

Kurt Ponsold, Bruno Schönecker und Irminfried Pfaff

Stickstoffhaltige Steroide, XVII<sup>1)</sup>

## 17 $\alpha$ -Azido- und 17 $\alpha$ -Amino-pregnane

Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Jena, Abt. Steroidsynthese, und dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 10. April 1967)

Ringöffnung des 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Epoxy-20-oxo-pregnen 3 mit Natriumazid und Schwefelsäure in Dimethylsulfoxid führt zu 16 $\alpha$ - und 16 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -azido-20-oxo-pregnenen (5a, 4a). Durch Reduktion der 16 $\alpha$ -Verbindung 5a und deren 16 $\alpha$ -Acetyl- bzw. -Mesityl-Derivat mit Hydrazinhydrat und Raney-Nickel werden 17 $\alpha$ -Amine erhalten. Analoge Reduktion des 16 $\beta$ -Mesityl-Derivats 4c führt zum Aziridin 7.

Zwei kürzlich erschienene Mitteilungen über die Spaltung von 3 $\alpha$ -Acetoxy-16 $\beta$ .17 $\beta$ -epoxy-5 $\beta$ .17 $\alpha$ -pregnandion-(11.20) mit Alkaliazid und Eisessig in Äthanol<sup>2)</sup> bzw. von 3 $\beta$ -Hydroxy-16 $\beta$ .17 $\beta$ -epoxy-5 $\alpha$ .17 $\alpha$ -pregnandion-(11.20) mit Natriumazid und Schwefelsäure in Dimethylsulfoxid<sup>3)</sup> veranlassen uns, eigene Ergebnisse bekanntzugeben. In Fortführung früherer Arbeiten über die Spaltung von Steroidepoxiden mit Natriumazid und Schwefelsäure in Dimethylsulfoxid<sup>4)</sup> wurde die Spaltung von Epoxiden untersucht, die das biologisch wichtige 3-Keto- $\Delta^4$ -System oder eine Gruppierung, aus der dieses System leicht zugänglich ist, enthalten. Gleichzeitig interessierten neben der von uns früher beschriebenen Darstellung von 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Aziridinen der Pregnanreihe<sup>5)</sup> weitere Wege zur Einführung stickstoffhaltiger Substituenten in die 17 $\alpha$ -Stellung des Pregnangerüsts. Aus diesen Gründen wurde zunächst die Spaltung des 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\beta$ .17 $\beta$ -epoxy- $\Delta^5$ .17 $\alpha$ -pregnenons-(20) (3) untersucht<sup>6)</sup>. Unter Annahme der *trans*-diaxialen Öffnung des 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Epoxyds mit Natriumazid ist die gewünschte 17 $\alpha$ -Stellung des stickstoffhaltigen Substituenten zu erwarten. Aus dem vorliegenden 3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -System ist das 3-Keto- $\Delta^4$ -System nach bekannten Wegen gut zugänglich.

Das benötigte Epoxid 3 wurde aus 3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ .16-pregnadienon-(20) dargestellt. Zunächst erfolgte nach *Inhoffen* und Mitarbb.<sup>7)</sup> partielle Bromierung zum Schutz der

1) XVI. Mittel.: K. Ponsold und G. Pohle, J. prakt. Chem., im Druck.

2) F. Winternitz und C. R. Engel, Steroids 6, 805 (1965).

3) G. Nathansohn, G. Winters und A. Vigevani, Gazz. chim. ital. 95, 1338 (1965).

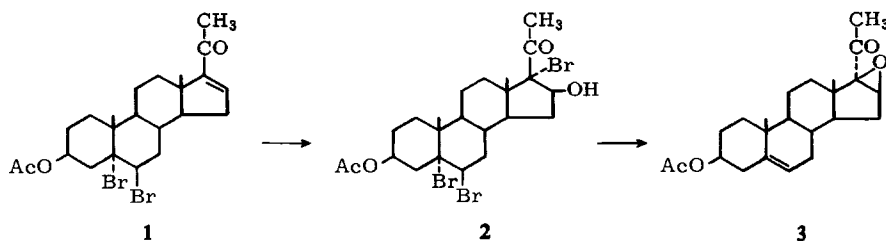
4) K. Ponsold, Chem. Ber. 95, 1727 (1962); 96, 1855 (1963).

5) G. Drefahl, K. Ponsold und B. Schönecker, Chem. Ber. 98, 186 (1965).

6) s. a. I. Pfaff, Diplomarb., Univ. Jena 1965. Ann. b. d. Korr. (29. 6. 67): Einige der in der vorliegenden Veröffentlichung beschriebenen Verbindungen wurden kürzlich in einem Patent bekanntgemacht [Lepetit, Niederländ. P. 6605375; C. A. 66, 65748 (1967)].

7) H. H. Inhoffen, F. Blomeyer und K. Brückner, Chem. Ber. 87, 593 (1954).

5.6-Doppelbindung. Aus dem Dibromid **1** sollte nach Löken und Mitarbb.<sup>8)</sup> mit *N*-Brom-acetamid in Aceton/Wasser das Bromhydrin **2** erhalten werden. Die Nacharbeitung dieser Vorschrift brachte nur schlechte Ausbeuten. Die dünnschicht-chromatographische Untersuchung zeigte unvollständige Umsetzung, Bildung von Tetrabromid und anderer Nebenprodukte. Es wurde deshalb die Wasserkonzentration erhöht, Perchlorsäure als Katalysator zugesetzt und in tert.-Butylalkohol statt in Aceton gearbeitet. Hierdurch wurde die Bildung von Nebenprodukten zurückgedrängt, und es konnten sehr gute Ausbeuten an Bromhydrin **2** erreicht werden. Die Weiterverarbeitung zum Epoxid **3** erfolgte nach Löken und Mitarbb.<sup>8)</sup>



Die von uns beschriebene Methode zur Spaltung von Steroidepoxiden mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid unter Zusatz von Schwefelsäure<sup>4)</sup> führte bei Übertragung auf das Epoxid **3** zum Erfolg. Die Säurekonzentration muß genau eingehalten werden, da bei zu niedriger Konzentration Verharzung eintritt, während bei zu hoher Konzentration längere Reaktionszeiten notwendig sind. Hierbei tritt ebenfalls beträchtliche Zersetzung auf. Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit den Angaben von Nathanson, Winters und Vigevani<sup>3)</sup>. Durch Chromatographie an Kieselgel wurden neben unverändertem Epoxid **3** zwei Verbindungen (**4a** und **5a**) erhalten. Die Elementaranalysen stimmten mit der erwarteten Azidohydrin-Struktur überein. **4a** und **5a** ergaben mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemperatur unterschiedliche Diacetate (**4b** und **5b**). Aus der leichten Acetylierbarkeit folgt, daß sich die neu eingeführte Hydroxygruppe nicht in 17-Stellung befindet. 17-Hydroxy-pregnane lassen sich nur unter energischeren Bedingungen acetylieren.

Die Kernresonanzspektren der Azidohydrine<sup>\*)</sup> zeigten das Vorhandensein der Methylketonseitenkette, so daß unter Berücksichtigung des Verhaltens bei der Acetylierung für beide Produkte **4a** und **5a** eine 17-Azido-16-hydroxy-Struktur angenommen werden konnte. Aus den Signalen der angularen Methylgruppen auf die Konfiguration der 16- und 17-Substituenten zu schließen, schien uns wegen des unbekanntem Einflusses der Azidfunktion und wegen der Substituentenhäufung zu unsicher. Dasselbe gilt für die Betrachtung der Drehwerte.

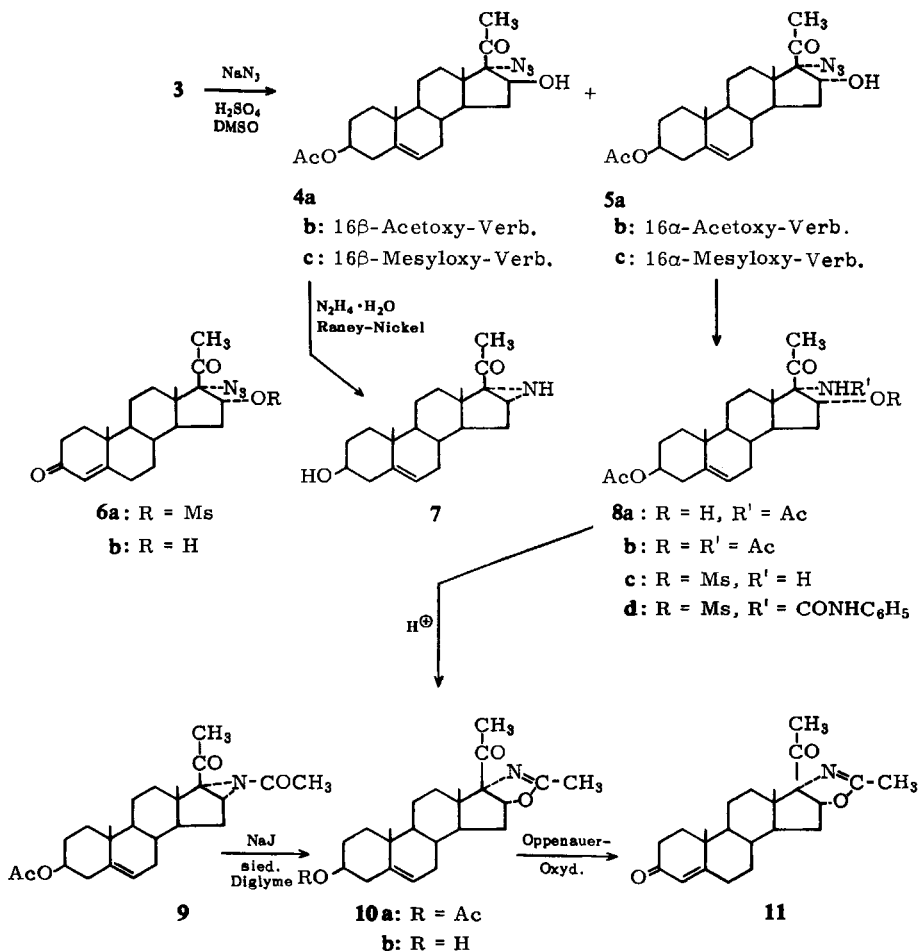
Das IR-Spektrum des Hauptproduktes **5a** zeigte bei 3625/cm die Bande einer freien Hydroxylgruppe, während aus dem des Nebenproduktes **4a** auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung geschlossen werden konnte. Diese intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der 16-Hydroxygruppe und der 20-Ketogruppe ist nur möglich, wenn beide Gruppen auf der gleichen Seite des Steroidgerüsts stehen.

\*) Über Kernresonanzuntersuchungen an Azidosteroiden wird gesondert berichtet werden.

8) B. Löken, S. Kaufmann, G. Rosenkranz und F. Sondheimer, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1738 (1956).

Im Chromatogramm\*) erwies sich das Hauptprodukt polarer als das Nebenprodukt.

Die endgültige Festlegung der Konfigurationen ergaben chemische Untersuchungen. Die Azidohydrine ließen sich mit Mesylchlorid und Pyridin in die Mesylate **4c** und **5c** überführen. Nach unseren früheren Untersuchungen lassen sich aus vicinalen diaxialen Azidoalkoholmesylaten durch Reduktion mit Hydrazinhydrat und Raney-Nickel Aziridine darstellen<sup>9)</sup>. Die Übertragung dieser Reaktion auf das Mesylat des Nebenprodukts (**4c**) ergab ein Aziridin, das nach alkalischer Verseifung in 3-Stellung in allen Eigenschaften mit dem von uns früher beschriebenen  $3\beta$ -Hydroxy- $16\alpha,17\alpha$ -imino- $\Delta^5$ -pregnenon-(20)<sup>5)</sup> (**7**) identisch war und bei der Desaminierung  $3\beta$ -Hydroxy-



\*) Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I im System Benzol/96proz. Äthanol (12:1) durchgeführt. Die Sichtbarmachung erfolgte mit Vanillin und konz. Schwefelsäure.

<sup>9)</sup> K. Ponsold, Chem. Ber. **97**, 3524 (1964).

$\Delta^5$ -16-pregnenon-(20) lieferte<sup>10)</sup>. Aus dieser Reaktion ergibt sich für das Nebenprodukt **4a** die Struktur des 17 $\alpha$ -Azido-16 $\beta$ -hydroxy-3 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20), da die Reduktion der Azido-mesyloxy-Verbindung unter Konfigurationserhalt des stickstoffhaltigen Substituenten verläuft. Diese Verbindung stellt das unter *trans*-diaxialer Epoxidringöffnung zu erwartende Produkt dar.

Das Mesylat des Hauptprodukts (**5c**) lieferte unter obigen Reduktionsbedingungen kein Aziridin; die Reduktion blieb auf der Stufe des Mesyloxy-amins **8c** stehen. Auch unter stärker alkalischen Bedingungen konnte kein Ringschluß erreicht werden, so daß man *cis*-Stellung der beiden Substituenten annehmen kann. Dies wurde bewiesen durch die Reduktion des entsprechenden Diacetats **5b** mit Hydrazinhydrat und Raney-Nickel. Das in sehr guten Ausbeuten erhaltene Produkt **8a** zeigte im IR-Spektrum Banden für eine Acetamino- und für eine Hydroxylgruppe. Es mußte während der Reduktion Acylwanderung vom Sauerstoff zum Stickstoff stattgefunden haben. Diese Acylwanderung ist nur möglich, wenn sich beide Substituenten auf einer Seite des Ringes befinden, also *cis*-Stellung aufweisen. Die 16-Acetoxy-Verbindung **8b** wurde in glatter Reaktion durch Acetylierung von **8a** mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur erhalten.

Beim Behandeln von **8a** mit Eisessig wurde eine unpolare Substanz isoliert, die im IR-Spektrum (Nujol) keine Hydroxylbande und keine Acetaminobanden mehr aufwies. Bei 1670/cm trat eine neue Bande auf, die einer C=N-Valenzschwingung zuzuschreiben ist. Die Elementaranalyse ergab den Verlust eines Moleküls Wasser. Diese Eigenschaften sprechen für die Struktur eines Oxazolins. Dieses Oxazolin **10a** erhielten wir auch anknüpfend an folgende Ergebnisse: Nach Heine<sup>11)</sup> isomerisieren einfache *N*-Aroyl-aziridine unter Einwirkung nucleophiler Reagenzien in aprotischen Lösungsmitteln zu Oxazolinen. Heine und Mitarbb.<sup>12)</sup> zeigten weiter, daß aus *cis*-2.3-Dimethyl-1-[*p*-nitro-benzoyl]-aziridin bei der Umsetzung mit Natriumjodid in Aceton das entsprechende *cis*-Oxazolin, aus *trans*-2.3-Dimethyl-1-[*p*-nitro-benzoyl]-aziridin das entsprechende *trans*-Oxazolin entsteht. Als Zwischenprodukte treten *threo*- bzw. *erythro*-1.2-Dimethyl-2-jod-*N*-[*p*-nitro-benzoyl]-äthylamin auf, entstanden durch Ringöffnung des Aziridins unter Inversion der Konfiguration am Kohlenstoffatom 2. Da beim nachfolgenden Ringschluß zum Oxazolin erneut Inversion an diesem Kohlenstoffatom erfolgt, haben Ausgangsaziridin und gebildetes Oxazolin die gleiche Konfiguration. In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen erhielten Fanta und Walsh aus *N*-[*p*-Nitro-benzoyl]-cyclohexenimin durch Isomerisierung das entsprechende *cis*-Oxazolin<sup>13)</sup>.

Es gelang uns, durch Isomerisierung von 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -acetylimino- $\Delta^5$ -pregnenon-(20)<sup>5)</sup> (**9**) mit Natriumjodid in siedendem Diglyme ein Oxazolin darzustellen, das sich durch Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum mit **10a** als identisch erwies\*). Da sich in **10a** der Stickstoff am Kohlenstoffatom 17 befindet und durch die zweite Synthese die 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Konfiguration des Oxazolins aus der

\*) Über die Isomerisierung weiterer Steroidaziridin-Derivate wird später berichtet werden.

<sup>10)</sup> G. Drefahl, K. Ponsold und B. Schönecker, Chem. Ber. **97**, 2014 (1964).

<sup>11)</sup> H. W. Heine, Angew. Chem. **74**, 772 (1962).

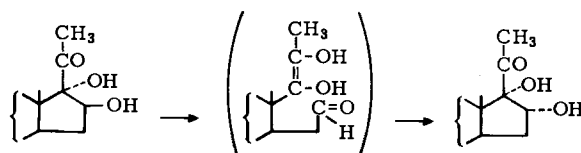
<sup>12)</sup> H. W. Heine, D. C. King und L. A. Portland, J. org. Chemistry **31**, 2662 (1966).

<sup>13)</sup> P. E. Fanta und E. N. Walsh, J. org. Chemistry **30**, 3574 (1965).

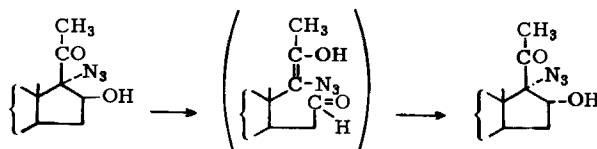
Konfiguration des eingesetzten Aziridins folgt, ist das Oxazolin als 3 $\beta$ -Acetoxy-2'-methyl-(16 $\alpha$ .17 $\alpha$ )-oxazolino-[5'.4':16.17]- $\Delta^5$ -pregnenon-(20) anzusehen. Da ferner beim Ringschluß des *cis*-Acetaminoalkohols **8a** zum Oxazolin **10a** keine Konfigurationsänderung an den Kohlenstoffatomen 16 und 17 eintritt, folgt für **8a** ebenfalls die 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Konfiguration. Diese Konfiguration besitzt damit auch das Hauptprodukt **5a** der Epoxidöffnung, 17 $\alpha$ -Azido-16 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20).

Die Tatsache, daß das *cis*-Azidohydrin bei der Epoxidspaltung auftritt, ist zunächst überraschend. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch *Nathansohn* und *Mitarbb.*<sup>3)</sup> und *Winternitz* und *Engel*<sup>2)</sup>. Aus der Literatur ist bekannt, daß 16 $\beta$ .17 $\alpha$ -Dihydroxy-20-ketone unter alkalischen Bedingungen leicht zu 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Dihydroxy-20-ketonen isomerisiert werden.

Die Isomerisierung erfolgt über eine Retroaldolkondensation<sup>14)</sup>:



Nach diesem Mechanismus könnte sehr wohl aus dem ursprünglich gebildeten 16 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -azido-20-keton das als Hauptprodukt isolierte 16 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -azido-20-keton entstehen:



Dafür spricht auch die im schwach alkalischen Medium erfolgende Umlagerung von 17 $\alpha$ -Azido-16 $\beta$ -hydroxy-3 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20) (**4a**) zu 17 $\alpha$ -Azido-16 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20) (**5a**)<sup>15)</sup>.

Im folgenden seien weitere chemische Umsetzungen der dargestellten Verbindungen beschrieben. Ziel war die Einführung des 3-Keto- $\Delta^4$ -Systems. Hierzu wurde das Azidomesylat **5c** unter milden alkalischen Bedingungen in 3-Stellung verseift und das Rohprodukt nach *Oppenauer* zu 17 $\alpha$ -Azido-16 $\alpha$ -methansulfonyloxy- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (**6a**) oxydiert. Die entsprechende Verbindung **6b** mit freier 16 $\alpha$ -Hydroxygruppe wurde durch Spaltung des 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Epoxy-isoprogesterons unter den oben angegebenen Bedingungen erhalten. Damit war gleichzeitig gezeigt, daß die Spaltung von Steroidepoxiden mit Natriumazid und Schwefelsäure in Dimethylsulfoxid auch bei Anwesenheit des 3-Keto- $\Delta^4$ -Systems möglich ist.

Das entstandene Gemisch der an C-16 epimeren Azidoalkohole wurde mit Kaliumhydrogencarbonatlösung behandelt. Dabei wurde das als Nebenprodukt auftretende unpolare 16 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -azid in das polare 16 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -azid umgelagert.

<sup>14)</sup> S. *Bernstein*, M. *Heller* und S. M. *Stolar*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1256 (1959); N. L. *Wendler*, D. *Taub* und H. *Kuo*, ebenda **82**, 5701 (1960); M. *Heller*, S. M. *Stolar* und S. *Bernstein*, J. org. Chemistry **26**, 5036, 5044 (1961).

<sup>15)</sup> R. *Kracheel*, Diplomarb., Univ. Jena 1966.

Chromatographie an Silicagel lieferte neben Ausgangsmaterial reines  $17\alpha$ -Azido- $16\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (**6b**).  $16\beta$ . $17\beta$ -Epoxy-isoprogesteron wurde durch *Oppenauer-Oxydation* des  $3\beta$ -Hydroxy- $16\beta$ . $17\beta$ -epoxy- $\Delta^5$ . $17\alpha$ -pregnenons-(20)<sup>8)</sup> erhalten.

Das Oxazolin **10a** wurde gleichfalls in glatter Reaktion alkalisch zum  $3\beta$ -Hydroxy-Derivat **10b** verseift. Daraus wurde durch *Oppenauer-Oxydation* 2'-Methyl-( $16\alpha$ . $17\alpha$ )-oxazolino-[5'.4':16.17]- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (**11**) dargestellt.

Um das Reaktionsverhalten des  $17\alpha$ -Amino-20-keto-Systems mit dem des  $16\alpha$ . $17\alpha$ -Imino-20-keto-Systems zu vergleichen, wurde das  $17\alpha$ -Amino- $16\alpha$ -mesylat **8c** bei Raumtemperatur in Äthanol mit Phenylisocyanat umgesetzt. Das erhaltene Produkt erwies sich als das normale Harnstoffderivat **8d**. Das IR-Spektrum zeigt, daß keine Hydroxylgruppe im Produkt vorhanden ist. Daraus folgt, daß unter den Reaktionsbedingungen, bei denen das  $16\alpha$ . $17\alpha$ -Imino-20-keto-System mit Phenylisocyanat ein Imidazolidon unter Beteiligung der 20-Ketogruppe bildet<sup>16)</sup>, im vorliegenden Fall kein Ringschluß unter Einbeziehung der 20-Ketogruppe erfolgt.

Herrn Professor Dr. G. Drefahl danken wir sehr für die Förderung dieser Arbeit.

## Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem UR 10 des VEB Carl Zeiss, Jena, aufgenommen. Die Drehwerte wurden in Chloroformlösung bei Raumtemperatur gemessen.

*5\alpha*. $6\beta$ . $17\alpha$ -Tribrom- $16\beta$ -hydroxy- $3\beta$ -acetoxy-pregnanon-(20) (**2**): Zu 25 g *5\alpha*. $6\beta$ -Dibrom- $3\beta$ -acetoxy- $\Delta^{16}$ -pregnenon-(20) (**1**)<sup>7)</sup> in einer Mischung von 700 ccm tert.-Butylalkohol, 200 ccm Wasser und 20 Tropfen konz. Perchlorsäure werden unter Eiskühlung 25 g *N*-Brom-acetamid (96% aktives Brom) zugesetzt. Nach achttägigem Stehenlassen im Eisschrank wird die überschüss. unterbromige Säure mit 10proz. Natriumsulfatlösung reduziert und die Mischung in 2.5 l Wasser gegossen. Nach einiger Zeit saugt man den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet über Calciumchlorid. Ausb. 30 g Rohprodukt. Die Substanz wurde als Rohprodukt weiterverarbeitet. Aus Methanol Schmp. 153—154° (Lit.<sup>8)</sup>: 156—157.5°).

*17\alpha*-Azido- $16\beta$ -hydroxy- $3\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20) (**4a**) und *17\alpha*-Azido- $16\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20) (**5a**): 2.0 g  $3\beta$ -Acetoxy- $16\beta$ . $17\beta$ -epoxy- $\Delta^5$ . $17\alpha$ -pregnenon-(20) (**3**), 100 ccm Dimethylsulfoxid, 12 g fein gepulvertes Natriumazid und 0.2 ccm Schwefelsäure ( $d = 1.835$ ) werden 4 bis 5 Stdn. bei 90° gerührt. Man gießt in Eiswasser, äthert aus und wäscht die Ätherlösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt von fünf Ansätzen wird in 200 ccm Benzol gelöst und an 250 g Silicagel chromatographiert:

- |             |                            |                               |
|-------------|----------------------------|-------------------------------|
| 1. Fraktion | 2000 ccm Benzol            | 2.1 g <b>3</b>                |
| 2. Fraktion | 800 ccm Benzol + 2% Äther  | 2.2 g <b>3</b> und <b>4a</b>  |
| 3. Fraktion | 600 ccm Benzol + 2% Äther  | 0.6 g <b>4a</b>               |
| 4. Fraktion | 600 ccm Benzol + 2% Äther  | 0.9 g <b>4a</b> und <b>5a</b> |
| 5. Fraktion | 2000 ccm Benzol + 4% Äther | 3.2 g <b>5a</b>               |

Die Gemische werden bei der Chromatographie nachfolgender Ansätze wieder mit eingesetzt.

<sup>16)</sup> K. Ponsold, B. Schönecker und P. Große, Chem. Ber. **99**, 3485 (1966).

**4a:** Aus verd. Methanol Schmp. 135–137°. IR (CCl<sub>4</sub>): 1700 (stark, C=O), 1740 (stark, O–C=O), 2090 bis 2100 (stark, N<sub>3</sub>), 3460 bis 3540 (mittelstark, gebundenes O–H), 3630/cm (schwach, freies O–H); [α]<sub>D</sub>: –44° (c = 1).

C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (415.5) Ber. C 66.48 H 8.01 N 10.11 Gef. C 66.59 H 7.90 N 10.25

**5a:** Aus Methanol Schmp. 154–156°. IR (CCl<sub>4</sub>): 1715 (stark, C=O), 1740 (stark, O–C=O), 2100 bis 2120 (stark, N<sub>3</sub>), 3625/cm (mittelstark, O–H); [α]<sub>D</sub>: –115° (c = 1).

C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (415.5) Ber. C 66.48 H 8.01 N 10.11 Gef. C 66.69 H 8.28 N 10.30

**17α-Azido-3β.16α-diacetoxy-Δ<sup>5</sup>-pregnenon-(20) (5b):** 300 mg **5a** werden in 3.0 ccm absol. Pyridin und 1.5 ccm Acetanhydrid über Nacht stehengelassen. Dann wird mit Eiswasser zersetzt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausb. 290 mg. Aus Aceton/Hexan Schmp. 169–171°. [α]<sub>D</sub>: –146° (c = 1).

IR (CCl<sub>4</sub>): 1720 (stark, C=O), 1750 und 1770 (O–C=O), 2110/cm (stark, N<sub>3</sub>).

C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (457.5) Ber. C 65.65 H 7.73 N 9.29 Gef. C 65.84 H 8.01 N 9.34

**17α-Azido-3β.16β-diacetoxy-Δ<sup>5</sup>-pregnenon-(20) (4b):** 100 mg **4a** werden mit 1.0 ccm absol. Pyridin und 1.0 ccm Acetanhydrid wie vorstehend acetyliert. Ausb. 90 mg. Aus Methanol Schmp. 130–132°. [α]<sub>D</sub>: +32° (c = 1).

IR (CCl<sub>4</sub>): 1720 bis 1750 (stark, C=O und O–C=O), 2090 bis 2100/cm (stark, N<sub>3</sub>).

C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (457.5) Ber. C 65.65 H 7.73 N 9.29 Gef. C 65.50 H 7.53 N 9.43

**17α-Azido-16α-methansulfonyloxy-3β-acetoxy-Δ<sup>5</sup>-pregnenon-(20) (5c):** 1.0 g **5a** werden in 20 ccm absol. Pyridin gelöst. Nach Zusatz von 1.0 ccm Methansulfochlorid unter Eiskühlung bewahrt man 72 Std. im Eisschrank auf, gießt dann auf Eiswasser, saugt ab und wäscht gut mit Wasser. Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> liefert 1 g **5c**. Aus Methanol Schmp. 192–194° (Zers.). [α]<sub>D</sub>: –135° (c = 1).

IR (CCl<sub>4</sub>): 1190 (stark, O–Ms), 1720 (stark, C=O), 1750 (stark, O–C=O), 2110/cm (stark, N<sub>3</sub>).

C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (493.6) Ber. C 58.39 H 7.15 N 8.51 Gef. C 58.61 H 7.23 N 8.51

**17α-Azido-16β-methansulfonyloxy-3β-acetoxy-Δ<sup>5</sup>-pregnenon-(20) (4c):** 700 mg **4a** werden wie vorstehend mesyliert. Ausb. 700 mg. Aus Methanol Schmp. 146–147°. [α]<sub>D</sub>: +20° (c = 1).

IR (CCl<sub>4</sub>): 1180 (stark, O–Ms), 1715 bis 1740 (stark, C=O und O–C=O), 2090 bis 2100/cm (stark, N<sub>3</sub>).

C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (493.6) Ber. C 58.39 H 7.15 N 8.51 Gef. C 58.31 H 7.06 N 8.65

**3β-Hydroxy-16α.17α-imino-Δ<sup>5</sup>-pregnenon-(20) (7):** 300 mg **4c** werden in 50 ccm absol. Äthanol suspendiert und mit 0.8 ccm 72proz. Hydrazinhydrat und einigen Spatelspitzen Raney-Nickel<sup>17)</sup> versetzt. Nach 5 bis 10 Min. Erhitzen unter Rückfluß wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Produkt durch Zusatz von Wasser ausgefällt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausb. 160 mg **3β-Acetat von 7**.

Durch 15 Min. Erhitzen mit 10 ccm 3proz. methanol. Kalilauge wird in 3-Stellung verseift, das Produkt mit Wasser ausgefällt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch Erhitzen mit Aceton über das Hemiketal<sup>5)</sup>. Erhitzen mit Methanol und Abdunsten des Lösungsmittels ergab **7**, in allen Eigenschaften identisch mit dem früher beschriebenen Produkt<sup>5)</sup>.

<sup>17)</sup> Organikum, S. 592, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1962.

17 $\alpha$ -Amino-16 $\alpha$ -methansulfonyloxy-3 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20) (**8c**): 200 mg **5c**, 20 ccm absol. Äthanol, 2.0 ccm 72proz. Hydrazinhydrat und einige Spatelspitzen Raney-Nickel<sup>17)</sup> werden 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird i. Vak. bei mäßig erhöhter Temperatur bis zur Trockne eingeeengt. Ausb. 175 mg. Aus Methanol Schmp. 171–173°.  $[\alpha]_D$ :  $-139^\circ$  ( $c = 1$ , Pyridin).

IR (CCl<sub>4</sub>): 1190 (stark, O—Ms), 1630 bis 1650 (mittelstark, NH<sub>2</sub>), 1720 (stark, C=O), 1740 (stark, O—C=O), 3355 und 3405/cm (schwach, NH<sub>2</sub>).

C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>S (467.5) Ber. C 61.70 H 7.97 Gef. C 61.52 H 8.06

17 $\alpha$ -[N'-phenyl-ureido]-16 $\alpha$ -methansulfonyloxy-3 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20) (**8d**): 100 mg **8c** werden in 1.0 ccm absol. Äthanol suspendiert. Man versetzt unter Schütteln mit 0.1 ccm Phenylisocyanat. Das Ausgangsmaterial löst sich allmählich, während das Reaktionsprodukt bereits ausfällt. Nach Stehenlassen über Nacht saugt man ab und wäscht mit Äther. Ausb. 50 mg. Aus Acetonitril/Chloroform Schmp. 243–244° unter Gasentwicklung, Erstarren, bei 252–253° Zers. \*).  $[\alpha]_D$ :  $-111^\circ$  ( $c = 0.5$ ).

IR (Nujol): 1191 (stark, O—Ms), 1506 (stark, Phenyl), 1565 (stark, NH—CO), 1615 (mittelstark, Phenyl), 1680 mit Schulter bei 1700 (stark, NH—CO und C=O), 1735 (stark, O—C=O), 3358 und 3408/cm (mittelstark, verbreitert, N—H); CHCl<sub>3</sub>: 3450/cm (mittelstark, N—H).

C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S (586.7) Ber. C 63.46 H 7.21 Gef. C 63.21 H 7.42

17 $\alpha$ -Acetamino-16 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20) (**8a**): 200 mg **5b** werden in 6.0 ccm absol. Äthanol suspendiert. Man fügt 0.6 ccm 72proz. Hydrazinhydrat-Lösung und einige Spatelspitzen Raney-Nickel<sup>17)</sup> hinzu, erhitzt 5 Min. auf dem Wasserbad, filtriert vom Katalysator und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Ausb. 180 mg. Aus Methanol Schmp. 173–174° unter Gasentwicklung (Methanol-Addukt).  $[\alpha]_D$ :  $-77^\circ$  ( $c = 1$ ).

IR (Nujol): 1546 (mittelstark, NH—CO), 1652 und 1670 (Doppelbande, stark, NH—CO), 1719 (stark, C=O), 1739 (stark, O—C=O), 3270 bis 3280 und 3350 bis 3480/cm (mittelstark, breit, N—H und O—H).

C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>·CH<sub>3</sub>OH (463.6) Ber. C 67.36 H 8.92 Gef. C 67.44 H 9.21

17 $\alpha$ -Acetamino-3 $\beta$ -16 $\alpha$ -diacetoxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20) (**8b**): 150 mg **8a** in 1.5 ccm absol. Pyridin werden mit 0.75 ccm Acetanhydrid über Nacht stengelassen. Man zersetzt mit Wasser, saugt ab, wäscht und trocknet. Ausb. 120 mg. Aus Methanol ab ca. 140° Sintern, Erstarren, Schmelzen bei 224–226° (Methanol-Addukt).  $[\alpha]_D$ :  $-56^\circ$  ( $c = 1$ ).

IR (Nujol): 1510 und 1520 (Doppelbande, mittelstark, NH—C=O), 1647–1672 (stark, NH—CO), 1718 (stark, C=O), 1735–1743 (stark, O—C=O), 3384–3398 (stark, N—H) und 3425–3540/cm (mittelstark).

C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>·1.5CH<sub>3</sub>OH (521.7) Ber. C 65.61 H 8.70 Gef. C 65.54 H 8.46

3 $\beta$ -Acetoxy-2'-methyl-(16 $\alpha$ .17 $\alpha$ )-oxazolino-[5'.4':16.17]- $\Delta^5$ -pregnenon-(20) (**10a**)

a) 250 mg **8a** werden mit 2.5 ccm Eisessig 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird durch Zusatz von *n* NaOH ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 200 mg. Aus Aceton Schmp. 169–170.5°.  $[\alpha]_D$ :  $-7^\circ$  ( $c = 1$ ).

IR (Nujol): 1670 (stark, C=N), 1708 (stark, C=O), 1732/cm (stark, O—C=O).

C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> (413.5) Ber. C 72.61 H 8.55 Gef. C 72.56 H 8.78

\*) Schmelz- und Zersetzungspunkt sind von der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängig.



b) 250 mg *3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -acetylimino- $\Delta^5$ -pregnenon-(20)* (9)<sup>5)</sup> und 750 mg *Natriumjodid* werden in 5.0 ccm Diglyme 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 225 mg. Man löst in Aceton, gibt auf eine kleine Aluminiumoxidsäule, eluiert mit Aceton und engt bis zur starken Kristallbildung ein. Aus Aceton Schmp. 169–170.5°.

*3 $\beta$ -Hydroxy-2'-methyl-(16 $\alpha$ .17 $\alpha$ )-oxazolino-[5'.4':16.17]- $\Delta^5$ -pregnenon-(20)* (10b): 100 mg **10a** werden mit 2.0 ccm 3proz. methanol. *Kalilauge* 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man engt i. Vak. ein, versetzt mit Wasser, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 80 mg. Aus wäbr. Aceton Schmp. 198–200°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +10° (c = 1).

IR (Nujol): 1671 (stark, C=N), 1710 (stark, C=O), 3315 und 3520/cm (breit, mittelstark, O–H).

C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub> (371.5) Ber. C 74.36 H 8.95 Gef. C 74.29 H 9.02

*2'-Methyl-(16 $\alpha$ .17 $\alpha$ )-oxazolino-[5'.4':16.17]- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20)* (11): 200 mg **10b** werden in 12 ccm absol. Toluol mit 2.0 ccm trockenem Cyclohexanon versetzt. Zur siedenden Lösung werden in 10 Min. 120 mg *Aluminiumisopropylat* in 2.0 ccm absol. Toluol getropft. Man erhitzt noch 30 Min. zum Sieden, versetzt dann mit halbkonz. Seignette-Salz-Lösung und destilliert die organischen Lösungsmittel unter öfterem Zusatz von Wasser i. Vak. ab. Die wäbr. Phase wird ausgeäthert, der Auszug gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur starken Kristallbildung eingengt. Ausb. 112 mg. Aus wäbr. Aceton Schmp. 192–193°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +132° (c = 1).

IR (Nujol): 1632 (mittelstark, C=C<sub>konj.</sub>), 1681 (stark, C=N), 1700 (stark, C=O<sub>konj.</sub>), 1730/cm (stark, C=O).

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> (369.5) Ber. C 74.76 H 8.46 Gef. C 74.98 H 8.68

*17 $\alpha$ -Azido-16 $\alpha$ -methansulfonyloxy- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20)* (6a): 1.0 g **5c** werden in 200 ccm Methanol suspendiert und unter Zusatz von 25 ccm Wasser und 2.0 g *Kaliumhydrogencarbonat* 15 Std. bei 55° gehalten. Man engt dann bis auf ein Viertel des Ausgangsvolumens i. Vak. ein, versetzt mit verd. eisgekühlter Essigsäure, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 900 mg. Das rohe *17 $\alpha$ -Azido-3 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methansulfonyloxy- $\Delta^5$ -pregnenon-(20)* wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Zu 900 mg des gut getrockneten Rohprodukts in 90 ccm absol. Toluol gibt man 20 ccm trockenes Cyclohexanon und tropft zur siedenden Lösung in 5 Min. 3.0 g *Aluminiumisopropylat* in 40 ccm absol. Toluol. Nach 40 Min. Sieden zersetzt man mit 30proz. Seignette-Salz-Lösung, destilliert i. Vak. mit Wasserdampf und schüttelt dann mit Äther aus. Die äther. Phase wird gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der nach Abdestillieren erhaltene Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol werden die Verunreinigungen, mit Benzol/Äther **6a** eluiert. Ausb. 200 mg. Aus Methylenechlorid/Methanol Schmp. 217–219°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +92° (c = 0.39).

IR (CCl<sub>4</sub>): 1190 (stark, O–Ms), 1625 (schwach, C=C<sub>konj.</sub>), 1680 (stark, C=O<sub>konj.</sub>), 1715 (stark, C=O), 2110/cm (stark, N<sub>3</sub>).

C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (449.6) Ber. C 58.78 H 6.95 N 9.35 Gef. C 58.93 H 6.97 N 9.43

*16 $\beta$ .17 $\beta$ -Epoxy-isoprogesteron*: Zur siedenden Lösung von 800 mg *3 $\beta$ -Hydroxy-16 $\beta$ .17 $\beta$ -epoxy- $\Delta^5$ .17 $\alpha$ -pregnenon-(20)* (8) in 40 ccm absol. Toluol und 8.0 ccm Cyclohexanon wird in 10 Min. eine Lösung von 600 mg *Aluminiumisopropylat* in 6.0 ccm absol. Toluol getropft. Nach 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>stdg. Sieden wird mit halbkonz. Seignette-Salz-Lösung durchgeschüttelt. Die organischen Lösungsmittel werden unter mehrmaligem Zusatz von Wasser i. Vak. entfernt. Das halbfeste Produkt wird abgesaugt, gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man kocht mehr-

mals mit Aceton aus, kühlt die Lösungen ab und filtriert. Die vereinigten Filtrate werden eingeengt. Beim Versetzen mit Äther kristallisiert das Produkt aus. Ausb. 350 mg. Schmp. 143—145° (Lit.<sup>8)</sup>: 144—146°).

*17 $\alpha$ -Azido-16 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20)* (**6b**): 200 mg *16 $\beta$ .17 $\beta$ -Epoxy-isoprogesteron*, 1.2 g *Natriumazid*, 12 ccm Dimethylsulfoxid und 0.033 ccm *Schwefelsäure* ( $d = 1.835$ ) werden 5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Man gießt in Eiswasser, äthert aus, wäscht die Ätherlösung, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in 5.0 ccm heißem Äthanol gelöst und die Lösung mit 10 ccm einer gesätt. *Kaliumhydrogencarbonat-Lösung* (100 Tle. Methanol und 15 Tle. Wasser) versetzt. Nach 20 Min. Stehenlassen bei Raumtemp. gießt man in Wasser, äthert aus, wäscht, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in einigen ccm Benzol gelöst und an 7 g Kieselgel chromatographiert:

- |             |                       |                                |
|-------------|-----------------------|--------------------------------|
| 1. Fraktion | Benzol                | 800 ccm wenig Schmierien       |
| 2. Fraktion | Benzol/Äther (98 : 2) | 800 ccm 35 mg Ausgangssubstanz |
| 3. Fraktion | Benzol/Äther (96 : 4) | 500 ccm 53 mg <b>6b</b>        |

**6b**: Schmp. aus Aceton 221—223° (Zers.).  $[\alpha]_D: -7^\circ$  ( $c = 0.5$ ).

IR (Nujol): 1620 (mittelstark, C=C<sub>konj.</sub>), 1668 (stark, C=O<sub>konj.</sub>), 1712 (stark, C=O), 2109 (stark, N<sub>3</sub>), 3465/cm (sehr breit, mittelstark, O—H).

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (371.5) Ber. C 67.89 H 7.87 Gef. C 67.98 H 7.97

[165/67]