

KLAUS IRMSCHER

Die Umsetzung von Steroidketonen mit Aminoalkoholen

Aus dem Forschungslaboratorium der E. Merck AG, Darmstadt

(Eingegangen am 22. September 1961)

17-, 20- und konjugiert ungesättigte 3-Oxo-steroiden bilden mit β -Hydroxy-äthylamin und seinen Homologen Schiffische Basen. Ein 6-Oxo-steroid ging in das Oxazolidin über, ein Δ^4 -En-3-oxo-4-hydroxy-steroid reagierte partiell in 3-Stellung zur Schiffischen Base, wobei die Enolisierung der 4-Oxogruppe aufgehoben wurde. Die Bildung der Schiffischen Basen aus $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-oxo-steroiden bewirkt eine Intensitätserhöhung des UV-Absorptionsanteils der Kreuzkonjugation.

Steroide der Androstanreihe mit einem an Ring A ankondensierten Heterocyclus haben als anabol wirksame Substanzen Bedeutung erlangt¹⁻⁴). Insbesondere hat sich das Pyrazolo[2,3-c]17 α -methyl-testosteron als anaboles Steroid bewährt^{1,2}). Wir berichteten kürzlich über Androstanabkömmlinge mit einem Heterocyclus am Ring D, der bei einigen Derivaten ankondensiert, bei anderen in Spirobindung verknüpft war⁵).

Im Rahmen dieser Arbeiten schien es möglich, durch Umsetzung von 17-Oxosteroiden mit β -Hydroxy-äthylamin Spiro-oxazolidine zu erhalten. In der Patentliteratur⁶ war am Beispiel des Östrons diese Umsetzung beschrieben; sie sollte angeblich zum entsprechenden Spiro-oxazolidin führen⁶). Andererseits war aus Untersuchungen von E. D. BERGMANN et al.⁷) bekannt, daß bei der Umsetzung von aliphatischen Ketonen die Oxazolidine stets im Gemisch mit einem mehr oder weniger großen Anteil an Schiffischer Base entstehen. Bei den dort untersuchten Substanzen handelte es sich um Flüssigkeiten, bei denen das Gleichgewicht zwischen Oxazolidin und Schiffischer Base beweglich war. Die von uns untersuchten Steroid-Derivate waren kristallin und gestatteten daher die Isolierung einer der beiden Formen.

UMSETZUNG VON GESÄTTIGTEN 5-RING-OXO-STEROIDEN

Die Nacharbeitung des Östron-Versuches von E. HEBO⁶) ergab eine Substanz vom Schmp. 251° (nach HEBO 251–253°), die im IR-Spektrum eine starke Bande bei 1670/cm aufwies. Demnach handelt es sich nicht um das von HEBO angenommene Oxazolidin, sondern um die Schiffische Base I.

¹) R. O. CLINTON, A. J. MANSON, F. W. STONNER, A. L. BEYLER, G. O. POTTS und A. ARNOLD, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1513 [1959].

²) R. O. CLINTON, A. J. MANSON, F. W. STONNER, H. C. NEUMANN, R. G. CHRISTIANSEN, R. L. CLARKE, J. H. ACKERMANN, D. F. PAGE, J. W. DEAN, W. B. DICKINSON und C. CARABATEAS, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1478 [1961].

³) R. O. CLINTON, A. J. MANSON, F. W. STONNER, R. G. CHRISTIANSEN, A. L. BEYLER, G. O. POTTS und A. ARNOLD, J. org. Chemistry **26**, 279 [1961].

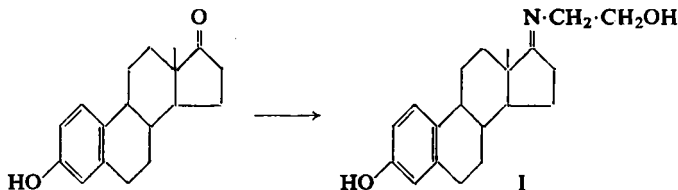
⁴) J. A. ZDERIC, O. HALPERN, H. CARPIO, A. RUIZ, D. C. LIMON, L. MAGANA, H. JIMONEZ, A. BOWERS und H. J. RINGOLD, Chem. and Ind. **1960**, 1625.

⁵) K. BRÜCKNER, K. IRMSCHER, F. v. WERDER, K.-H. BORK und H. METZ, Chem. Ber. **94**, 2897 [1961].

⁶) H. HEBO, Amer. Pat. Nr. 2557655 [1951]; C. A. **46**, 3094h [1952].

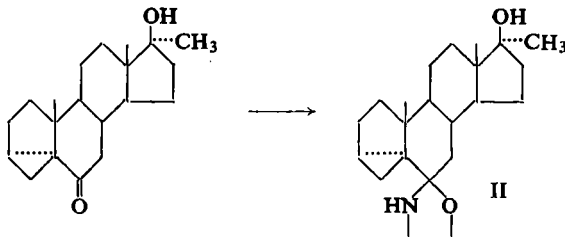
⁷) E. D. BERGMANN, E. GIL-AY und S. PINCHAS, J. Amer. chem. Soc. **75**, 358 [1953].

In analoger Weise konnte aus 5-Dehydro-epiandrosteron die entsprechende Schiffsche Base erhalten werden. Auf Grund dieses Befundes war es von Interesse, wie sich andere Oxo-steroide gegenüber β -Hydroxy-äthylamin verhalten würden.



UMSETZUNG VON GESÄTTIGTEN 6-RING-OXO-STEROIDEN

L. W. DAASCH⁸⁾ hatte nachgewiesen, daß aus Cyclohexanon überwiegend die Schiffsche Base gebildet wird, deren Bildung demgemäß für Steroide mit einer 6-Ring-Oxogruppe ebenfalls zu erwarten war. Überraschenderweise lieferte jedoch die Umsetzung von 17α -Methyl- $3\alpha,5\alpha$ -cyclo-androstanol-(17β)-on-(6)⁹⁾ mit β -Hydroxy-äthylamin ein Produkt, das zwischen 1600 und 1750/cm keine IR-Banden aufwies. Das IR-Spektrum der Lösung der Substanz in Tetrachlorkohlenstoff zeigte neben der Bande der 1. Oberschwingung der OH-Valenzschwingung (17β -OH-Gruppe) bei 1.408μ ($7100/\text{cm}$) eine Bande der 1. Oberschwingung der NH-Valenzschwingung bei 1.532μ ($6530/\text{cm}$). Demnach war hier das Spiro-oxazolidin II gebildet worden^{*)}.



UMSETZUNG VON KONJUGIERT UNGESÄTTIGTEN 3-OXO-STEROIDEN

Konjugiert ungesättigte 3-Oxo-steroide bildeten dagegen die Schiffschen Basen. Die aus Δ^4 -Androstenon-(3)¹⁰⁾, Testosteron, 17α -Methyl-testosteron und 9α -Fluor- Δ^4 -androstendiol-($11\beta,17\beta$)-on-(3)¹¹⁾ durch Umsetzung mit β -Hydroxy-äthylamin erhaltenen Produkte zeigten sämtlich eine UV-Absorption bei ca. $240\text{m}\mu$, die mit einer Oxazolidin-Struktur unvereinbar wäre. Die Schiffschen Basen ließen sich gut mit Hilfe der IR-Bande der konjugierten C=N-Doppelbindung, die bei $1630/\text{cm}$ liegt, von den Δ^4 -En-3-oxo-steroiden unterscheiden. Als weiterer Beweis für die Struktur der Schiffschen Basen diente die Darstellung des Derivates aus 17α -Methyl-testosteron

*) Vgl. Anm. b. d. Korr. S. 917.

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 73, 4523 [1951].

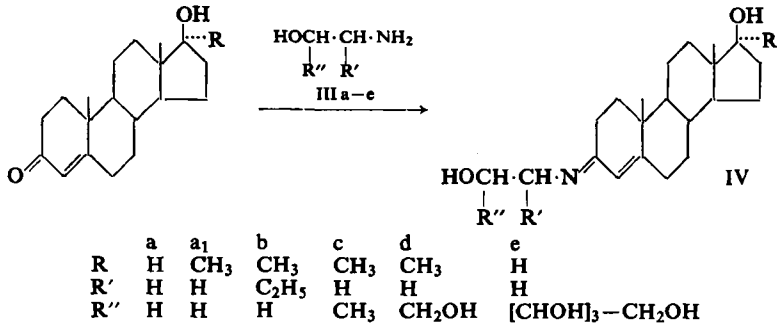
⁹⁾ Aus 17α -Methyl- Δ^5 -androstendiol-($3\beta,17\beta$) dargestellt durch Acetolyse des 3-Tosylats und nachfolgende Chromsäure-Oxydation von H. J. MANNHARDT (unveröffentlicht).

¹⁰⁾ A. BUTENANDT, L. KARLSON-POSCHMANN, G. FAILER, U. SCHIEDT und E. BIEKERT, Liebigs Ann. Chem. 575, 123 [1951].

¹¹⁾ A. WETTSTEIN, G. ANNER und CH. MEYSTRE, Schweiz. Patent der Ciba Ltd. Nr. 331983 [1958]; C. 1959, 16883.

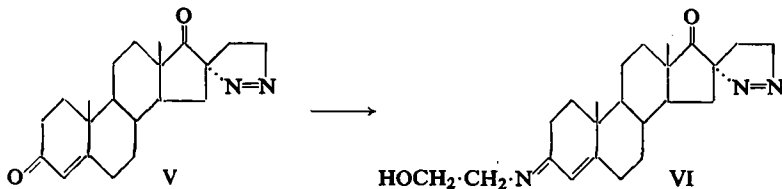
und γ -Hydroxy-n-propylamin, das im UV und IR analoge Daten aufwies. Die bevorzugte Bildung der Schiffschen Basen aus α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen ist bereits von E. D. BERGMANN et al.¹²⁾ beobachtet worden.

BERGMANN¹²⁾ beschreibt weiter, daß bei C-alkylierten β -Hydroxy-äthylaminen die Oxazolidin-Bildung begünstigt ist. Im Falle der konjugiert ungesättigten 3-Oxosteroide konnte jedoch ein solcher Effekt nicht bestätigt werden.



Sowohl mit am α -C-Atom als auch mit am β -C-Atom substituierten β -Hydroxy-äthylaminen wurden stets die Schiffschen Basen IV erhalten. Als Typ eines am α -C-Atom substituierten β -Hydroxy-äthylamins wurde 2-Amino-butanol-(1) (III b) gewählt, das mit 17 α -Methyl-testosteron die Schiffsche Base IV b bildete. Als am β -C-Atom substituierte β -Hydroxy-äthylamin-Derivate fanden 1-Amino-propanol-(2) (III c), 1-Amino-propan-diol-(2.3) (III d)¹³⁾ und 1-Desoxy-1-amino-D-sorbit (III e)¹⁴⁾ Verwendung. Als Steroidkomponente dienten Testosteron (R = H) und sein 17-Propionat sowie 17 α -Methyl-testosteron (R = CH₃).

Δ^4 -En-3.17-dioxo-steroid liefern mit β -Hydroxy-äthylamin erwartungsgemäß die 3.17-Bis-[β -hydroxy-äthylimino]-Derivate, wie am Beispiel des 9 α -Fluor- Δ^4 -androst-11(1 β)-dion-(3.17)¹⁵⁾ erhärtet werden konnte. Ist allerdings die 17-Oxogruppe sterisch blockiert, wie im [Δ^4 -Androsten-dion-(3.17)]-16-spiro-3'-[Δ^1 -pyrazolin]⁵⁾, so erfolgt partielle Reaktion in 3-Stellung:



Auch die $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-oxo-steroid bilden Schiffsche Basen. Das IR-Spektrum der $\Delta^{1,4}$ -Imino-Verbindungen zeigt eine starke Bande bei 1660/cm und eine Doppelbande bei 1610/cm (mittel) und 1580/cm (stark). Im einzelnen wurden 1-Dehydro-testosteron

¹²⁾ E. D. BERGMANN, E. ZIMKIN und S. PINCHAS, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 71, 168 [1952].

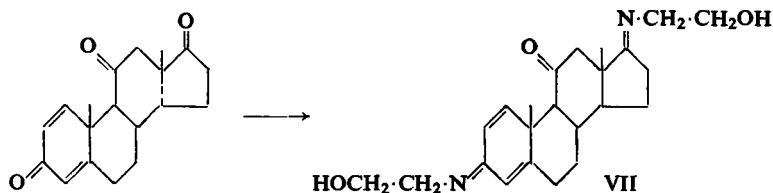
¹³⁾ L. KNORR und E. KNORR, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 750 [1899].

¹⁴⁾ F. W. HOLLY, E. W. PEEL, R. MOZINGO und K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. 72, 5416 [1950]. Durch Zusatz von Ammoniumchlorid wurde eine Ausbeutverbesserung erzielt (O. VORBACH, unveröffentlicht).

¹⁵⁾ R. H. LENHARD und S. BERNSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 77, 6665 [1955].

mit β -Hydroxy-äthylamin und 1-Desoxy-1-amino-D-sorbit sowie 1-Dehydrotestosteron-17-propionat mit 1-Amino-propanol-(2) und 1-Amino-propan-diol-(2,3) umgesetzt.

$\Delta^{1,4}$ -Dien-3,17-dioxo-steroiden gaben mit β -Hydroxy-äthylamin wieder die entsprechenden 3,17-bissubstituierten Derivate, wie an den Beispielen des $\Delta^{1,4}$ -Androstadiendions-(3,17) und des 9 α -Fluor- $\Delta^{1,4}$ -androstadiendion-(3,17)-ols-(11 β)¹⁶⁾ gezeigt werden konnte. 1-Dehydro-adrenosteron reagierte partiell in 3- und 17-Stellung zum Derivat VII:



Während das UV-Absorptionsmaximum der Schiffschen Basen von Δ^4 -En-3-oxo-steroiden, wie bereits erwähnt, gleichliegt mit dem der zugehörigen Ketone, weisen die Schiffschen Basen der $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-oxo-steroiden eine bathochrome Verschiebung des UV-Absorptionsmaximums um ca. 13 m μ gegenüber den entsprechenden Ketonen auf ($\lambda_{\max} = 256$ m μ). Ein ähnlicher Effekt kann bei den Semicarbazonen festgestellt werden; auch hier sind die Derivate der $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-oxo-steroiden ($\lambda_{\max} = 302$ m μ) gegenüber denen der Δ^4 -En-3-oxo-steroiden ($\lambda_{\max} = 271$ m μ) bathochrom verschoben¹⁷⁾.

Ein tieferer Einblick in die Verschiebung der Lage des UV-Absorptionsmaximums bei der Bildung der Schiffschen Basen aus den $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-oxo-steroiden konnte durch Messung der Absorptionsdifferenzkurve gegenüber den gleichkonzentrierten Lösungen der entsprechenden Schiffschen Basen der Δ^4 -En-3-oxo-steroiden gewonnen werden. Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

$\Delta^{1,4}$ -Schiffsche Base	λ_{\max} der Differenzkurve	ϵ des Maximums der Differenzkurve
3-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]- $\Delta^{1,4}$ -androstadienol-(17 β)	263 m μ	12 600
3-[(1-Desoxy-D-sorbityl)-(1)-imino]- $\Delta^{1,4}$ -androstadienol-(17 β)	263 m μ	13 300
3-[(β -Hydroxy-propyl)-imino]- $\Delta^{1,4}$ -androstadienol-(17 β)-17-propionat	263 m μ	14 400
3,17-Bis-[(β -hydroxy-äthyl)-imino]-9 α -fluor- $\Delta^{1,4}$ -androstadienol-(11 β)	260 m μ	13 100

¹⁶⁾ G. MULLER und A. FURLLENMEIER, D.A.S. von Les Laboratoires Français de Chimiotherapie, Nr. 1088954 [1960].

¹⁷⁾ Z. B. H. DANNENBERG, Abh. preuß. Akad. Wiss., math. naturwiss. Kl. 21, 3 [1939].

Die Lage des Maximums der Differenzkurven entspricht genau dem der Differenzkurven zwischen $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-oxo-steroiden und Δ^4 -En-3-oxo-steroiden¹⁸⁾. Lediglich beim 9.11-Fluorhydrin liegt das Maximum um 3 m μ kürzerwellig, was der kürzerwelligen Lage der UV-Absorption beim 9 α -Fluor- $\Delta^{1,4}$ -androstadiendion-(3.17) ($\lambda_{\max} = 237-238$ m μ) entspricht. Die molare Extinktion der Differenzkurven ist gegenüber den bei den Ketonen gefundenen Werten ($\epsilon = 5410$ bis 6860)¹⁸⁾ auf etwa das Doppelte erhöht. Die Verschiebung des UV-Absorptionsmaximums bei der Bildung der Schiffischen Basen aus den $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-oxo-steroiden beruht also im wesentlichen auf der Intensitätserhöhung des Absorptionsanteils der Kreuzkonjugation.

Als Typ einer Schiffischen Base eines $\Delta^{4,6}$ -Dien-3-oxo-steroids zeigte das 3-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]-17 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -androstadienol-(17 β) eine UV-Absorption bei 280 m μ , $\epsilon = 28800$, die gegenüber dem 6-Dehydro-17 α -methyl-testosteron ($\lambda_{\max} = 283$ m μ , $\epsilon = 25990$)¹⁾ etwas hypsochrom verschoben ist (IR-Bande bei 1600/cm). Dieses Beispiel bestätigt, daß bei der Bildung der Schiffischen Basen nur im Falle einer Kreuzkonjugation ein bathochromer Effekt auftritt. Die Substanz wurde durch Umsetzung von 7 α -Acetylmercapto-17 α -methyl-testosteron¹⁹⁾ mit β -Hydroxy-äthylamin unter gleichzeitiger Eliminierung der Acetylmercaptogruppe erhalten.

UMSETZUNG VON 20-OXO-STEROIDEN

Schiffsche Basen von 20-Oxo-steroiden sind von der Synthese von 18.20-Imino-steroidalkaloiden her grundsätzlich bekannt²⁰⁾. Mit β -Hydroxy-äthylamin hatte bei dieser aliphatischen Ketogruppe auch mit der Bildung des Oxazolidins gerechnet werden müssen. Im Falle des Prednisolons erfolgte Reaktion mit 2 Molen β -Hydroxy-äthylamin. Das IR-Spektrum zeigte die charakteristischen Banden der Schiffischen Base des $\Delta^{1,4}$ -Dienons-(3), die Bande der 20-Ketogruppe war verschwunden. Da die Bande einer 20-C=N-Doppelbindung mit der vom Ring A-System herrührenden Bande bei 1660/cm zusammengefallen sein konnte, gab erst die Messung im nahen IR Aufschluß darüber, ob an C-20 eine Schiffische Base oder ein Oxazolidin vorlag. Da keine NH-Bande beobachtet werden konnte, liegt auch hier die Schiffische Base vor. Dieser Befund ließ sich durch die Darstellung der Schiffischen Base aus Δ^5 -Pregnenol-(3 β)-on-(20) und β -Hydroxy-äthylamin erhärten, die durch ihre IR-Bande bei 1650/cm eine eindeutige Strukturzuordnung zuließ.

UMSETZUNG EINES Δ^4 -EN-3-OXO-4-HYDROXY-STEROIDS

Die Umsetzung von 4-Hydroxy-testosteron-17-propionat²¹⁾ mit β -Hydroxy-äthylamin ergab ein Produkt, das mit 1 Mol des Aminoalkohols reagiert hatte und eine UV-Absorption von $\lambda_{\max} = 308-309$ m μ , $\epsilon = 2860$, aufwies. Im IR-Spektrum zeigte es außer der Estercarboxylbande bei 1730/cm eine Doppelbande bei 1670/cm (stark)

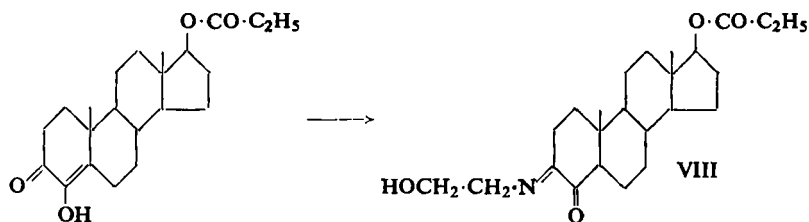
18) H. RÖSSLER und K. BRÜCKNER, *Naturwissenschaften* **48**, 695 [1961].

19) Durch Anlagerung von Thioessigsäure an 6-Dehydro-17 α -methyl-testosteron dargestellt von K. BRÜCKNER (unveröffentlicht).

20) Belg. Patent der Ciba Soc. An. Nr. 586621 [1960].

21) B. CAMERINO, R. MODELLI und B. PATELLI, *Farmaco* [Pavia] Ed. sci. **13**, 52 [1958].

und 1630/cm (mittel). Diese Daten weisen auf eine Schiffsche Base mit einer nachbarständigen Ketogruppe der Struktur VIII hin.



Die Schiffschen Basen der Androstanreihe zeigten in Versuchen an kastrierten Ratten, die unter Leitung von Herrn Prof. Dr. HOTOVY durchgeführt wurden, interessante anabole und androgene Eigenschaften. Durch geeignete Kombination von Aminoalkohol und Steroid gelingt die Erhöhung entweder der anabolen oder der androgenen oralen Wirksamkeit gegenüber der des entsprechenden Steroidketons.

Herrn Dr. B. HAMPEL danke ich für Aufnahme und Diskussion der Spektren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Mitbearbeitet von ALFRED WOTKE

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die UV-Absorptionsspektren wurden in 96-proz. Äthanol (Feinsprit), die spezif. Drehungen, wenn nicht besonders angegeben, in Chloroform gemessen. Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der Fa. E. Merck AG unter Leitung von Dr. M. Hochenegger durchgeführt.

17-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(3) (I): 2 g Östron wurden in 20 ccm β -Hydroxy-äthylamin unter Rühren 30 Min. auf 80° erwärmt, wobei die Substanz in Lösung ging. Man ließ abkühlen, filtrierte das Kristallisat ab und wusch es mit Essigester: 1.79 g farblose Kristalle vom Schmp. 249° (77% d.Th.). Umkristallisation aus Methanol ergab farblose Kristalle vom Schmp. 251°; $[\alpha]_D^{25}$: + 12° (in Äthanol); λ_{\max} = 280–281 m μ , ϵ = 2120; IR-Bande bei 1670/cm.

C₂₀H₂₇NO₂ (313.4) Ber. C 76.64 H 8.68 N 4.47 Gef. C 76.05 H 8.75 N 4.44

17-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]- Δ^5 -androstenol-(3 β): 10 g 5-Dehydro-epiandrosteron wurden mit 100 ccm frisch rektifiziertem β -Hydroxy-äthylamin 1 Stde. unter Rühren auf 80° erwärmt. In der Wärme löste sich die Substanz. Man kühlte ab, filtrierte das Kristallisat ab, wusch den Filterkuchen mit Wasser und trocknete ihn über P₂O₅. Das Rohprodukt (10.5 g) wurde aus Methanol umkristallisiert und ergab 7.28 g farblose Nadeln (63% d.Th.) vom Schmp. 209° ohne UV-Absorption oberhalb von 220 m μ ; $[\alpha]_D^{25}$: - 27° (in Äthanol); IR-Bande bei 1670/cm.

C₂₁H₃₃NO₂ (331.5) Ber. C 76.09 H 10.03 N 4.23 Gef. C 75.65 H 10.05 N 4.32

[3 α .5 α -Cyclo-17 α -methyl-androstanol-(17 β)]-6-spiro-2'-oxazolidin (II): Die Lösung von 2.68 g 3 α .5 α -Cyclo-17 α -methyl-androstanol-(17 β)-on-(6) in 100 ccm absol. Äthanol wurde mit 1.14 g β -Hydroxy-äthylamin und 50 ccm absol. Toluol versetzt. Man destillierte langsam ab, zuletzt i. Vak., und kristallisierte aus Aceton um: 2 g vom Schmp. 139° ohne UV-Absorption (Ausb. 65% d.Th.); nach mehrmaliger Umkristallisation aus Aceton war der Schmp.

145°, $[\alpha]_D^{25}$: + 41°; keine IR-Banden im Carbonylbereich; IR-Banden bei 7100 (OH) und 6530/cm (NH).

$C_{22}H_{35}NO_2$ (345.5) Ber. C 76.47 H 10.21 N 4.06 Gef. C 76.37 H 10.26 N 3.89

3-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]- Δ^4 -androsen: 5 g Δ^4 -Androsenon-(3) wurden bei 110° in 50 ccm β -Hydroxy-äthylamin gelöst und 2 Stdn. bei 80° gerührt. Man ließ 2 Tage bei Raumtemp. kristallisieren, filtrierte die Kristalle ab, wusch mit Wasser nach und trocknete sie i. Vak. (ca. 5.76 g). Nach Umkristallisation aus Aceton wurden 3.4 g vom Schmp. 145° erhalten (Ausb. 62% d. Th.); $[\alpha]_D^{25}$: + 145°; λ_{max} = 240 m μ , ϵ = 18700; IR-Bande bei 1630/cm.

$C_{21}H_{33}NO$ (315.5) Ber. C 79.95 H 10.54 N 4.44 Gef. C 79.78 H 10.80 N 4.31

3-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]- Δ^4 -androsenol-(17 β) (IVa): 10 g Testosteron wurden mit 100 ccm Chloroform, 100 ccm absol. Äthanol und 2.4 g β -Hydroxy-äthylamin versetzt. Man destillierte langsam ab, zuletzt i. Vak. bis zur Trockne. Der Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert: 6.7 g vom Schmp. 160° (58% d. Th.), $[\alpha]_D^{25}$: + 120°; λ_{max} = 241 m μ , ϵ = 18400; IR-Bande bei 1630/cm.

$C_{21}H_{33}NO_2$ (331.5) Ber. C 76.09 H 10.03 N 4.23 Gef. C 76.15 H 10.00 N 4.43

3-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]-17 α -methyl- Δ^4 -androsenol-(17 β) (IVa₁): 10 g 17 α -Methyltestosteron wurden in 100 ccm Chloroform und 100 ccm Benzol mit 2.22 g β -Hydroxy-äthylamin versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann destillierte man langsam ab, zuletzt i. Vak. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert: 10.1 g (89% d. Th.) vom Schmp. 148–151°. Eine analytische Probe wurde noch zweimal aus Aceton umkristallisiert: Schmp. 170°, $[\alpha]_D^{25}$: + 128° (in Dioxan). λ_{max} = 240 m μ , ϵ = 19600; IR-Bande bei 1630/cm (aufgespalten in 1630/cm und 1620/cm).

$C_{22}H_{35}NO_2$ (343.5) Ber. C 76.47 H 10.21 N 4.05 Gef. C 76.70 H 10.18 N 4.03

3-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]-9 α -fluor- Δ^4 -androstendiol-(11 β .17 β): Die Lösung von 5 g 9 α -Fluor- Δ^4 -androstendiol-(11 β .17 β)-on-(3) in einem Gemisch von 50 ccm absol. Äthanol und 50 ccm Chloroform wurde mit 1.05 g β -Hydroxy-äthylamin und 50 ccm Benzol versetzt. Man destillierte langsam ab, zum Schluß i. Vak. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert: 4.0 g (71% d. Th.) vom Schmp. 200–206°. Nochmalige Umkristallisation einer Probe ergab Kristalle vom Schmp. 206° (Zers.); $[\alpha]_D^{25}$: + 184° (in Äthanol); λ_{max} = 239 m μ , ϵ = 17150; IR-Bande bei 1630/cm.

$C_{21}H_{32}FNO_3$ (365.5) Ber. C 69.01 H 8.83 F 5.20 N 3.83
Gef. C 69.24 H 8.87 F 5.12 N 3.93

3-[(γ -Hydroxy-propyl)-imino]-17 α -methyl- Δ^4 -androsenol-(17 β): Die Lösung von 2 g 17 α -Methyltestosteron in 50 ccm absol. Äthanol wurde mit 500 mg 3-Amino-propanol-(1) und mit 50 ccm Benzol versetzt. Man destillierte langsam ab, zum Schluß i. Vak. Der Rückstand wurde aus Essigester unter Zusatz von wenig Aceton umkristallisiert und gab 1.45 g gelbl. Kristalle vom Schmp. 135° (61% d. Th.). Nochmalige Umkristallisation aus Essigester ergab Kristalle vom Schmp. 136°; $[\alpha]_D^{25}$: + 128°; λ_{max} = 240 m μ , ϵ = 19800, IR-Bande bei 1630/cm.

$C_{23}H_{37}NO_2$ (359.6) Ber. C 76.83 H 10.37 N 3.90 Gef. C 76.56 H 10.27 N 3.85

3-[(α -Hydroxymethyl-propyl)-imino]-17 α -methyl- Δ^4 -androsenol-(17 β) (IVb): 10 g 17 α -Methyltestosteron wurden in 150 ccm absol. Äthanol und 50 ccm absol. Benzol mit 3.25 g frisch dest. 2-Amino-butanol-(1) versetzt. Man engte langsam ein, zog i. Vak. ab und kristallisierte den Rückstand aus Aceton um: 5.1 g (41% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 161–164°;

nochmalige Umkristallisation aus Aceton ergab Kristalle vom Schmp. 166°; $[\alpha]_D^{25}$: +131° (in Äthanol); λ_{\max} = 239–240 m μ , ϵ = 20700; IR-Bande bei 1630/cm.

C₂₄H₃₉NO₂ (373.6) Ber. C 77.16 H 10.52 N 3.75 Gef. C 76.98 H 10.26 N 3.51

3-[(β -Hydroxy-propyl)-imino]- Δ^4 -androgenol-(17 β)-17-propionat: Die Lösung von 2 g Testosteron-propionat in 50 ccm absol. Äthanol wurde mit 400 mg 1-Amino-propanol-(2) sowie mit 50 ccm absol. Benzol versetzt. Man destillierte langsam ab und zog i. Vak. ab. Der Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert: 700 mg (30% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 133°, nach weiterer Umkristallisation Schmp. 136°; $[\alpha]_D^{25}$: +130°; λ_{\max} = 239–240 m μ , ϵ = 17900; IR-Banden bei 1730 und 1630/cm.

C₂₅H₃₉NO₃ (401.6) Ber. C 74.77 H 9.79 N 3.49 Gef. C 74.47 H 9.76 N 3.57

3-[(β -Hydroxy-propyl)-imino]-17 α -methyl- Δ^4 -androgenol-(17 β) (IVc): Die Lösung von 2 g 17 α -Methyl-testosteron in 50 ccm absol. Äthanol wurde mit 500 mg 1-Amino-propanol-(2) und 50 ccm Benzol versetzt. Man destillierte langsam ab, zum Schluß i. Vak. Der farblose Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert: 1.7 g gelbliche Kristalle (71.5% d. Th.) vom Schmp. 144°. Nochmalige Umkristallisation aus Aceton ergab farblose Kristalle vom Schmp. 148°, $[\alpha]_D^{25}$: +104°; λ_{\max} = 240 m μ , ϵ = 21200, Ausbuchtung bei 270–272 m μ ; IR-Bande bei 1630 und 1620/cm.

C₂₃H₃₇NO₂ (359.6) Ber. C 76.83 H 10.37 N 3.90 Gef. C 77.05 H 10.30 N 3.58

3-[(β , γ -Dihydroxy-propyl)-imino]-17 α -methyl- Δ^4 -androgenol-(17 β) (IVd): 2.5 g 17 α -Methyl-testosteron wurden mit 50 ccm Chloroform, 50 ccm absol. Äthanol, 50 ccm Benzol und 800 mg 1-Amino-propandiol-(2.3) vermischt. Man engte die Lösung langsam ein, zuletzt i. Vak. Der farblose Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert: 1.5 g Kristalle vom Schmp. 183° (48% d. Th.); $[\alpha]_D^{25}$: +112° (in Äthanol); λ_{\max} = 241 m μ , ϵ = 16000; IR-Bande bei 1630/cm.

C₂₃H₃₇NO₃ (375.6) Ber. C 73.56 H 9.93 N 3.73 Gef. C 73.30 H 9.97 N 3.89

3-[(1-Desoxy-D-sorbityl-(1))-imino]- Δ^4 -androgenol-(17 β) (IVe): Man erhitzte die Lösung von 6.9 g D-Glucamin in 500 ccm Methanol mit 10 g Testosteron und 150 ccm Benzol 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden, destillierte dann ab, zum Schluß i. Vak. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert: 14.4 g Kristalle (91% d. Th.) vom Schmp. 157°; $[\alpha]_D^{25}$: +82° (in Äthanol); λ_{\max} = 241 m μ , ϵ = 16800; IR-Bande bei 1630/cm.

C₂₅H₄₁NO₆ (451.6) Ber. C 66.49 H 9.15 N 3.10 Gef. C 66.68 H 9.15 N 3.29

3.17-Bis-[(β -hydroxy-äthyl)-imino]-9 α -fluor- Δ^4 -androgenol-(11 β): Die Lösung von 5 g 9 α -Fluor- Δ^4 -androgen-dion-(3.17)-ol-(11 β) in 50 ccm Chloroform und 50 ccm absol. Äthanol wurde mit 2.1 g β -Hydroxy-äthylamin und 50 ccm Benzol versetzt. Man destillierte langsam ab und zog i. Vak. ab. Der krist. Rückstand ergab 5.7 g Kristalle (aus Methanol/Essigester) vom Schmp. 188° (90% d. Th.), nochmals aus Äthanol/Aceton vom Schmp. 196–197°; $[\alpha]_D^{25}$: +75°; λ_{\max} = 238–239 m μ , ϵ = 15400; IR-Banden bei 1670 und 1625/cm.

C₂₃H₃₅FN₂O₃ (406.5) Ber. C 67.95 H 8.68 F 4.67 N 6.89

Gef. C 67.83 H 8.47 F 4.92 N 7.25

{3-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]- Δ^4 -androgenon-(17)}-16-spiro-3'--[Δ^1 -pyrazolin] (VI): 5 g V wurden mit 50 ccm Chloroform, 50 ccm Benzol und 1.9 g β -Hydroxy-äthylamin 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann destillierte man langsam ab. Der krist. Rückstand wurde aus Methanol umkrist.: 3.9 g (69% d. Th.) vom Schmp. 143°; $[\alpha]_D^{25}$: +528°; λ_{\max} = 238–239 m μ , ϵ = 20100; IR-Banden bei 1740 und 1630/1620/cm (Doppelbande), ferner bei 1550/cm.

C₂₃H₃₃N₃O₂ (383.5) Ber. C 72.03 H 8.67 N 10.96 Gef. C 71.48 H 8.81 N 11.08

Auch in Äthanol/Toluol als Lösungsmittel ließ sich keine Umsetzung der 17-Oxogruppe erzwingen.

3-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]- $\Delta^{1,4}$ -androstadienol-(17 β): 7 g 1-Dehydro-testosteron wurden mit 1.65 g β -Hydroxy-äthylamin, 100 ccm absol. Äthanol und 100 ccm Benzol vermischt. Man destillierte, zum Schluß i. Vak. Der Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit Essigester unter Zusatz von etwas Äther. 5.5 g vom Schmp. 190° (87% d. Th.); $[\alpha]_D^{25}$: +42°; λ_{\max} = 256 m μ , ϵ = 17750; UV-Differenzmessung gegen 3-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]- Δ^4 -androst-enol-(17 β): λ_{\max} = 263 m μ , $\Delta\epsilon$ = 12600, Ausbuchtung bei 297 m μ . IR-Banden bei 1660 und 1610/1580/cm (Doppelbande).

C₂₁H₃₁NO₂ (329.5) Ber. C 76.55 H 9.49 N 4.25 Gef. C 76.68 H 9.40 N 4.12; 4.35

3-[(1-Desoxy-D-sorbityl-(1))-imino]- $\Delta^{1,4}$ -androstadienol-(17 β): 10 g 1-Dehydro-testosteron wurden in 100 ccm absol. Äthanol gelöst, mit einer Lösung von 7.2 g D-Glucamin in 600 ccm Methanol sowie mit 50 ccm Toluol versetzt. Man destillierte ab, zuletzt i. Vak., verrieb den Rückstand mit Wasser, extrahierte mit n-Butanol, wusch die Butanollösung 3 mal mit Wasser und zog sie i. Vak. ab. Der Rückstand wurde aus Aceton kristallisiert: 8.15 g (52% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 167–168°; Umkristallisation aus Aceton/Methanol ergab farblose Kristalle vom Schmp. 161–162°; $[\alpha]_D^{25}$: +25° (in Methanol); λ_{\max} = 257–258 m μ , ϵ = 17200; UV-Differenzmessung gegen 3-[(1-Desoxy-D-sorbityl-(1))-imino]- Δ^4 -androst-enol-(17 β): λ_{\max} = 263 m μ , $\Delta\epsilon$ = 13300; Ausbuchtung bei 297 m μ ; IR-Banden bei 1660 und 1610/1580/cm (Doppelbande).

C₂₅H₃₉NO₆ (449.6) Ber. C 66.79 H 8.74 N 3.12 Gef. C 66.35 H 8.84 N 3.44

3-[(β -Hydroxy-propyl)-imino]- $\Delta^{1,4}$ -androstadienol-(17 β)-17-propionat: 2 g 1-Dehydro-testosteron-propionat wurden in 50 ccm absol. Äthanol gelöst und mit 600 mg 1-Amino-prop-anol-(2) sowie 50 ccm Benzol versetzt. Man destillierte langsam ab, zum Schluß i. Vak. Der Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit Äther: 1.4 g farblose Kristalle (60% d. Th.) vom Schmp. 149°. Umkristallisation aus Essigester ergab farblose Blättchen vom Schmp. 150–151°; $[\alpha]_D^{25}$: +82°; λ_{\max} = 257 m μ , ϵ = 19300; UV-Differenzmessung gegen 3-[(β -Hydroxy-propyl)-imino]- Δ^4 -androst-enol-(17)-17-propionat: λ_{\max} = 263 m μ , $\Delta\epsilon$ = 14400, Ausbuchtung bei 295 m μ ; IR-Banden bei 1730, 1660/cm, 1620/1580/cm (Doppelbande).

C₂₅H₃₇NO₃ (399.6) Ber. C 75.16 H 9.33 N 3.50 Gef. C 74.58 H 9.35 N 3.71

3-[(β -γ-Dihydroxy-propyl)-imino]- $\Delta^{1,4}$ -androstadienol-(17 β)-17-propionat: 10 g 1-Dehydro-testosteron-propionat wurden in einem Gemisch von 100 ccm absol. Äthanol und 10 ccm Chloroform gelöst und mit 2.93 g 1-Amino-propandiol-(2,3) sowie 50 ccm Benzol versetzt. Man engte langsam ein und zog i. Vak. ab. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, die Lösung 3 mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgezogen. Umkristallisation aus Äther/Normalbenzin ergab 5.7 g farblose Kristalle (47% d. Th.) vom Schmp. 131°; nach weiterer Umkristallisation aus Essigester wurden Kristalle von Schmp. 140° (132°Sint.) erhalten; $[\alpha]_D^{25}$: +72°; λ_{\max} = 257 m μ , ϵ = 17700; in Methanol λ_{\max} = 270 m μ , ϵ = 17550; IR-Banden bei 1730/cm, 1660/cm und 1610/1585/cm (Doppelbande).

C₂₅H₃₇NO₄ (415.6) Ber. C 72.25 H 8.98 N 3.37 Gef. C 72.38 H 8.98 N 3.40

3.17-Bis-[(β -hydroxy-äthyl)-imino]- $\Delta^{1,4}$ -androstadien: Die Lösung von 5 g $\Delta^{1,4}$ -Androsta-dienion-(3.17) in 50 ccm absol. Äthanol wurde mit 2.36 g β -Hydroxy-äthylamin sowie mit 50 ccm Benzol versetzt. Man destillierte langsam zur Trockne, zum Schluß i. Vak. Der farblose Rückstand ergab, aus Aceton umkristallisiert, 5.1 g farblose Kristalle (78% d. Th.) vom Schmp. 157°. Nach weiterer Umkristallisation aus Aceton: Schmp. 159°; $[\alpha]_D^{25}$: +75°; λ_{\max} =

255 $m\mu$, $\epsilon = 19400$; IR-Banden bei 1675/1655/cm (Doppelbande) und 1605/1585/cm (Doppelbande).

$C_{23}H_{34}N_2O_2$ (370.5) Ber. C 74.55 H 9.25 N 7.56 Gef. C 74.68 H 9.36 N 7.23

3.17-Bis-[(β -hydroxy-äthyl)-imino]-9 α -fluor- $\Delta^{1,4}$ -androstadienol-(11 β): 2 g 9 α -Fluor- $\Delta^{1,4}$ -androstadienol-(3.17)-ol-(11 β) wurden in einem Gemisch von 50 ccm absol. Äthanol, 50 ccm Chloroform, 50 ccm Benzol und 840 mg β -Hydroxy-äthylamin gelöst. Man destillierte langsam ab und zog zum Schluß i. Vak. ab. Der gelbliche Rückstand gab aus Essigester 1.5 g farblose Kristalle (59% d. Th.) vom Schmp. 179°. Nochmalige Umkristallisation aus Aceton/Essigester ergab Kristalle vom Schmp. 181°; $[\alpha]_D^{25}$: +148° (in Äthanol); $\lambda_{max} = 251-252 m\mu$, $\epsilon = 19300$; UV-Differenzmessung gegen 3.17-Bis-[(β -hydroxy-äthyl)-imino]-9 α -fluor- Δ^4 -androstenol-(11 β): $\lambda_{max} = 260 m\mu$, $\Delta\epsilon = 13100$; Ausbuchtung bei 295.5 $m\mu$; IR-Banden bei 1670/cm und 1620/1580/cm (Doppelbande).

$C_{23}H_{33}FN_2O_3$ Ber. C 68.29 H 8.22 F 4.70 N 6.93 Gef. C 67.98 H 8.53 F 4.59 N 6.40

3.17-Bis-[(β -hydroxy-äthyl)-imino]- $\Delta^{1,4}$ -androstadienon-(11) (VII): 2 g 1-Dehydro-adrosteron, gelöst in je 50 ccm Chloroform, absol. Äthanol und Benzol, wurden mit 1 g β -Hydroxy-äthylamin versetzt. Man engte langsam ein, zuletzt i. Vak. Der Rückstand gab aus Aceton 1.7 g gelbliche Kristalle (66% d. Th.) vom Schmp. 149–151°; weitere mehrmalige Umkristallisation aus Aceton gab Kristalle vom Schmp. 148°, $[\alpha]_D^{25}$: +176° (in Äthanol); $\lambda_{max} = 254-255 m\mu$, $\epsilon = 18200$; IR-Banden bei 1710/cm, 1670/cm und 1615/1580/cm (Doppelbande).

$C_{23}H_{32}N_2O_3$ (384.5) Ber. C 71.84 H 8.39 N 7.29 Gef. C 71.45 H 8.40 N 7.16

3-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]-17 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -androstadienol-(17 β): Die Lösung von 5 g 7 α -Acetylmercapto-17 α -methyl-testosteron in 100 ccm absol. Äthanol und 30 ccm Benzol wurde mit 1.8 g β -Hydroxy-äthylamin versetzt, langsam eingeeengt, wobei sie dunkelrot wurde und nach Schwefelwasserstoff roch. Beim Abkühlen kristallisierten 2.5 g (beim Filtrieren mit Essigester gewaschen) vom Schmp. 185–189° (55% d. Th.), aus Aceton umkristallisiert 2.0 g (44% d. Th.) vom Schmp. 197–200°; $[\alpha]_D^{25}$: +5°; $\lambda_{max} = 280 m\mu$, $\epsilon = 28800$; IR-Bande bei 1600/cm.

$C_{22}H_{33}NO_2$ (343.5) Ber. C 76.92 H 9.68 N 4.08 Gef. C 76.37 H 9.81 N 4.24

3.20-Bis-[(β -hydroxy-äthyl)-imino]- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-triol-(11 β ,17 α ,21): 5 g Prednisolon wurden unter Rühren mit 50 ccm β -Hydroxy-äthylamin 1 Stde. auf 80° erwärmt. Dann ließ man abkühlen, verdünnte mit Chloroform, wusch mehrmals mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat, filtrierte und zog i. Vak. ab. Der Rückstand gab aus Aceton 1.3 g farblose Kristalle (21% d. Th.) vom Schmp. 164°; $[\alpha]_D^{25}$: +118° (in Dioxan); $\lambda_{max} = 256 m\mu$, $\epsilon = 20900$; IR-Banden bei 1660/cm und 1610/1580/cm (Doppelbande).

$C_{25}H_{38}N_2O_5$ (446.6) Ber. N 6.27 Gef. N 6.13

Zwei andere Ansätze ergaben Produkte vom Schmp. 124° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: +102° (in Dioxan). $\lambda_{max} = 256-257 m\mu$, $\epsilon = 19700$; IR-Banden bei 1660/cm und 1610/1580/cm (Doppelbande); keine NH-Bande im nahen IR.

$C_{25}H_{38}N_2O_5$ (446.6) Ber. C 67.24 H 8.58 N 6.27 Gef. 67.27 H 8.71 N 6.68

20-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]- Δ^5 -pregnenol-(3 β): Die Lösung von 5 g Δ^5 -Pregnenol-(3 β)-on-(20) in je 50 ccm Chloroform und absol. Äthanol wurde mit 1.06 g β -Hydroxy-äthylamin sowie mit 50 ccm Benzol versetzt. Man destillierte auf dem Dampfbad ab, zog i. Vak. ab und kristallisierte den krist. Rückstand aus Essigester um: 3.2 g farblose Kristalle (56% d. Th.) vom Schmp. 143°, die noch etwas Ausgangsmaterial enthielten. Mehrmalige Umkristalli-

sation aus Essigester gab farblose Kristalle vom Schmp. 139°; $[\alpha]_D^{25}$: -15° ; IR-Bande bei 1650/cm.

$C_{23}H_{37}NO_2$ (359.6) Ber. C 76.83 H 10.37 N 3.90 Gef. C 76.78 H 10.36 N 4.10

3-[(β -Hydroxy-äthyl)-imino]-androstanol-(17 β)-on-(4)-17-propionat (VIII): 3 g 4-Hydroxy-testosteron-17-propionat wurden in je 50 ccm absol. Äthanol, Chloroform und Benzol mit 1.2 g β -Hydroxy-äthylamin versetzt. Man engte ein, zog i. Vak. ab und kristallisierte den Rückstand aus Essigester: 2.26 g Nadeln (67% d. Th.) vom Schmp. 166°; weitere Umkristallisation ergab gelbliche Kristalle vom Schmp. 170°; $[\alpha]_D^{25}$: $+72^\circ$; $\lambda_{\max} = 308-309 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 2860$, IR-Banden bei 1730/cm und 1670/1630/cm (Doppelbande).

$C_{24}H_{37}NO_4$ (403.6) Ber. C 71.43 H 9.24 N 3.47 Gef. C 71.68 H 9.35 N 3.66

Die Mutterlauge ergab weitere 200 mg vom Schmp. 165° (insges. 48% d. Th.).

Anm. b. d. Korr.: Inzwischen konnte 17 α -Methyl-androstenol-(17 β)-on-(3) mit β -Hydroxy-äthylamin ebenfalls in das entsprechende Spiro-oxazolidin (Schmp. 141°, $[\alpha]_D^{25}$: -2° (Chlf.)) übergeführt werden. Demnach scheinen sich allgemein aus unkonjugierten 6-Ring-Steroidketonen mit β -Hydroxy-äthylamin die Oxazolidine zu bilden.