**); 0,63 (s, H₃C(18), **44c**); 0,72 (s, H₃C(18), **44a**); 0,82 (s, H₃C(19)); 2,00 (s, CH₃COO); 2,68 (br., H-C(1'')); 3,32-3,90 (m, 2 H-C(1'')); 4,15 (d, $J = 2$, H-C(3'), **44c**); 4,20 (d, $J = 4$, H-C(3'), **44a**); 4,65 (m, H-C(3)). - MS. (105°): 598 (4, M⁺), 581 (17), 481 (14), 382 (14), 315 (49), 272 (53).

Das Gemisch der isomeren Alkohole **45a-d** wurde durch mehrfaches Chromatographieren an Kieselgel mit Äther/Hexan 2:1 getrennt (**a/b/c/d** = 41:7:48:4).

45a. Öl, Rf 0,29 (Äther/Hexan 3:1), $[a]_D = +11^\circ$ ($c = 0,65$). - IR.: 3630m, 2235w, 1720s, 1450m, 1380m, 1250s, 1025m. - ¹H-NMR. (mit D₂O ausgetauscht): 0,71 (s, H₃C(18)); 0,80 (s, H₃C(19)); 1,99 (s, CH₃COO); 2,68 (br., H-C(1'')); 3,65 (d, $J = 7,4$, 2 H-C(1'')); 4,26 (d, $J = 4$, H-C(3')); 4,64 (m, H-C(3)). - MS.: 526 (1, M⁺), 509 (1), 481 (8), 332 (43), 272 (66), 84 (100).

C₃₂H₅₀N₂O₄ (526,77) Ber. C 72,97 H 9,57 N 5,32% Gef. C 72,98 H 9,75 N 5,30%

45b. Rf 0,28 (Äther/Hexan 3:1), Smp. 175-176°, $[a]_D = -33^\circ$ ($c = 0,80$). - IR.: 3630m, 2235w, 1720s, 1450m, 1380m, 1250s, 1025m. - ¹H-NMR. (mit D₂O ausgetauscht): 0,64 (s, H₃C(18)); 0,81 (s, H₃C(19)); 1,99 (s, CH₃COO); 2,68 (br., H-C(1'')); 3,62 (d, $J = 7,2$, 2 H-C(1'')); 4,26 (d, $J = 4$, H-C(3')); 4,66 (m, H-C(3)). - MS. (115°): 526 (6, M⁺), 509 (15), 481 (7), 332 (9), 315 (12), 272 (69).

C₃₂H₅₀N₂O₄ (526,77) Ber. C 72,97 H 9,57 N 5,32% Gef. C 72,77 H 9,75 N 5,33%

45c. Rf 0,25 (Äther/Hexan 3:1), Smp. 186°, $[a]_D = +56^\circ$ ($c = 1,30$). - IR.: 3635m, 2235w, 1720s, 1450m, 1380m, 1250s, 1030s. - ¹H-NMR. (mit D₂O ausgetauscht): 0,61 (s, H₃C(18)); 0,80 (s, H₃C(19)); 1,98 (s, CH₃COO); 2,68 (br., H-C(1'')); 3,59 (d × d, $J = 10$, $J' = 4,4$, 1 H-C(1'')); 3,90 (t, $J = 10$, 1 H-C(1'')); 4,19 (d, $J = 1,6$, H-C(3')); 4,64 (m, H-C(3)). - MS.: 526 (1, M⁺), 509 (4), 481 (26), 332 (27), 315 (43), 272 (100).

C₃₂H₅₀N₂O₄ (526,77) Ber. C 72,97 H 9,57 N 5,32% Gef. C 72,95 H 9,58 N 5,21%

45d. Rf 0,23 (Äther/Hexan 3:1), Smp. 202°, $[a]_D = +57^\circ$ ($c = 0,65$). - IR.: 3630m, 2230w, 1720s, 1450m, 1380m, 1370m, 1250s, 1027s. - ¹H-NMR. (mit D₂O ausgetauscht): 0,82 (s, H₃C(19)); 0,84 (s,

²⁰) Die aus *Verfahren A* und *B* erhaltenen Gemische **35a/b** waren identisch zusammengesetzt (**35a:35b** = 55:35).

²¹) Es sind lediglich die beiden Hauptisomeren **44a** und **44c** sichtbar.

H₃C(18)); 1,99 (s, CH₃COO); 2,68 (br., H-C(1'')); 3,68 (d, J = 7,6, 2 H-C(1''')); 4,28 (d, J = 4, H-C(3')); 4,64 (m, H-C(3)). - MS.: 526 (1, M⁺), 509 (3), 481 (27), 332 (38), 272 (100), 218 (61).

C₃₂H₅₀N₂O₄ (526,77) Ber. C 72,97 H 9,57 N 5,32% Gef. C 72,86 H 9,55 N 5,26%

Herstellung von 3β-Acetoxy-5α-androstan-17(S)-spiro-6'-[2'-cyclohexyl-4'ξ-(t-butyl)dimethylsilyloxymethyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-1',2'-oxazin-3'ξ-carbonitril] (47a-d). Das Verfahren B lieferte bei Anwendung des Silylsters 3 aus 180 mg Olefin 40 nach Chromatographie an 30 g Kieselgel mit Pentan/Glyme 96:4 neben 69 mg (38%) Reaktand 40 115 mg (33%) Gemisch 47a-d mit Rf 0,60 (Äther/Hexan 3:1) und 0,20 (Pentan/Glyme 96:4), Öl. - IR.: 2230w, 1720s, 1450m, 1380m, 1250s, 840s. - ¹H-NMR.²²⁾: 0,05 (s, (CH₃)₂Si, 47c); 0,09 (s, (CH₃)₂Si, 47a); 0,62 (s, H₃C(18), 47c); 0,72 (s, H₃C(18), 47a); 0,82 (s, H₃C(19)); 0,87 (s, (CH₃)₃CSi, 47a); 0,89 (s, (CH₃)₃CSi, 47c); 2,00 (s, CH₃COO); 2,66 (br., H-C(1'')); 3,30-3,90 (m, 2 H-C(1''')); 4,15 (d, J = 2, H-C(3'), 47c); 4,20 (d, J = 4, H-C(3'), 47a); 4,65 (m, H-C(3)). - MS.: 640 (1, M⁺), 623 (2), 481 (9), 332 (10), 272 (43), 224 (100).

Bildung von 3β-Acetoxy-17-methyl-5α-18(13→17)abeoandrost-13-en (41)²³⁾. Eine Lösung von 250 mg (0,758 mmol) 40 in 10 ml Methylenchlorid (unter Argon) wurde bei -10° mit 176 µl 3 versetzt. Nach 1 Std. wurde auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Es wurden 240 mg (96%) Umlagerungsprodukt 41 erhalten, das nach 3maliger Kristallisation aus Äther/Hexan bei 110° schmolz. Rf 0,40 (Äther/Hexan 1:5), Smp. 110°, [α]_D = -34° (c = 3,40). - IR.: 1720s, 1450m, 1380m, 1370m, 1360m, 1130m, 1062s, 1025s. - ¹H-NMR.: 0,78 (s, H₃C(19)); 0,93 (s, (CH₃)₂C(17)); 2,00 (s, CH₃COO); 4,68 (m, H-C(3)). - MS.: 331 (6), 330 (26, M⁺), 315 (100), 255 (24).

C₂₂H₃₄O₂ (330,52) Ber. C 79,95 H 10,37% Gef. C 79,93 H 10,39%

B. Weitere Reaktionen mit Produkten aus den Cycloadditionen. - *Bildung von 3β-Acetoxy-1'-cyclohexyl-spiro[(5α-androstan)-17(S), 3'-(3',4',4a'ξ,5',7',7a'ξ-hexahydro-1'H-furo[3,4-c][1,2]oxazin)]-7'-on (46).* An 12 g AloX basisch²⁰⁾ (Akt. III) wurden 120 mg Additionsprodukt 45a langsam mit Methylenchlorid chromatographiert. Dabei wurden 91 mg (76%) Lacton 46 erhalten (vgl. Fussnote 11), das nach 3maliger Kristallisation aus Äther/Hexan bei 171-172° schmolz. Rf 0,54 (Äther/Hexan 3:1), [α]_D = -57° (c = 1,75). - IR.: 1770s, 1720s, 1450m, 1380m, 1368m, 1020s, 900m. - ¹H-NMR.: 0,62 (s, H₃C(18)); 0,81 (s, H₃C(19)); 1,98 (s, CH₃COO); 2,70 (br., H-C(1'')); 3,66 (d, J = 5,6, H-C(7'a)); 4,18 (d × d, J = 9,2, J' = 1,8, 1 H-C(5'')); 4,36 (d × d, J = 9,2, J' = 3,4, 1 H-C(5'')); 4,66 (m, H-C(3)). - MS.: 528 (9), 527 (24, M⁺), 510 (7), 482 (29), 356 (19), 315 (19), 172 (41), 149 (100).

C₃₂H₄₉NO₅ (527,75) Ber. C 72,83 H 9,36 N 2,65% Gef. C 72,92 H 9,29 N 2,62%

Bildung von 3β-Acetoxy-2'-cyclohexyl-2'',3'',4'',5'',16β,17β-hexahydro-2'H-5α-androstan[16,17-e]-furo[3'',4''-c][1',2']oxazin-2''-on (51). An 25 g AloX (neutral, Akt. III) wurden 160 mg Additionsprodukt 30a/b mit Methylenchlorid langsam chromatographiert. Neben 70 mg (44%) 30a/b wurden 78 mg (49%) Lacton 51 als farbloses Öl erhalten. - IR.: 1770s, 1720s, 1450m, 1380m, 1365m, 1020m, 910m. - ¹H-NMR.: 0,69 (s, H₃C(18)); 0,80 (s, H₃C(19)); 1,98 (s, CH₃COO); 2,68 (br., H-C(1'')); 3,66 und 3,68 (2d, J = 5,6 bzw. 4, je 1 H, H-C(17) und H-C(3')); 4,18 (d × d, J = 7,4, J' = 2,2, 1 H-C(5'')); 4,34 (d × d, J = 7,4, J' = 1,4, 1 H-C(5'')); 4,60 (m, H-C(3)). - MS.: 513 (1, M⁺), 467 (1).

Herstellung von 3β-Acetoxy-17-methyl-13,14-seco-18(13→17)abeo-5α-androstan-13,14-dion (42). Bei 0° wurden 100 mg RuO₂ in 16 ml CCl₄ aufgeschlämmt, mit 800 mg NaIO₄ in 100 ml Wasser gemischt und 1 Std. bei 0° kräftig gerührt. Bei RT. wurden 136 mg 41 in 16 ml CCl₄ mit der frisch hergestellten RuO₂-Lösung (CCl₄-Phase) versetzt. Nach 5 Min. wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 ml Isopropylalkohol gestoppt. Nach dem Eindampfen wurde in Äther aufgenommen und durch Filtration an Celite vom RuO₂ abgetrennt. Die Chromatographie des Rohproduktes an 12 g Kieselgel mit Äther/Hexan 1:1 ergab 123 mg (83%) Diketon 42, das nach 2maliger Kristallisation aus Äther/Hexan bei 166° schmolz. Rf 0,28 (Äther/Hexan 1:1), [α]_D = +14° (c = 0,70). - IR.: 1722s, 1698s, 1450m, 1364m, 1134m, 1112m, 1092m, 1030s. - ¹H-NMR.: 0,80 (s, H₃C(19)); 1,07 und 1,11 (2s, (CH₃)₂C(17)); 2,00 (s, CH₃COO); 4,68 (m, H-C(3)). - MS.: 362 (24, M⁺), 288 (75), 278 (100), 231 (31).

C₂₂H₃₄O₄ (362,51) Ber. C 72,89 H 9,45% Gef. C 72,97 H 9,36%

²²⁾ Es sind lediglich die beiden Hauptisomeren 47a und 47c sichtbar.

²³⁾ 41 bildet sich ebenfalls quantitativ bei Behandlung von 40 mit (BzCN)₂PdCl₂ (60 Std. Kochen in EtOH unter Rückfluss).

Herstellung von 3 β -Hydroxy-17-methyl-14(13 \rightarrow 12)abeo-18(13 \rightarrow 17)abeo-5 α -androst-12(14)-en-13-on (43). Eine Lösung von 55 mg **42** in 2 ml ges. methanolischer K₂CO₃-Lösung (+ einige Tropfen Wasser) wurde 2½ Std. bei RT. kräftig gerührt. Die Aufarbeitung und die anschliessende Chromatographie des Rohproduktes an 10 g Kieselgel mit Äther/Hexan 3:1 ergaben 35 mg (77%) **43** als farbloses Öl. Rf 0,20 (Äther/Hexan 3:1), [a]_D = +103° (c=1,75). - UV.: 255 (10430). - IR.: 3615m, 1650s, 1617m, 1450m, 1390s, 1035s, 960m, 880m. - ¹H-NMR. (60 MHz): 0,83 (s, H₃C(19)); 1,03 und 1,08 (2s, (CH₃)₂C(17)); 3,54 (br., H-C(3)). - MS. (110°): 302 (9, M⁺), 246 (100).

Silylierung der Alkohole 30a/b. Eine Lösung von 153 mg **30a/b** in 2,5 ml DMF wurde bei RT. unter Argon mit 62 mg Imidazol und 68 mg (*t*-Butyl)dimethylchlorosilan versetzt [11]. Nach 6 Std. wurde in Äther aufgenommen und 5mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die Chromatographie des Rohproduktes an 16 g Kieselgel mit Äther/Hexan 1:1 ergab 170 mg (91%) Silyläthergemisch **35a/b** als farbloses Öl.

Hydrolyse der Trimethylsilyläther 14a/b. Eine Lösung von 262 mg Silyläthergemisch **14a/b** in 10 ml Methylenchlorid/Methanol 1:1 wurde mit 5 ml 2N wässrigem HCl überschichtet. Das zweiphasige System wurde 3 Std. bei RT. kräftig gerührt, dann auf ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und mit Äther wie üblich extrahiert. Das farblose Rohprodukt wurde mit Äther/Hexan 3:1 an 24 g Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 218 mg (96%) Alkoholgemisch **16a/b** als farbloses Öl.

*Hydrolyse der (*t*-Butyl)dimethylsilyläther 35a/b.* Eine Lösung von 250 mg **35a/b** in 3 ml 2-Propanol wurde bei 0° mit 3 ml HF-Harnstoff-Reagens²⁴) versetzt und 30 Min. kräftig gerührt. Das Gemisch wurde auf ges. Na₂SO₃-Lösung gegossen und wie üblich mit Äther aufgearbeitet. Das farblose Rohprodukt wurde mit Äther/Hexan 2:1 an 20 g Kieselgel chromatographiert: 190 mg (93%) Alkoholgemisch **30a/b** als farbloses Öl.

C. Überführung der Additionsprodukte in die α -Methyliden- γ -lactone. - *Herstellung von 2'-Cyclohexyl-4' ξ -mesyloxymethyl-3 β -methoxy-3',4',16 β ,17 β -tetrahydro-2'H-5 α -androstano[16,17-e][1',2']oxazin-3' ξ -carbonitril (18a/b) und 2'-Cyclohexyl-4' ξ -mesyloxymethyl-3 β -methoxy-3',4',16 β ,17 β -tetrahydro-2'H-5 α -androstano[16,17-e][1',2']oxazin-3' ξ -carbonitril (19a/b).* Eine Lösung von 400 mg Gemisch bestehend aus **16a/b** und **17a/b** und 10 ml Pyridin (unter Argon) wurde bei -14° unter kräftigem Rühren mit 256 μ l Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 60 Min. war die Zugabe beendet und nach weiteren 60 Min. intensivem Rühren wurde das Gemisch auf Eis/1N HCl gegossen. Nach üblicher Aufarbeitung mit Äther wurde mit Äther/Hexan 2:1 an 50 g Kieselgel chromatographiert. Es wurden 406 mg (86%) Mesylatgemisch **18a/b** und 38 mg (8%) Mesylatgemisch **19a/b** als farblose Öle erhalten, wobei jeweils das isomere **b** stark überwog.

18a/b. Öl, Rf 0,23 (Äther/Hexan 3:1). - IR.: 2238w, 1450m, 1365s, 1345s, 1175s, 1098s, 972s, 950s. - ¹H-NMR. (nur Hauptisomer **18b**): 0,69 (s, H₃C(18)); 0,78 (s, H₃C(19)); 3,00 (s, CH₃SO₃); 3,30 (s, CH₃O); 3,67 (d, J=3,6, H-C(17)); 4,04 (d, J=1,6, H-C(3')); 4,17 (d \times d, J=10, J'=5,4, 1 H-C(1'')); 4,42 (t, J=10, 1 H-C(1'')). - MS.: 562 (3, M⁺), 545 (10), 441 (38), 439 (56), 356 (21), 162 (100).

19a/b. Öl, Rf 0,31 (Äther/Hexan 3:1). - IR.: 2238w, 1450m, 1365s, 1175s, 1095s, 972s, 962s. - ¹H-NMR. (nur Hauptisomer **19b**): 0,78 und 0,80 (2s, H₃C(18) und H₃C(19)); 3,04 (s, CH₃SO₃); 3,30 (s, CH₃O); 4,04 (t, J=11, 1 H-C(1'')); 4,29 (d, J=6, H-C(3')); 4,44 (d \times d, J=11, J'=4,4, 1 H-C(1'')); 4,68 (m, H-C(16)). - MS.: Kein M⁺, 466 (35), 441 (100), 398 (40).

Herstellung von N-Cyclohexyl-3 β -methoxy-4'-methyliden-4',5',16 β ,17 β -tetrahydro-5 α -androstano-[17,16-b]furan-5'-imin (20). Eine Lösung von 63 mg *t*BuOK und 1 ml *t*BuOH (unter Argon) wurde bei 60° innert 5 Min. zu einer Lösung von 95 mg **18a/b** in 12 ml *t*BuOH getropft. Nach 2 Std. wurde das Gemisch auf Eis gegossen und mit Äther wie üblich aufgearbeitet. Die 75 mg Rohprodukt wurden mit Äther/Hexan 3:1 an 8 g Kieselgel²⁵) chromatographiert. Dies ergab 69 mg **20**, das nach 3maliger Kristallisation aus Aceton/Hexan bei 182-184° schmolz. Rf 0,20 (Äther/Hexan 2:1), [a]_D = -37° (c=1,05). - UV.: 215 (5770), 239 sh (4440). - UV. (nach Zugabe von 1 Tropfen 2N HCl): 232 (6970). - IR.: 1670s, 1450m, 1380m, 1300m, 1270m, 1100s, 1030s, 990m. - ¹H-NMR.: 0,73 (s, H₃C(18)); 0,78 (s, H₃C(19)); 2,90-3,64 (m, H-C(3), H-C(16) und H-C(1'')); 3,30 (s, CH₃O); 4,21 (d, J=6, H-C(17)); 5,17 (d, J=1,8, 1 H-C(1'')); 5,96 (d, J=1,8, 1 H-C(1'')). - MS. (140°): 439 (100, M⁺), 424 (28), 410 (14).

Herstellung von N-Cyclohexyl-3 β -methoxy-4'-methyliden-4',5',16 β ,17 β -tetrahydro-5 α -androstano-[16,17-b]furan-5'-imin (21). Wie **18a/b** (s. oben) wurden 95 mg **19a/b** umgesetzt. Die 87 mg Rohpro-

²⁴) Es wurden ausschliesslich Polyäthylengeräte verwendet, vgl. [12].

²⁵) Merck Kieselgel 60 «reinst» (Korngrösse 0,063-0,200 mm, 70-230 mesh (ASTM)), das mindestens 2 Std. vor Verwendung mit 15% Wasser deaktiviert wurde.

dukt wurden mit Äther/Hexan 3:1 an 9 g Kieselgel²⁵) chromatographiert. Dies ergab 66 mg (91%) **21** mit Smp. 185–186°. Rf 0,20 (Äther/Hexan 2:1), $[\alpha]_D = +16^\circ$ ($c=3,25$). - UV.: 217 (7560), 240 sh (6050). - UV. (nach Zugabe von 1 Tropfen 2N HCl): 231 (9740). - IR.: 1670s, 1450m, 1380m, 1290m, 1100s. - ¹H-NMR.: 0,77 (s, H₃C(19)); 0,84 (s, H₃C(18)); 2,82–3,56 (m, H–C(3), H–C(17) und H–C(1'')); 3,30 (s, CH₃O); 4,93 ($d \times d \times d$, $J=7$, $J'=5$, $J''=0,8$, H–C(16)); 5,09 (d , $J=2$, 1 H–C(1'')); 6,10 (d , $J=2$, 1 H–C(1'')). - MS. (145°): 439 (100, M⁺), 190 (84).

Herstellung von 3β-Methoxy-4'-methyliden-4',5',16β,17β-tetrahydro-5α-androstano[17,16-b]furan-5'-on (22). Durch Hydrolyse von **20** mit Schwefelsäure. In einem zweiphasigen (1:1)-Gemisch von 40 ml Chloroform und 0,25N wässrigem H₂SO₄ wurden 100 mg **20** während 84 Std. bei 60° intensiv gerührt. Die Aufarbeitung ergab 82 mg Rohprodukt, das mit Äther/Hexan 3:1 an 10 g Kieselgel chromatographiert wurde: 64 mg (79%) **22**, das nach 3maliger Kristallisation aus Aceton/Hexan bei 186–187° schmolz. Als Nebenprodukt wurden 10 mg (12%) Hydroxymethyl-lacton **28**²⁶) erhalten, die nach 2maliger Kristallisation aus Aceton bei 186–189° schmolzen.

Durch Hydrolyse von 20 zu 22 mit Acetat-Puffer. Eine Lösung von 50 mg **20** in 2 ml Äther wurde zusammen mit 2 ml Acetat-Pufferlösung²⁷ [9] im Zweiphasensystem 14 Std. bei RT. kräftig gerührt. Das Gemisch wurde in Äther aufgenommen, einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung und 2mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die Chromatographie des Rohproduktes an 5 g Kieselgel mit Äther/Hexan 2:1 ergab 33 mg (81%) **22**, das nach Kristallisation aus Aceton/Hexan bei 186–187° schmolz.

22. Rf 0,60 (Cyclohexan/Essigester 1:1), $[\alpha]_D = -127^\circ$ ($c=3,20$). - UV.: 218 (7657). - IR.: 1750s, 1658w, 1450m, 1380m, 1298m, 1143s, 1094s, 1028m, 987m, 947m. - IR. (CCl₄): 1768s, 1659w. - ¹H-NMR.: 0,76 und 0,77 (2s, H₃C(18) und H₃C(19)); 3,08 (br., H–C(3)); 3,28 (s, CH₃O); 3,36 (m, H–C(16)); 4,32 (d , $J=6$, H–C(17)); 5,59 (d , $J=1,8$, 1 H–C(1'')); 6,19 (d , $J=1,8$, 1 H–C(1'')). - MS. (120°): 359 (4), 358 (14, M⁺), 326 (100), 311 (41), 287 (42), 286 (43).

C₂₃H₃₄O₃ (358,52) Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 76,98 H 9,62%

22 aus 28. Eine Lösung von 100 mg Hydroxymethyl-lacton **28** und 8 ml Methylenchlorid wurde bei 0° mit 396 µl Diazabicycloundecan (DBU) versetzt. Innert 1 Std. wurden 87 µl Methansulfonylchlorid zugetropft. Dann wurde noch weitere 3 Std. bei RT. gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Der kristalline Rückstand wurde mit Äther/Hexan 3:1 an 10 g Kieselgel chromatographiert. Die Kristallisation aus Aceton/Hexan ergab 88 mg (93%) **22**, die nach 3maliger Kristallisation bei 182–185° und nach Sublimation (150°/0,01 Torr) bei 186–187° schmolzen. (Analytische Daten s. oben.)

Herstellung von 3β-Methoxy-4'-methyliden-4',5',16β,17β-tetrahydro-5α-androstano[16,17-b]furan-5'-on (23). Durch Hydrolyse von **21** zu **23** mit Schwefelsäure. Wie **20** (s. oben) wurden 100 mg **21** umgesetzt. Die 80 mg Rohprodukt ergaben nach Chromatographie an 10 g Kieselgel 62 mg (76%) **23**, das nach 3maliger Kristallisation aus Äther/Hexan bei 135–136° schmolz. Als Nebenprodukt wurden 7 mg (8%) Hydroxymethyl-lacton **29**²⁸) isoliert.

23. Rf 0,41 (Äther/Hexan 3:1), $[\alpha]_D = +78^\circ$ ($c=0,50$). - UV.: 214 (8920). - IR.: 1755s, 1660w, 1100s. - ¹H-NMR.: 0,78 und 0,88 (2s, H₃C(18) und H₃C(19)); 3,04 (m, H–C(17)); 3,15 (m, H–C(3)); 3,30 (s, CH₃O); 5,04 (t , $J=6$, H–C(16)); 5,54 (d , $J=2$, 1 H–C(1'')); 6,35 (d , $J=2$, 1 H–C(1'')). - MS. (110°): 358 (33, M⁺), 343 (9), 326 (94), 311 (30), 273 (22), 272 (33), 247 (75), 215 (100).

C₂₃H₃₄O₃ (358,52) Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 76,56 H 9,41%

23 aus 29. Wie **28** (s. oben) wurden 100 mg Hydroxymethyl-lacton **29** mit DBU und Methansulfonylchlorid umgesetzt, aufgearbeitet und chromatographiert; analytische Daten: s. oben.

Herstellung von N-Cyclohexyl-4'ξ-(t-butyl)dimethylsilyloxymethyl-3β-methoxy-4',5',16β,17β-tetrahydro-5α-androstano[17,16-b]furan-5'-imin (26a/b). Eine Lösung von 51 mg tBuOK und 1 ml tBuOH (unter Argon) wurde bei 60° innert 5 Min. zu einer Lösung von 180 mg **24a/b**²⁹) in 20 ml tBuOH getropft. Nach 2 Std. wurde das Gemisch auf Eis gegossen und mit Essigester wie üblich aufgearbeitet: 159 mg (93%) **26a/b**³⁰) als leicht gelb gefärbtes Öl. Rf 0,26 (Äther/Hexan 3:1), 0,40 (Cyclohexan/Essig-

²⁶) Analytische Daten vgl. **26** → **28**.

²⁷) Pufferlösung: 2,5 ml Eisessig, 2,5 ml Wasser und 1,08 g Natriumacetat.

²⁸) Analytische Daten vgl. **27** → **29**.

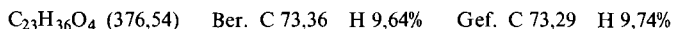
²⁹) Verhältnis **24a**:**24b** = 1:1.

³⁰) **26a/b** ist auf chromatographischen Trägermaterialien nicht stabil und wurde deshalb nicht weiter gereinigt. **26a**:**26b** ca. 5:1.

ester 1:2). - IR.: 1690s, 1450m, 1382m. - ¹H-NMR.: 0,02 (s, (CH₃)₂Si); 0,71 (s, ca. 2,5 H, H₃C(18), **26a**); 0,73 (s, ca. 0,5 H, H₃C(18), **26b**); 0,79 (s, H₃C(19)); 0,84 (s, (CH₃)₃CSi); 3,30 (s, CH₃O); 3,74 (d, J=4,4, 2 H-C(1'')); 4,20 (d, J=5,8, ca. 0,5 H, H-C(17), **26b**); 4,22 (d, J=5,8, ca. 2,5 H, H-C(17), **26a**). - MS.: 571 (3, M⁺), 439 (25), 75 (100).

Herstellung von N-Cyclohexyl-4'ξ-(t-butyl)dimethylsilyloxymethyl-3β-methoxy-4',5',16β,17β-tetrahydro-5α-androstano[16,17-b]furan-5'-imin (27a/b). Wie bei der Herstellung von **26a/b** aus **24a/b** wurden aus 140 mg **25a/b**³¹⁾ mit 52 mg tBuOK in 1 ml tBuOH 123 mg (92%) **27** als leicht gelbes Öl erhalten, das äusserst hydrolyseempfindlich ist. Rf 0,26 (Äther/Hexan 3:1). - IR.: 1690s, 1450m, 1380m. - ¹H-NMR. (60 MHz): 0,02 (s, (CH₃)₂Si); 0,78 (s, H₃C(19)); 0,85 (s, (CH₃)₃CSi); 0,89 (s, H₃C(18)); 3,30 (s, CH₃O); 3,68 (d, J=4, 2 H-C(1'')); 4,86 (m, H-C(16)). - MS.: 571 (4, M⁺), 439 (20).

Herstellung von 4'ξ-Hydroxymethyl-3β-methoxy-4',5',16β,17β-tetrahydro-5α-androstano[16,16-b]furan-5'-on (28). Eine Lösung von 130 mg **26a/b** und 15 ml Glyme/0,5N HCl 3:2 wurde 15 Std. bei 80° kräftig gerührt. Die Lösung wurde auf Eis gegossen und mit Essigester wie üblich aufgearbeitet: 107 mg Rohprodukt wurden mit Äther/Hexan 3:1 an 10 g Kieselgel chromatographiert. Es wurden 80 mg (94%) kristallines **28** mit Rf 0,13 (Äther/Hexan 3:1), Smp. 187-189° und [α]_D = -38° (c=1,10) erhalten. - IR.: 3620m, 1755s, 1470m, 1455m, 1385m, 1365m, 1185s, 1100s, 1075s. - ¹H-NMR. (mit D₂O ausgetauscht): 0,75 (s, H₃C(18)); 0,79 (s, H₃C(19)); 2,43 (d×t, J=2,8, J'=5, H-C(4')); 2,82 (m, H-C(16)); 3,13 (m, H-C(3)); 3,30 (s, CH₃O); 3,76 (d×d, J=5, J'=11, 1 H-C(1'')); 3,92 (d×d, J=5, J'=11, 1 H-C(1'')); 4,37 (d, J=6, H-C(17)). - MS. (160°): 376 (33, M⁺), 344 (100), 329 (25), 305 (26), 306 (26).



Herstellung von 4'ξ-Hydroxymethyl-3β-methoxy-4',5',16β,17β-tetrahydro-5α-androstano[16,17-b]furan-5'-on (29). Aus 130 mg **27** wurden wie bei der Herstellung von **28** aus **26** 60 mg (70%) kristallines Hydroxymethylacton **29** erhalten (Chromatographie an Kieselgel mit Äther/Hexan 3:1). Als Nebenprodukt wurden noch 18 mg **23**³²⁾ isoliert.

29. Rf 0,14 (Äther/Hexan 3:1), Smp. 134-137°, [α]_D = +23° (c=3,50). - IR.: 3610, 1750, 1100. - ¹H-NMR. (mit D₂O ausgetauscht): 0,80 und 0,83 (2s, H₃C(18) und H₃C(19)); 2,62 (m, H-C(4') und H-C(17)); 3,10 (m, H-C(3)); 3,40 (s, CH₃O); 3,62 (d×d, J=11, J'=6, 1 H-C(1'')); 3,86 (d×d, J=11, J'=4,5, 1 H-C(1'')); 5,01 (t, J=7, H-C(16)). - MS. (120°): 376 (31, M⁺), 344 (100), 329 (31), 305 (20), 304 (20).

Herstellung von 3β-Acetoxy-2'-cyclohexyl-4'ξ-mesyloxymethyl-3',4',16β,17β-tetrahydro-2'H-5α-androstano[16,17-e] [1',2']oxazin-3'ξ-carbonitril (31a/b). Eine Lösung von 110 mg **30a/b** in 6 ml Pyridin (unter Argon) wurde bei -14° innert 60 Min. mit 70 µl Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 2 Std. wurde wie üblich aufgearbeitet. Die Chromatographie an 10 g Kieselgel mit Äther/Hexan 3:1 ergab 121 mg (95%) Mesylat **31a/b** als farbloses Öl. Rf 0,40 (Cyclohexan/Essigester 1:1). - IR.: 2235w, 1720s, 1450m, 1370s, 1250s, 1175s, 1025s, 955s. - ¹H-NMR. (nur Hauptisomer **31b**): 0,68 (s, H₃C(18)); 0,80 (s, H₃C(19)); 1,98 (s, CH₃COO); 2,99 (s, CH₃SO₃); 3,66 (d, J=3,6, H-C(17)); 4,03 (d, J=1,6, H-C(3)); 4,16 (d×d, J=5,4, J'=10, 1 H-C(1'')); 4,41 (t, J=10, 1 H-C(1'')); 4,63 (m, H-C(3)). - MS. (150°): kein M⁺, 544 (12), 469 (25).

Herstellung von N-Cyclohexyl-3β-hydroxy-4',5',16β,17β-tetrahydro-5α-androstano[17,16-b]furan-5'-imin (32). Analog der Umsetzung **18a/b** → **20** wurden 110 mg Mesylat **31a/b** mit 126 mg tBuOK behandelt. Die 91 mg Rohprodukt wurden mit Äther/Hexan 3:1 an 10 g Kieselgel²⁵⁾ chromatographiert. Dies ergab 75 mg (95%) Imin **32** als farbloses Öl. - IR.: 3600m, 1670s. - ¹H-NMR. (60 MHz): 0,72 (s, H₃C(18)); 0,81 (s, H₃C(19)); 4,19 (d, J=6, H-C(17)); 5,15 (d, J=1,8, 1 H-C(1'')); 5,95 (d, J=1,8, 1 H-C(1'')).

Herstellung von 3β-Hydroxy-4'-methyliden-4',5',16β,17β-tetrahydro-5α-androstano[17,16-b]furan-5'-on (33) aus 32. Im zweiphasigen System Chloroform/Schwefelsäure wurden 100 mg **32** analog **20** → **22** 84 Std. hydrolysiert. Die 83 mg Rohprodukt wurden mit Cyclohexan/Essigester 1:2 an 10 g Kieselgel chromatographiert. Kristallisationen aus Aceton/Hexan ergaben 66 mg (81%) α-Methyliden-γ-lacton **33** vom Smp. 218-221°. Als Nebenprodukt erhielt man 6 mg (7%) Hydroxymethylacton **34**³³⁾, das nach 3maliger Kristallisation aus Aceton bei 239-242° schmolz.

³¹⁾ Verhältnis **25a:25b** = 3:1.

³²⁾ Analytische Daten vgl. **21** → **23**.

³³⁾ Analytische Daten vgl. **36** → **34**.

33 aus 37. Eine Lösung von 80 mg Mesylat **37** und 5 ml Methylenchlorid wurde bei RT. mit 279 μ l Diazabicycloundecan (DBU) versetzt. Nach $3\frac{1}{2}$ Std. Rühren wurde wie üblich aufgearbeitet. Der kristalline Rückstand wurde mit Cyclohexan/Essigester 1:2 an 10 g Kieselgel chromatographiert und man erhielt 58 mg (93%) α -Methyliden- γ -lacton **33**, das nach Kristallisationen aus Aceton/Hexan bei 218–221° schmolz. Rf 0,40 (Cyclohexan/Essigester 1:2), $[\alpha]_D = -125^\circ$ ($c = 1,60$). - CD.: 262 ($\Delta\epsilon = +0,46$), 212 ($\Delta\epsilon = -12,92$). - UV.: 215 (9860). - IR.: 3600m, 1752s, 1660m, 1450m, 1400m, 1380m, 1300m, 1270m, 1145s, 1030s, 988m, 950m. - $^1\text{H-NMR.}$: 0,76 und 0,79 (2s, $\text{H}_3\text{C}(18)$ und $\text{H}_3\text{C}(19)$); 3,45–3,75 (m, H–C(3) und H–C(16)); 4,34 (d, $J = 6$, H–C(17)); 5,61 (d, $J = 2$, 1 H–C(1'')); 6,21 (d, $J = 2$, 1 H–C(1'')). - MS. (105°): 344 (23, M^+), 326 (100), 311 (40), 297 (16), 286 (33).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (344,49) Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,50 H 9,52%

Herstellung von 3 β -Hydroxy-4' ξ -hydroxymethyl-4', 5', 16 β , 17 β -tetrahydro-5 α -androstano [17, 16-b]-furan-5'-on (34). Eine Lösung bestehend aus 160 mg **36** und einem (3:2)-Gemisch von Monoglyme und 0,5N HCl wurde 15 Std. bei 80° kräftig gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung mit Essigester wurde das kristalline Rohprodukt mit Methylenchlorid an 10 g Alox (neutral, Akt.III) chromatographiert: 87 mg (84%) Hydroxymethyl-lacton **34**, das nach 3maliger Kristallisation aus Aceton bei 239–242° schmolz. Rf 0,20 (Cyclohexan/Essigester 1:2), $[\alpha]_D = -42^\circ$ ($c = 0,96$). - IR. (CHCl_3): 3600m, 1750s. - IR. (KBr): 3400m, 1745s. - $^1\text{H-NMR.}$ (CD_2Cl_2): 0,75 (s, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 0,81 (s, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,40 ($d \times t$, $J = 2,8$, $J' = 5$, H–C(4'')); 2,79 (m, H–C(16)); 3,54 (m, H–C(3)); 3,74 ($d \times d$, $J = 4$, $J' = 10$, 1 H–C(1'')); 3,89 ($d \times d$, $J = 4$, $J' = 10$, 1 H–C(1'')); 4,34 (d, $J = 6$, H–C(17)). - MS. (120°): 362 (15, M^+), 344 (100), 329 (39), 326 (48).

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (362,51) Ber. C 72,89 H 9,45% Gef. C 72,99 H 9,59%

Herstellung von N-Cyclohexyl-3 β -hydroxy-4' ξ -[(t-butyl)dimethylsilyloxymethyl]-4', 5', 16 β , 17 β -tetrahydro-5 α -androstano [17, 16-b]furan-5'-imin (36). Wie in der Umsetzung **18** \rightarrow **20** wurden 200 mg **35a/b** mit 108 mg *t*BuOK behandelt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 161 mg (91%) Imin **36** als leicht gelbliches Öl erhalten. Wegen der grossen Hydrolyseempfindlichkeit wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet. Rf 0,25 (Cyclohexan/Essigester 1:2). - IR.: 3620m, 1690s, 1465m, 1450m, 1380m, 1370m. - $^1\text{H-NMR.}$: 0,02 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); 0,72 (s, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 0,80 (s, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 0,85 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$); 2,44 (m, H–C(4'')); 2,76 (m, H–C(1'')); 3,50 (m, H–C(3)); 3,74 (d, $J = 4$, H–C(1'')); 4,23 (d, $J = 6$, H–C(17)). - MS.: kein M^+ , 467 (4), 425 (77), 410 (19), 396 (11).

Herstellung von 3 β -Hydroxy-4' ξ -mesyloxymethyl-3', 4', 16 β , 17 β -tetrahydro-5 α -androstano [17, 16-b]-furan-5'-on (37). Eine Lösung von 140 mg **34** und 8 ml Pyridin (unter Argon) wurde bei -20° innert 60 Min. mit 60 μ l Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 2 Std. wurde das Gemisch auf Eis/2N HCl gegossen und mit Essigester normal aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt wurde mit Methylenchlorid/Methanol 96:4 an 30 g Kieselgel chromatographiert: 138 mg (81%) Methansulfonsäure-monoester **37**, der mit Diester **38** leicht verunreinigt war. Als Nebenprodukt wurden 28 mg (14%) Dimesylat **38**³⁴ erhalten.

37. Rf 0,32 (Methylenchlorid/Methanol 9:1), 0,40 (Cyclohexan/Essigester 1:3). - IR.: 3610, 1768, 1450, 1365, 1178, 1038, 960. - $^1\text{H-NMR.}$: u.a. 0,76 und 0,80 (2s, $\text{H}_3\text{C}(18)$ und $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,62 (m, H–C(4'')); 3,00 (s, CH_3SO_3), 3,60 (m, H–C(3)); 4,39 (d, $J = 6$, H–C(17)); 4,43 (d, $J = 4$, 2 H–C(1'')). - MS. (160°): 440 (11, M^+), 422 (46), 407 (6), 368 (22), 344 (92), 329 (27), 326 (43), 290 (100), 272 (30).

Herstellung von 3 β -Mesyloxy-4' ξ -mesyloxymethyl-3', 4', 16 β , 17 β -tetrahydro-5 α -androstano [17, 16-b]-furan-5'-on (38). Eine Lösung von 40 mg **34** in 4 ml Pyridin (unter Argon) wurde bei 0° innert 60 Min. mit 43 μ l Methansulfonylchlorid versetzt. Nach $3\frac{1}{2}$ Std. wurde das Gemisch auf Eis/2N HCl gegossen und mit Essigester aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt wurde mit Cyclohexan/Essigester 1:2 an 10 g Kieselgel chromatographiert: 54 mg (95%) Diester **38**. Rf 0,67 (Methylenchlorid/Methanol 9:1), Smp. 165° (Zers.), $[\alpha]_D = -14^\circ$ ($c = 4,40$). - IR.: 1765s, 1450m, 1365s, 1330m, 1170s. - $^1\text{H-NMR.}$: 0,76 und 0,83 (2s, $\text{H}_3\text{C}(18)$ und $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,62 (m, H–C(4'')); 2,96 und 2,99 (2s, 2 CH_3SO_3); 4,39 (d, $J = 6$, H–C(17)); 4,43 (d, $J = 4$, 2 H–C(1'')); 4,56 (m, H–C(3)). - MS. (160°): kein M^+ , 422 (76), 407 (22), 368 (100), 326 (16), 272 (20).

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{S}_2$ (518,69) Ber. C 55,58 H 7,38 S 12,36% Gef. C 55,66 H 7,40 S 12,30%

³⁴) Analytische Daten vgl. **34** \rightarrow **38**.

Herstellung von 3 β -Mesyloxy-4'-methyliden-3',4',16 β ,17 β -tetrahydro-5 α -androstanol[17,16-b]furan-5'-on (39). a) *Aus 38.* Eine Lösung von 50 mg **38** in 4 ml Methylenchlorid wurde bei RT. mit 150 μ l Diazabicycloundecan (DBU) versetzt. Nach 3 Std. wurde auf Eis/0,5N HCl gegossen und mit Essigester normal aufgearbeitet. Die Chromatographie des kristallinen Rückstandes an 8 g Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 1:2 ergab 37 mg (91%) **39**, die nach 4maliger Kristallisation aus Aceton/Hexan bei 159° unter Zersetzung schmolzen.

b) *Aus 34.* Eine Lösung von 60 mg **34** in 4 ml Methylenchlorid wurde bei 0° mit 300 μ l Diazabicycloundecan (DBU) versetzt. 78 μ l Methansulfonylchlorid wurden innert 90 Min. zugetropft. Anschliessend wurde noch während weiteren 3 Std. bei RT. weitergerührt. Die gleiche Aufarbeitung wie oben und die Chromatographie des kristallinen Rohproduktes an 8 g Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 1:2 ergab 57 mg (81%) **39**. Rf 0,50 (Cyclohexan/Essigester 1:2), Smp. 159° (Zers.), $[a]_D = -55^\circ$ ($c = 2,35$). - UV.: 214 (8730). - IR.: 1755s, 1660w, 1355s, 1170s. - ¹H-NMR.: 0,76 und 0,81 (2s, H₃C(18) und H₃C(19)); 2,95 (s, CH₃SO₃); 3,42 (m, H-C(16)); 4,33 (d, $J = 6$, H-C(17)); 4,58 (m, H-C(3)); 5,61 (d, $J = 2$, 1 H-C(1'')); 6,22 (d, $J = 2$, 1 H-C(1'')). - MS.: kein M^+ , 326 (37), 311 (22), 272 (100).

C₂₃H₃₄O₅S (422,58) Ber. C 65,38 H 8,11% Gef. C 65,39 H 8,13%

Herstellung von 3 β -Acetoxy-5 α -androstan-17(S)-spiro-6'-[2'-cyclohexyl-4' ξ -mesyloxymethyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-1'2'-oxazin-3 ξ -carbonitril] (48a-d). **48a.** Eine Lösung von 85 mg **45a** in 4 ml Pyridin wurde bei -14° unter kräftigem Rühren mit 53 μ l Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 60 Min. war die Zugabe beendet und nach weiteren 120 Min. intensivem Rühren wurde das Gemisch auf Eis/2N HCl gegossen und normal aufgearbeitet. Die Chromatographie des öligen Rohproduktes an 7 g Kieselgel mit Äther/Hexan 2:1 ergab 87 mg (89%) **48a** als farbloses Öl. Rf 0,31 (Äther/Hexan 4:1), Öl, $[a]_D = +16^\circ$ ($c = 4,10$). - IR.: 2236w, 1725s, 1452m, 1368s, 1178s. - ¹H-NMR.: 0,71 und 0,81 (2s, H₃C(18) und H₃C(19)); 1,99 (s, CH₃COO); 2,64 (m, H-C(1'')); 3,02 (s, CH₃SO₃); 4,14 (d \times d, $J = 11$, $J' = 6$, 1 H-C(1'')); 4,15 (d, $J = 4$, H-C(3'')); 4,33 (d \times d, $J = 11$, $J' = 4$, 1 H-C(1'')); 4,68 (m, H-C(3)). - MS.: kein M^+ , 587 (13, $M^+ - 17$), 481 (9), 332 (11), 315 (24), 272 (24).

48b. Aus 35 mg **45b** wurden in einer der Umsetzung **45a** \rightarrow **48a** analogen Reaktion 38 mg (94%) **48b** erhalten, die nach 2maliger Kristallisation aus Aceton/Hexan bei 195° unter Zersetzung schmolzen. Rf 0,29 (Äther/Hexan 4:1), $[a]_D = -60^\circ$ ($c = 1,03$). - IR.: 2238w, 1725s, 1455m, 1370s, 1180s. - ¹H-NMR.: 0,65 (s, H₃C(18)); 0,82 (s, H₃C(19)); 1,99 (s, CH₃COO); 2,64 (m, H-C(1'')); 3,02 (s, CH₃SO₃); 4,07 (t, $J = 10$, 1 H-C(1'')); 4,18 (d, $J = 4$, H-C(3'')); 5,28 (d \times d, $J = 10$, $J' = 4,8$, 1 H-C(1'')); 4,66 (m, H-C(3)). - MS. (160°): kein M^+ , 587 (2, $M^+ - 17$), 481 (3), 332 (36), 315 (14), 288 (12), 272 (100).

48c. Aus 500 mg **45c** wurden in der analogen Umsetzung nach der Chromatographie des Rohproduktes an 25 g Alox (neutral, Akt.III) 527 mg (92%) **48c** erhalten, die nach 3maliger Kristallisation aus Äther/Hexan bei 156-157° schmolzen. Rf 0,23 (Äther/Hexan 4:1), $[a]_D = -62^\circ$ ($c = 1,00$). - IR.: 2238w, 1722s, 1450m, 1366s, 1176s. - ¹H-NMR.: 0,63 (s, H₃C(18)); 0,81 (s, H₃C(19)); 1,99 (s, CH₃COO); 2,64 (m, H-C(1'')); 2,99 (s, CH₃SO₃); 4,05 (d, $J = 1,8$, H-C(3'')); 4,15 (d \times d, $J = 10$, $J' = 4,4$, 1 H-C(1'')); 4,54 (t, $J = 10$, 1 H-C(1'')); 4,64 (m, H-C(3)). - MS.: 604 (2, M^+), 587 (19), 491 (13), 481 (13), 332 (30), 315 (81), 272 (100).

C₃₃H₅₂N₂O₆S Ber. C 65,53 H 8,67 N 4,63 S 5,30%
(604,85) Gef. „ 65,42 „ 8,61 „ 4,57 „ 5,18%

48d. Aus 35 mg **45d** wurden in einer analogen Umsetzung 38 mg (94%) **48d** erhalten, die nach 2maliger Kristallisation aus Aceton/Hexan bei 178-179° unter Zersetzung schmolzen. Rf 0,26 (Äther/Hexan 2:1), $[a]_D = +49^\circ$ ($c = 2,10$). - IR.: 2238w, 1723s, 1452m, 1368s, 1178s. - ¹H-NMR.: 0,82 und 0,84 (2s, H₃C(18) und H₃C(19)); 1,99 (s, CH₃COO); 2,67 (m, H-C(1'')); 3,02 (s, CH₃SO₃); 4,13 (t, $J = 10$, 1 H-C(1'')); 4,19 (d, $J = 4,4$, H-C(3'')); 4,31 (d \times d, $J = 10$, $J' = 5$, 1 H-C(1'')); 4,66 (m, H-C(3)). - MS.: 604 (5, M^+), 587 (46), 481 (55), 332 (9), 315 (100), 255 (46).

Herstellung von 3 β -Hydroxy-5 α -androstan-17(S)-spiro-2'-(4'-methyliden-5'-N-cyclohexylimino-2',3',4',5'-tetrahydrofuran] (49). Aus 70 mg **48a** erhielt man in einer der Umsetzung **18** \rightarrow **20** analogen Reaktion mit 59 mg *t*BuOK nach Chromatographie des Rohproduktes an 5 g Kieselgel mit Äther/Hexan 3:1 46 mg (90%) « α -Methylideniminolacton» **49**, das nach 3maliger Kristallisation aus Äther/Hexan bei 145° schmolz. Die analoge Umsetzung von 30 mg **48b** mit 25 mg *t*BuOK ergab 20 mg (91%) **49**. Aus 200 mg **48c** wurden bei der Umsetzung mit 168 mg *t*BuOK 140 mg (96%) **49** erhalten. Aus 30 mg **48d** wurden bei der Umsetzung mit 25 mg *t*BuOK 20 mg (90%) **49** erhalten.

49. Rf 0,08 (Äther/Hexan 3:1), Smp. 145°, $[\alpha]_D = -33^\circ$ ($c=4,00$). - UV.: 216 (7940), 236 sh (5920). - UV. (nach Zugabe von einem Tropfen 2N HCl): 233 (10350). - IR.: 3615m, 1672s, 1450m, 1380m, 1315m, 1285m, 1128m, 1025s. - $^1\text{H-NMR.}$: 0,68 (s, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 0,80 (s, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,48 ($d \times t$, $J=16$, $J'=2,4$, 1 H-C(3')); 2,80 ($d \times t$, $J=16$, $J'=2,4$, 1 H-C(3')); 3,52 (m, H-C(1'')); 5,12 (d, $J=2,4$, 1 H-C(1'')); 5,87 (d, $J=2,4$, 1 H-C(1'')). - MS.: 440 (11), 439 (34, M^+). 273 (27), 166 (14), 86 (25), 57 (100).

Herstellung von 3 β -Hydroxy-5 α -androstan-17(S)-spiro-[2',4'-methyliden-2',3',4',5'-tetrahydrofuran-5'-on] (50). Eine Lösung von 55 mg **49** und 3 ml Äther wurde zusammen mit 2 ml Acetat-Pufferlösung²⁷⁾ im Zweiphasensystem während 14 Std. bei RT. kräftig gerührt. Das Gemisch wurde in Äther aufgenommen und normal aufgearbeitet. Die Chromatographie des Rohproduktes an 5 g Kieselgel mit Äther/Hexan 4:1 ergab 21 mg (49%) α -Methyliden- γ -lacton **50**, das aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurde. Als Nebenprodukt wurden 17 mg (33%) Monoacetat **52** als Gemisch zweier Epimeren an C(4'), das nicht weiter charakterisiert wurde (vgl. Fussnote 13) isoliert.

50. Rf 0,19 (Äther/Hexan 4:1), Smp. 182°, $[\alpha]_D = -14^\circ$ ($c=0,80$). - UV.: 213 (9290). - IR.: 3610, 1755, 1665, 1175, 1130, 1035, 1025, 940. - $^1\text{H-NMR.}$: 0,72 und 0,80 (2s, $\text{H}_3\text{C}(18)$ und $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,64 ($d \times t$, $J=17$, $J'=2,5$, 1 H-C(3')); 2,96 ($d \times t$, $J=17$, $J'=2,5$, 1 H-C(3')); 3,57 (m, H-C(3)); 5,55 (t, $J=2,5$, 1 H-C(1'')); 6,12 (t, $J=2,5$, 1 H-C(1'')). - MS.: 358 (54, M^+), 340 (100), 325 (15), 273 (21), 255 (25), 246 (64), 217 (46).

Die Aufnahmen der Massenspektren verdanken wir Herrn Prof. J. Seibl und Frau L. Golgowski. Für die Aufnahme der NMR.-Spektren danken wir Frl. B. Brandenberg und Herrn K. Hiltbrunner. Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium (Leitung D. Manser) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Riediker & W. Graf, *Helv.* 62, 205 (1979).
- [2] U. M. Kempe, T. K. Das Gupta, K. Blatt, P. Gygax, D. Felix & A. Eschenmoser, *Helv.* 55, 2198 (1972).
- [3] T. K. Das Gupta, D. Felix, U. M. Kempe & A. Eschenmoser, *Helv.* 55, 2198 (1972).
- [4] P. Gygax, T. K. Das Gupta & A. Eschenmoser, *Helv.* 55, 2205 (1972).
- [5] M. Petržilka, D. Felix & A. Eschenmoser, *Helv.* 56, 2950 (1973).
- [6] S. Shatzmiller, P. Gygax, D. Hall & A. Eschenmoser, *Helv.* 56, 2961 (1973).
- [7] S. Shatzmiller & A. Eschenmoser, *Helv.* 56, 2975 (1973).
- [8] L. F. Fieser, *Experientia* 6, 312 (1950).
- [9] G. R. Kieczkowski, R. H. Schlessinger & R. B. Sulsky, *Tetrahedron Letters* 1976, 597.
- [10] H. R. Schlatter, Chr. Lüthy & W. Graf, *Helv.* 57, 1044 (1974).
- [11] E. J. Corey & A. Venkateswarlu, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 6190 (1972).
- [12] Chr. Lüthy, H. R. Schlatter & W. Graf, *Helv.* 57, 1060 (1974) und die dort zitierten Literaturstellen [4] und [5].
- [13] D. Kirk & M. Hartshorn, 'Steroid Reaction Mechanisms', Elsevier Publ. Comp. 1968, S. 270ff.