

163. Steroide und Sexualhormone

260. Mitteilung¹⁾

Limonoide Bitterstoffe V²⁾ Untersuchungen zur Stereochemie der C(8)-Alkylierung von 7-Oxo-13,17-secosteroiden

von Hans-Rudolf Schlatter³⁾ und Walter Graf

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, CH-8092 Zürich

(9. VI. 1980)

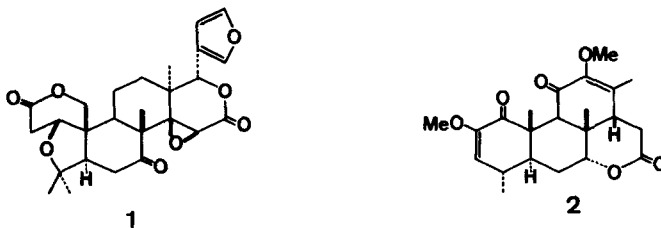
On the Stereochemistry of the C(8)-Alkylation of 7-Oxo-13,17-secosteroids

Summary

It is shown that the title compounds, e.g. **10**, can be alkylated with methyl iodide under strongly basic conditions to afford 8 α -methylated products, e.g. **11** (Scheme 1). The configuration was assigned by ¹³C-NMR.-spectroscopy, CD. measurements, and finally proved by a X-ray crystallographic structure analysis.

1. Einleitung. - Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Partialsynthese von triterpenoiden Bitterstoffen vom Typus des Limonins (**1**) [4] und des Quassins (**2**) [5], ausgehend von Steroidderivaten, stellte sich als zentrales Problem die Erschliessung eines ergiebigen Zugangs zu 8 β -methylierten oder -hydroxymethylierten Verbindungen.

Wir berichten hier über die Bereitung des erstgenannten Typs von Steroiden durch die klassische Alkylierung eines Ketons mit Methyljodid und starker Base⁴⁾.



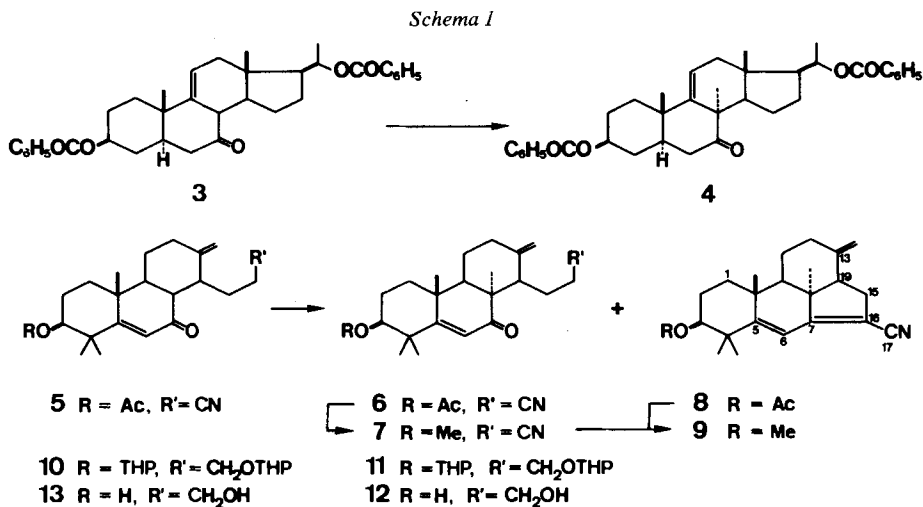
¹⁾ 259. Mitt. vgl. [1].

²⁾ IV. Mitt. vgl. [2].

³⁾ Aus der Dissertation von H. R. S. [3].

⁴⁾ Über die Einführung funktionalisierter Alkylsubstituenten in 8 β -Stellung vgl. die nachfolgende Mitteilung [6].

2. Ergebnisse und Diskussion. - Die Alkylierung von 7-Oxo-13,17-secoosteroiden. Die Untersuchungen von Mathieu *et al.* [7] zur Alkylierung des β,γ -ungesättigten Ketons **3** (Schema 1) mit Kalium-*t*-pentylat und Methyljodid in Toluollösung zeigten, dass in diesem Enonsystem nur ein einziges Produkt entsteht. Dieses wurde zunächst als 8 β -[8], später aber als 8 α -Methylderivat **4** [7] erkannt (Schema 1). Aus diesen Ergebnissen muss geschlossen werden, dass der kinetisch bevorzugte, axiale Angriff des Elektrophils auf das Enolat-anion in Folge der im Übergangszustand auftretenden starken sterischen Wechselwirkungen mit den beiden angulären Methylgruppen verunmöglicht wird; als alternative Reaktion rückt daher die 8 α -Alkylierung in den Vordergrund. Diese plausible Interpretation legte es nahe, die Alkylierung an einem Substrat zu versuchen, das eine dieser starken Interaktionen nicht aufweist, in der Erwartung, dass bei einem solchen Modell die kinetisch bevorzugte axiale β -Alkylierung möglich sein könnte. Im Hinblick auf die spätere Verwendung wählten wir als Modellsubstrat das gut zugängliche 13,17-Seco-enon **5** (für die Synthese vgl. Schema 2 im exper. Teil), das, im Gegensatz zu **3**, gemäss Modellbetrachtungen einen sehr hohen Grad an konformativer Flexibilität aufweist.



Bei der Alkylierung von **5** unter energischen Bedingungen (Kalium-*t*-pentylat, Toluol, CH₃I, 70°) bildeten sich die vier Produkte **6-9** (Schema 1)⁵⁾.

Der tricyclische Ester **6** [IR.: 2245, 1730, 1655, 1610, 1240, 1035, 900 cm⁻¹. - ¹H-NMR.: 1,17 (*s*, 3 H), 1,26 (*s*, 6 H) und 1,30 (*s*, 3 H) ppm, 4 Methylgruppen. - MS.: 383 (*M*⁺)] unterscheidet sich vom Alkylierungsprodukt **7** lediglich durch die Schutzgruppe an C(3). Durch Hydrolyse der 3-Acetoxygruppe von **6** mit Kaliumcarbonat in methanolischer Lösung und Alkylierung mit Methyljodid und Kalium-*t*-pentylat in Toluollösung wurde **7** erhalten und damit der identische konfigurative Aufbau von **6** und **7** bewiesen. Die spektroskopischen Daten der beiden tetra-

⁵⁾ Der Reaktionsverlauf ist stark von der Qualität der frisch bereiteten Base [9] abhängig.

cyclischen, ungesättigten Nitrile **8** und **9**, die Kondensationsfolgeprodukte von **6** und **7** darstellen, sind ebenfalls mit einer C(8)-Methylierung konsistent. Der identische konfigurative Aufbau aller vier Alkylierungsprodukte wurde einerseits durch Kondensation von **7** mittels Kalium-*t*-pentylat zu **9** und andererseits durch Methylierung des aus **8** durch Hydrolyse erhältlichen Alkohols sichergestellt. Weitere Alkylierungsprodukte wurden trotz sorgfältiger Untersuchung des Reaktionsgemisches nicht gefunden.

Um die unerwünschten Kondensations- und Verätherungsprodukte bei der Alkylierung zu vermeiden, wurde das Bis(tetrahydropyranoxy)derivat **10** hergestellt (vgl. exper. Teil). Alkylierung (\rightarrow **11**) und Ätherspaltung ergaben ein einheitliches C(8)-Methylierungsprodukt **12** [IR.: 3620, 3470, 1645, 1610, 1040, 1010, 890 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$.: 1,21 (*s*, 3 H); 1,25 (*s*, 3 H); 1,30 (*s*, 6 H) ppm]. Die praktisch identische Lage der Methylgruppensignale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **12** und von **6** lassen auf einen identischen konfigurativen Aufbau dieser Verbindungen schliessen.

Zur Konfiguration an C(8). Erste Hinweise diesbezüglich ergab die vergleichende Analyse der $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren des alkylierten Produktes **12** und des entsprechenden nicht alkylierten Reaktanten **13**. Die im experimentellen Teil angeführten Daten zeigen, dass keine Korrelation zwischen den einzelnen Resonanzsignalen möglich ist, d.h. dass die Konformation der beiden Vergleichsverbindungen stark verschieden sein muss. Somit kommt dem alkylierten Produkt **12** mit grosser Wahrscheinlichkeit die unerwünschte *8a*-Konfiguration zu.

Die in der *Figur 1* abgebildeten CD.-Spektren⁶⁾ von **9** und der in [10] beschriebenen Verbindung **14** bestätigen diesen Sachverhalt. Vergleicht man die CD.-Kurve

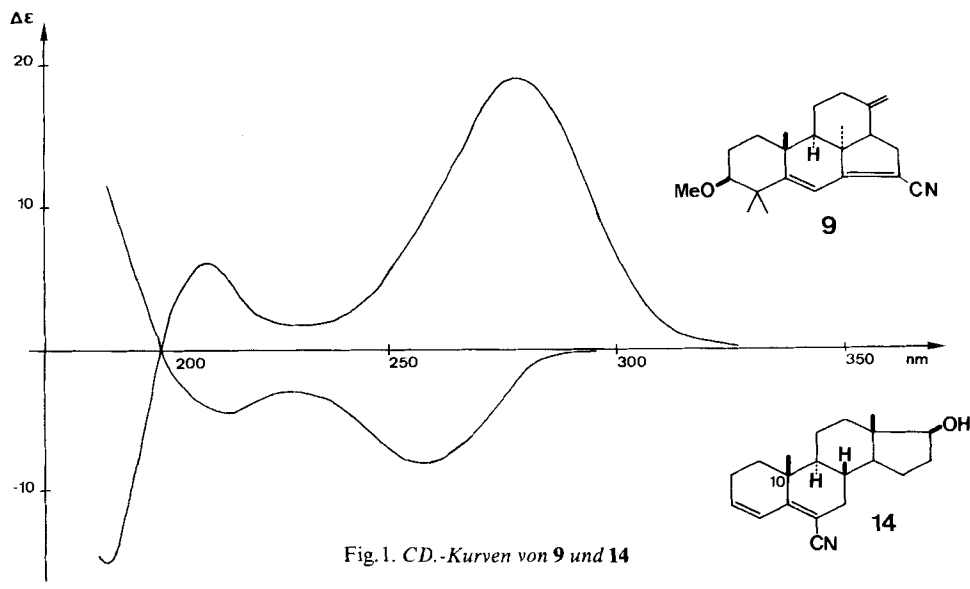


Fig. 1. CD.-Kurven von **9** und **14**

6) Wir danken Herrn Prof. Dr. G. Snatzke, Ruhr-Universität Bochum, für die Aufnahme und Interpretation der CD.-Spektren.

des Kondensationsproduktes **9** mit derjenigen der Modellverbindung **14**, so ist die enantiomorphe Charakteristik der beiden Kurvenzüge augenfällig. Dem Diennitril **14** mit 10β -Konfiguration kommt aufgrund von Modellbetrachtungen eine Linkshelizität zu. Entsprechend der chiroptischen Dien-Regel bedingt eine Linkshelix, in perfekter Übereinstimmung mit den experimentellen Daten, einen negativen CD-Effekt ($-8,02$) im Bereiche der langwelligsten Bande (257 nm). Im methylierten Kondensationsprodukt **9** wäre das Diensystem gemäss Modellbetrachtungen unter der Annahme einer 8β -Methylgruppe (oder eines 8β -Wasserstoffatoms) leicht *linksspiralig* (bzw. *koplanar*). Bei α -Konfiguration des Substituenten an C(8) ergibt sich hingegen, insbesondere bei Sesselkonformation des Ringes C, eine *Rechtshelix*. Dies gibt aufgrund der Dien-Regel Anlass zu einem positiven Cotton-Effekt ($+18,94$) im Bereiche der langwelligsten Absorptionsbande (277 nm). Unter der Annahme, dass beim Übergang von einem 6Ring- (vgl. **14**) zu einem 5Ring-Derivat (vgl. **9**) nicht alle CD-Banden umgekehrt werden, kommt somit der Methylgruppe in **9** die 8α -Konfiguration zu. Die Verdoppelung des $|\epsilon|$ -Wertes von **9**, verglichen mit demjenigen im koplanaren Diennitrilsystem **14**, ist in guter Übereinstimmung mit der aus Modellbetrachtungen vorausgesagten Verdrillung des Diensystems von **9** mit 8α -Konfiguration der Methylgruppe.

Die Bestätigung der aus spektralen Daten erhältlichen Informationen über die *unerwünschte* 8α -Konfiguration der eingeführten Methylgruppe gab die Röntgenstrukturanalyse des alkylierten Produktes (**9⁷**) [11] (vgl. Fig. 2).

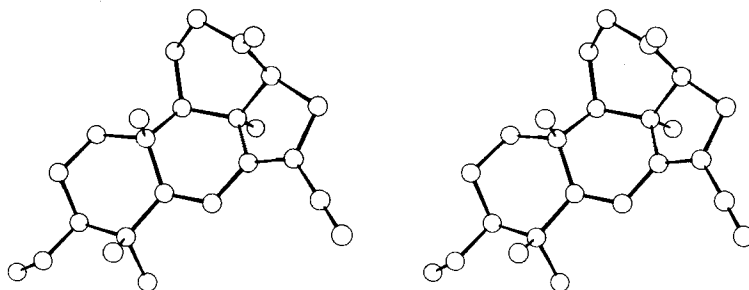


Fig. 2. Röntgenstrukturanalyse von **9**

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

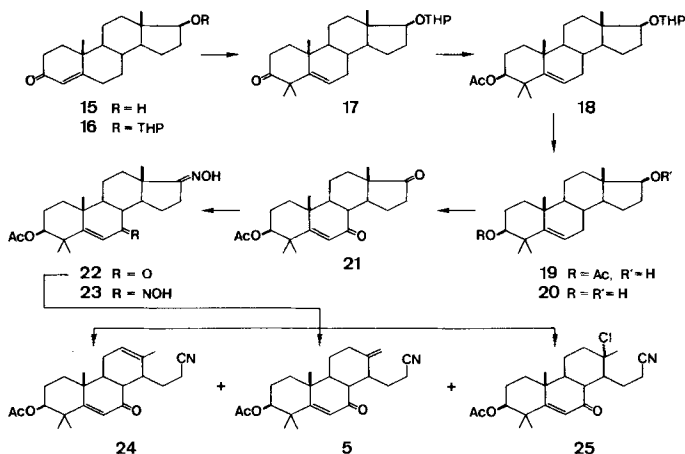
Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Vgl. [12]. Die im theoretischen Teil erwähnten 7-Oxo-13,17-secosteroide **5** und **10** wurden auf dem in Schema 2 bzw. Schema 3 dargestellten Weg hergestellt.

Herstellung von 17 β -(2'-Tetrahydropyranyloxy)-4-androsten-3-on (16). Eine Lösung von 30 g Testosteron (**15**) in 250 ml Methylenchlorid wurde unter Rühren bei RT. mit 12 ml destilliertem Dihydropyran und 400 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 200 ml Äther versetzt. Nach 4 Std. wurden nochmals

⁷) Wir danken Frau Dr. K. Neupert-Laves und Herrn PD Dr. M. Dobler, Gruppe für chemische Kristallographie am Laboratorium für Organische Chemie ETHZ, für die Ausführung dieser Analyse.

Schema 2



2 ml Dihydropyran und 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach weiteren 4 Std. Rühren wurde mit NaHCO_3 neutralisiert und das Gemisch einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Nach normaler Aufarbeitung resultierten 39 g kristallines Epimerengemisch **16**, Smp. 90–95°. – IR.: 1665, 1620, 1140, 1075, 1035, 1020. – MS.: 372 (1, M^+), 288 (70), 85 (100).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (372,53) Ber. C 77,37 H 9,74% Gef. C 77,19 H 9,55%

Herstellung von 4,4-Dimethyl-17 β -(2'-tetrahydropyranoxy)-5-androsten-3-on (17). Zu einer Lösung von 43,5 g Kalium-*t*-butoxid in 240 ml abs. *t*-Butylalkohol wurden bei RT. 38,5 g **16** in 250 ml abs. *t*-Butylalkohol gegeben. Nach 10 Min. Rühren wurden innert 30 Min. 37 g Methyljodid in 50 ml abs. Benzol zugetropft. Nach 3 Std. Rühren bei RT. wurde mit Natriumsulfatlösung versetzt und auf ca. $\frac{1}{2}$ des Volumens eingengt. Durch Zugabe von Wasser wurde das Rohgemisch ausgefällt (38,9 g). Nach Filtration an Kieselgel mit Benzol/Essigester 9:1 resultierten 31,5 g **17**, Smp. 178–183°. – IR.: 1705, 1660, 1470, 1385, 1140, 1075, 1020. – MS.: 400 (10, M^+), 316 (15), 301 (10), 298 (10), 85 (100).

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_3$ (400,58) Ber. C 77,95 H 10,07% Gef. C 77,40 H 9,84%

Herstellung von 4,4-Dimethyl-5-androsten-3 β ,17 β -diol-3-monoacetat (19). Eine Lösung von 30 g **17** in 1000 ml Methanol/Methylenchlorid 4:1 wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit 13 g NaBH_4 in 50 ml Wasser versetzt. Nach 30 Min. wurde wie üblich aufgearbeitet, wobei 26,2 g der 3-Hydroxyverbindung resultierten. Mit 180 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 wurde über Nacht acetyliert. Die Lösung wurde 3mal mit Benzol eingedampft. Nach Filtration an Kieselgel mit CH_2Cl_2 fielen 28,8 g kristallines Epimerengemisch **18** an, Smp. 194–198°. – IR.: 1730, 1250, 1140, 1020, 980. – MS.: 444 (2, M^+), 384 (3), 360 (5), 300 (10), 285 (10), 85 (100).

Eine Suspension von 15 g **18** in 280 ml Methanol/Wasser 25:3 wurde mit 1 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 15 Std. Rühren bei RT. wurden nochmals 100 mg Säure zugesetzt. Nach weiteren 5 Std. wurde durch Zugabe von NaHCO_3 neutralisiert und das Rohgemisch (12,8 g) mit Wasser ausgefällt. Filtration an Kieselgel ergab 1,88 g unverändertes **18** und 9,72 g kristallines **19**, Smp. 144–145° nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan. – IR.: 3615, 1730, 1250. – $^1\text{H-NMR}$.: 0,78 (s, 3 H-C(18)); 1,04, 1,14 und 1,16 (3s, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(4)$ und 3 H-C(19)); 1,70 (br. s, HO-C(17), mit D_2O austauschbar); 2,08 (s, $\text{CH}_3\text{COO-C}(3)$); 3,66 (br. t, $J=8$, H-C(17)); 4,50 (br. t, $J=7$, H-C(3)); 5,58 ($d \times d$, $J=4$, $J'=2$, H-C(6)). – MS.: 360 (30, M^+), 300 (5), 285 (100).

Weitere Eluierung lieferte noch 690 mg Dihydroxyverbindung **20**.

Herstellung von 3 β -Acetoxy-4,4-dimethyl-5-androsten-7,17-dion (21). Zu einer bei 80° bereiteten Lösung von 10,2 g **19** in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde innert 30 Min. ein Gemisch von 160 ml *t*-Butylchromatlösung [13] in 53 ml Essigsäure und 20,5 ml Acetanhydrid zugegeben. Nach 10 Std. Kochen unter Rückfluss wurde die Lösung auf 0° abgekühlt, mit 15 g Oxalsäure in 150 ml Wasser

versetzt und 30 Min. gerührt. Weitere feste Oxalsäure wurde zugegeben, bis keine Reaktion mehr beobachtet wurde. Die Aufarbeitung (Waschen mit Natriumacetat- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung) ergab 10,1 g Rohprodukt, das mit Methylenchlorid durch Alox III (neutral) filtriert wurde. Die Verbindung **21** schmolz nach 2maliger Umkristallisation aus Aceton/Hexan bei 194-195°, $[\alpha]_D = -52^\circ$ ($c=0,64$). - UV.: 239 (12300). - IR.: 1735, 1730, 1660, 1610, 1250, 1030. - $^1\text{H-NMR.}$: 0,92 (s, 3 H-C(18)); 1,16, 1,23 und 1,32 (3s, 2 H₃C-C(4) und 3 H-C(19)); 2,11 (s, CH₃COO-C(3)); 4,62 (br. t, $J=7$, H-C(3)); 6,00 (H-C(6)). - MS.: 372 (100, M^+).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,11 H 8,65%

Herstellung von 3 β -Acetoxy-4,4-dimethyl-5-androsten-7,17-dion-17-oxim (22). Eine Lösung von 1,5 g **21** in 100 ml Methanol und 15 ml 0,7M NH₂OH·AcOH in Methanol wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Normale Aufarbeitung ergab 1,460 g **22** neben Spuren des 7,17-Dioxims **23** vom Smp. ca. 145°. - IR.: 3600, 3300, 1730, 1620, 1250, 1035, 1010, 890. - $^1\text{H-NMR.}$: 0,98 (s, 3 H-C(18)); 1,23 (s, 9 H, 2 H₃C-C(4) und 3 H-C(19)); 2,07 (s, CH₃COO-C(3)); 4,56 (br. t, $J=7$, H-C(3)); 6,93 (s, H-C(6)). - MS.: 402 (M^+).

Monooxim **22**: kristallin, Smp. 233-234°, $[\alpha]_D = -93^\circ$ ($c=0,21$). - UV.: 240 (12400). - IR.: 3600, 3300, 1730, 1660, 1610, 1250, 1030, 1010, 880. - $^1\text{H-NMR.}$: 0,95 (s, 3 H-C(18)); 1,15, 1,24 und 1,32 (3s, 2 H₃C-C(4) und 3 H-C(19)); 2,10 (s, CH₃COO-C(3)); 4,60 (br. t, $J=7$, H-C(3)); 5,98 (s, H-C(6)); 8,30 (br., HON=C(17), mit D₂O austauschbar). - MS.: 387 (60, M^+), 360 (100).

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (387,50) Ber. C 71,29 H 8,58 N 3,61% Gef. C 71,01 H 8,57 N 3,51%

Fragmentierung des Monooxims 22. Eine Lösung von 1 g **22** in 25 ml abs. Dioxan wurde bei 15° mit 500 mg Phosphorpentachlorid versetzt. Die Lösung wurde 1 Std. unter Ar gerührt, wobei nach 15 Min. nochmals 500 mg Phosphorpentachlorid zugefügt wurden. Nach Versetzen mit Eis wurde normal aufgearbeitet, wobei 1,15 g Rohprodukt resultierten. Durch Filtration an Kieselgel wurden die Nitrile (700 mg) von den Lactamen abgetrennt. Chromatographie der Nitrile an Kieselgel (Merck, reinst) mit Methylenchlorid/Methanol 99:1 ergab 220 mg kristallines 3 β -Acetoxy-4,4-dimethyl-7-oxo-13,17-seco-5,12-androstadien-17-nitril (**24**), Smp. 191-192°, $[\alpha]_D = -98^\circ$ ($c=1,15$). - IR.: 2240, 1730, 1660, 1610, 1250, 1030, 1010. - UV.: 241 (12700). - $^1\text{H-NMR.}$: 1,15 (s, 3 H-C(19)); 1,26 und 1,29 (2s, 2 H₃C-C(4)); 1,66 (br. s, 3 H-C(18)); 2,11 (s, CH₃COO-C(3)); 4,60 (br. t, $J=7$, H-C(3)); 5,64 (br., H-C(12)); 6,03 (s, H-C(6)). - MS.: 369 (40, M^+), 315 (100), 309 (16), 294 (24), 255 (25).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ (369,49) Ber. C 74,76 H 8,46 N 3,79% Gef. C 74,74 H 8,39 N 3,75%

Weitere Eluierung lieferte 230 mg öliges 3 β -Acetoxy-4,4-dimethyl-7-oxo-13,17-seco-5,13(18)-androstadien-17-nitril (**5**). - IR.: 2240, 1730, 1665, 1610, 1250, 1030, 1010, 895. - $^1\text{H-NMR.}$: 1,17, 1,24 und 1,26 (3s, 2 H₃C-C(4) und 3 H-C(19)); 2,10 (s, CH₃COO-C(3)); 4,57 (br. t, $J=7$, H-C(3)); 4,72 und 4,88 (2 br. s, 2 H-C(18)); 6,00 (s, H-C(6)). - MS.: 369 (24, M^+), 354 (34), 315 (100).

Schliesslich wurden noch 80 mg kristallines 3 β -Acetoxy-13 ξ -chlor-4,4-dimethyl-7-oxo-13,17-seco-5-androsten-17-nitril (**25**) eluiert, Smp. 177-178°, $[\alpha] = -80^\circ$ ($c=0,87$). - UV.: 240 (13800). - IR.: 2240, 1730, 1665, 1610, 1250, 1030, 1010, 895. - $^1\text{H-NMR.}$: 1,14 (s, 3 H-C(19)); 1,26 und 1,37 (2s, 2 H₃C-C(4)); 1,67 (br. s, 3 H-C(18)); 2,11 (s, CH₃COO-C(3)); 4,58 (br. t, $J=7$, H-C(3)); 5,95 (s, H-C(6)). - MS.: 405 (M^+ , 25), 407 (8), 370 (38), 369 (9), 315 (60).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClNO}_3$ Ber. C 68,05 H 7,95 Cl 8,73 N 3,45%
(405,95) Gef. ,, 68,69 ,, 8,14 ,, 8,58 ,, 2,93%

Alkylierung des Seconitrils 5. Eine Lösung von 200 mg **5** in 10 ml abs. Toluol wurde mit 1 ml Kalium-*t*-pentylat-Lösung [9] versetzt und unter Ar auf 70° erwärmt. Nach 1 Min. wurde 1 ml abs. Methyljodid in 1 ml abs. Toluol zugegeben und das Gemisch weitere 10 Min. bei 70° belassen. Danach wurde auf Eis gegossen, mit 2N HCl leicht angesäuert und normal aufgearbeitet, wobei 220 mg Rohprodukt resultierten. Chromatographie an Kieselgel (Merck, reinst) mit Benzol/Essigester 19:1 ergab 42 mg 3 β -Acetoxy-4,4,8a-trimethyl-7,16-cyclo-13,17-seco-5,7(16),13(18)-androstatrien-17-nitril (**9**), Smp. 130-131°. - UV.: 279 (19800). - IR. (CHCl₃): 2210 (sehr stark), 1730, 1645, 1630, 1600, 1240, 1100, 1030, 885. - IR. (CCl₄): 2210 (sehr stark), 1740, 1645, 1630, 1600, 1235, 1100, 1030, 885. - $^1\text{H-NMR.}$: 1,03, 1,16, 1,19 und 1,26 (4s, 2 H₃C-C(4), H₃C-C(8) und 3 H-C(19)); 2,10 (s, CH₃COO-C(3)); 4,59

(*t*, $J=7$, H-C(3)); 4,74 und 4,81 (2 br. *s*, 2 H-C(18)); 6,52 (*s*, H-C(6)). - MS.: 365 (25, M^+), 323 (30), 305 (45), 290 (30), 227 (100).

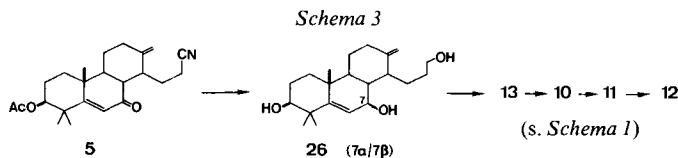
Weitere Eluierung ergab 70 mg Gemisch von 3β -Acetoxy-4,4,8 α -trimethyl-7-oxo-13,17-*seco*-5,13(18)-androstadien-17-nitril (**6**) und 3β -Methoxy-4,4,8 α -trimethyl-7-oxo-13,17-*seco*-5,13(18)-androstadien-17-nitril (**7**), das durch eine weitere Chromatographie an Kieselgel (*Merck*, reinst) mit Hexan/Aceton 4:1 aufgetrennt wurde. Es resultierten 25 mg öliges **6** und, nach 10 mg **6/7**, 30 mg öliges **7**. IR.: 2245, 1730, 1655, 1610, 1240, 1035, 1015, 900. - $^1\text{H-NMR.}$: 1,17 (3 H), 1,26 (6 H) und 1,30 (3 H) (3*s*, 2 H₃C-C(4), H₃C-C(8) und 3 H-C(19)); 2,12 (*s*, CH₃COO-C(3)); 4,58 (*m*, H-C(3)); 4,85 und 5,00 (2 br. *s*, 2 H-C(18)); 6,18 (*s*, H-C(6)).

Rechromatographie des rohen **7** mit Methylchlorid/Methanol 98,75:1,25 an Kieselgel (*Merck*, reinst) ergab 18 mg reines, öliges **7**. - UV.: 245 (12000). - IR.: 2245, 1655, 1610, 1100, 900. - $^1\text{H-NMR.}$: 1,18 (3 H), 1,24 (6 H) und 1,26 (3 H) (3*s*, 2 H₃C-C(4), H₃C-C(8) und 3 H-C(19)); 2,86 (*d* × *d*, $J=11$, $J'=4$, H-C(3)); 3,40 (*s*, CH₃O-C(3)); 4,81 und 4,97 (2*d*, $J=2$, 2 H-C(18)); 6,15 (*s*, H-C(6)). - MS.: 355 (23, M^+), 248 (100).

Behandlung von 30 mg **6** mit 5 ml gesättigter, wässriger, methanolischer Kaliumcarbonatlösung während 1 Std. bei 50° und anschließende Umsetzung mit Kalium-*t*-pentylat-Lösung in abs. Toluol mit einem Überschuss an CH₃I bei 70° während 15 Min. ergaben 12 mg **7**.

Wurde die beschriebene Alkylierung mit 365 mg **5**, 4 ml Pentylatlösung und 3 ml Methyljodid während 20 Min. bei 70° durchgeführt, so wurde neben **6** und **7** ein Gemisch von **8** und **9** erhalten, aus dem nach Verseifung der Acetoxygruppe von **8** 25 mg Methoxyverbindung **9** vom Smp. 157-158° abgetrennt wurden. - UV.: 280 (20000). - IR.: 2205, 1650, 1630, 1105, 1095, 890. - $^1\text{H-NMR.}$: 1,02, 1,15, 1,17 und 1,28 (4*s*, 2 H₃C-C(4), H₃C-C(8) und 3 H-C(19)); 2,84 (*d* × *d*, $J=9$, $J'=4$, H-C(3)); 3,39 (*s*, CH₃O-C(3)); 4,74 und 4,79 (2 br. *s*, 2 H-C(18)); 6,50 (*s*, H-C(6)). - MS.: 337 (63, M^+), 305 (41), 290 (35), 237 (100).

Das Gemisch **6/7** liess sich durch Alkylierung mit Pentylatlösung in Toluol mit Methyljodid innert 1 Std. in ein Gemisch von **8** und **9** überführen.



Herstellung von 4,4-Dimethyl-13,17-*seco*-5,13(18)-androstadien-3 β ,7,17-triol (26). Eine Lösung von 2,4 g **5** in 200 ml Methanol wurde mit 3 g NaBH₄ in 20 ml Wasser versetzt und 30 Min. bei RT. gerührt. Nach normaler Aufarbeitung resultierten 2,35 g öliges Gemisch der an C(7) epimeren Alkohole. Dieses Rohgemisch wurde mit 100 ml 5proz. Kaliumhydroxidlösung in 90proz. wässrigem Methanol bei 75° behandelt. Nach 24 Std. wurde auf Eis/verd. HCl-Lösung gegossen und aufgearbeitet (2,2 g Säure). Das Gemisch wurde mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Dioxan unter Ar reduziert. Nach 3 Std. Kochen bei 70° wurde der Hydridüberschuss vorsichtig mit konz. Ammoniumsulfatlösung zerstört und normal aufgearbeitet: 1,9 g Epimerengemisch der 3 β ,7 ξ ,17-Triole **26**. - IR.: 3610, 3440, 1650, 890, 870. - MS.: 334 (M^+).

Herstellung von 3,17-Dihydroxy-4,4-dimethyl-13,17-*seco*-5,13(18)-androstadien-7-on (13). Eine Lösung von 1,6 g rohem **26** in 100 ml Toluol wurde mit 1 g MnO₂ [14] versetzt und 8 Std. bei 75° belassen, wobei noch 3mal je 200 mg MnO₂ zugegeben wurden. Filtration durch *Celite* ergab 1,75 g öliges Rohprodukt. Chromatographie mit Benzol/Essigester 1:1 lieferte neben 300 mg überoxydierten Produkten, die durch NaBH₄-Reduktion in **26** zurückgeführt wurden, 300 mg kristallines Enon **13**, gefolgt von 750 mg **26**. Nach Umkristallisation von **13** aus Äther schmolz es bei 114-116°, [α]_D = -120° ($c=0,91$). - UV.: 244 (13200). - IR.: 3610, 3460, 1655, 1610, 1060, 1040, 890. - $^1\text{H-NMR.}$: 1,17 (3 H) und 1,26 (6 H), (2*s*, 2 H₃C-C(4) und 3 H-C(19)); 2,35 (br., HO-C(3) und HO-C(17), mit D₂O austauschbar); 3,40 (*t*, $J=8$, H-C(3)); 3,73 (br., 2 H-C(17)); 4,74 und 4,82 (2 br. *s*, 2 H-C(18)); 5,99 (*s*, H-C(6)). - $^{13}\text{C-NMR.}$: 202,77 (*s*), 176,23 (*s*), 148,79 (*s*), 124,33 (*d*), 108,34 (*t*), 75,63 (*d*), 61,77 (*t*), 50,85 (*d*), 50,08 (*d*), 42,76 (*s*), 39,47 (*s*), 39,47 (*t*), 35,24 (*t*), 33,27 (*t*), 29,93 (*t*), 28,50 (*t*), 26,79 (*d*), 26,53 (*qa*), 25,93 (*t*), 23,00 (*qa*), 18,84 (*qa*). - MS.: 332 (100, M^+), 317 (1), 314 (5), 220 (30), 135 (40).

C₂₁H₃₂O₃ (332,47) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,91 H 9,68%

Herstellung von 4,4,8a-Trimethyl-13,17-seco-5,13(18)-androstadien-7-on (12). Eine Lösung von 600 mg 13 in 20 ml Äther/Methylenchlorid 1:1 wurde mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 1 ml destilliertem Dihydropyran versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei RT. wurden nochmals 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach insgesamt 4 Std. wurde mit verd. Hydrogencarbonatlösung neutralisiert und aufgearbeitet. Die 910 mg rohes Epimerengemisch 10 wurden in 20 ml abs. Toluol gelöst, mit 1 M Kalium-*t*-pentylat-Lösung [9] versetzt und unter Ar auf 100° erwärmt. Während 2 Std. wurden 10 ml abs. Methyljodid in 5 ml Toluol langsam zugetropft. Nach 1 weiteren Std. wurde das Gemisch auf Eis/verd. Salzsäure gegossen und aufgearbeitet: 11 [IR.: 1645, 1610, 1120, 1075, 1030, 900, 870 cm⁻¹. - MS.: 514 (M⁺)]. - Das Rohprodukt 11 wurde 5 Std. bei 60° mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 20 ml Aceton/Wasser behandelt. Nach Aufarbeitung resultierten 820 mg öliges Produktgemisch, das mit Benzol/Essigester 1:1 chromatographiert wurde. Neben 55 mg 10, 40 mg eines Monotetrahydropyranyläthers und 50 mg eines nicht identifizierten, aber nicht alkylierten Nebenproduktes wurden 370 mg 12 erhalten, Smp. 77-79°, [α]_D = -78° (c=0,93). - UV.: 244 (13200). - IR.: 3620, 3470, 1645, 1610, 1040, 1010, 890. - ¹H-NMR.: 1,21 (3 H), 1,25 (3 H) und 1,30 (6 H) (3s, 2 H₃C-C(4), H₃C-C(8) und 3 H-C(19)); 1,46 und 2,06 (2 br. s, HO-C(3) und HO-C(17), mit D₂O austauschbar); 3,45 (t, J=8, H-C(3)); 3,68 (m, H-C(17)); 4,77 und 4,88 (2 br. s, 2 H-C(18)); 6,17 (s, H-C(6)). - ¹³C-NMR.: 206,17 (s), 175,87 (s), 146,05 (s), 125,41 (d), 111,74 (t), 75,86 (d), 61,48 (t), 49,85 (d), 48,85 (s), 48,05 (d), 42,58 (s), 38,71 (s), 37,51 (t), 34,45 (qa), 30,77 (t), 28,27 (t), 28,09 (t), 26,90 (t), 26,66 (qa), 25,76 (qa), 24,22 (qa), 21,63 (t). - MS.: 346 (8, M⁺), 331 (8), 328 (27), 234 (100).

Für die analytischen Arbeiten, die von Herrn Prof. J. Seibl und Frau L. Golgowski (MS.), von Frl. B. Brandenburg und Herrn K. Hiltbrunner (NMR.) sowie von Herrn D. Manser (Elementaranalyse) durchgeführt wurden, danken wir bestens.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Acklin & W. Graf, *Helv.* 62, 2732 (1979).
- [2] H. R. Schlatter, *Chr. Lüthy & W. Graf*, *Helv.* 58, 1339 (1975).
- [3] H. R. Schlatter, Dissertation ETHZ Nr. 5525, Zürich 1975.
- [4] D. Arigoni, D. H. R. Barton, E. J. Corey, O. Jeger, L. Caglioti, Sukh Dev, P. G. Ferrini, E. R. Glazier, A. Melera, S. K. Pradhan, K. Schaffner, S. Sternhell, J. F. Templeton & S. Tobinaga, *Experientia* 16, 41 (1960).
- [5] Z. Valenta, A. H. Gray, D. E. Orr, S. Papadopoulos & C. Podesva, *Tetrahedron* 18, 1433 (1962).
- [6] H. Pfenninger & W. Graf, *Helv.* 63, 1562 (1980).
- [7] G. Amiard, R. Heymes, Truong van Thuong & J. Mathieu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965, 2321.
- [8] G. Amiard, J. Mathieu, R. Heymes & Truong van Thuong, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1961, 1031.
- [9] J. M. Conia, *Rec. Chem. Progr.* 24, 43 (1963).
- [10] A. Bowers, E. Denat, M. B. Sanchez, L. M. Sanchez-Hidalgo & H. J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 5233 (1959).
- [11] K. Neupert-Laves & M. Dobler, *Cryst. Struct. Commun.* 6, 183 (1977).
- [12] H. R. Schlatter, *Ch. Lüthy & W. Graf*, *Helv.* 57, 1044 (1974).
- [13] K. Heusler & A. Wettstein, *Helv.* 35, 284 (1952).
- [14] J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen & T. Walker, *J. Chem. Soc.* 1952, 1094.