

Günther Drefahl, Kurt Ponsold und Dieter Eichhorn

Stickstoffhaltige Steroide, XX¹⁾

Über die Addition von Chlorazid und Bromazid an 3-Keto- Δ^4 -steroide

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

(Eingegangen am 24. November 1967)

3-Keto- Δ^4 -steroide wie Testosteronpropionat und Progesteron addieren in glatter Reaktion Halogenazide, wobei das Halogen in 4-Stellung und die Azidogruppe in 5-Stellung eintreten. Während Progesteron ein einheitliches Additionsprodukt gibt, entstehen aus Testosteronpropionat oder Testosteronacetat zwei Isomere. Die Konfigurationsaufklärung der Isomeren erfolgt durch Reduktion zu Halogenazidoalkoholen und weitere Reduktion zu Halogenaminoalkoholen bzw. Hydroxyaziridinen.

Für unsere Arbeiten über Steroidaziridine und andere N-heterocyclisch kondensierte Steroide benötigen wir als Ausgangsmaterial Verbindungen, die in Nachbarsstellung zu einer N-Funktion eine als Anion leicht austretende Gruppe besitzen. Die Verbindungen sollen relativ leicht zugänglich sein, und die beiden funktionellen Gruppen müssen *trans*-Konfiguration haben. Besonders geeignet zur Synthese derartiger Verbindungen schienen Additionsreaktionen an Olefine. Wir interessierten uns zunächst für die von Birckenbach und Linhard²⁾ 1930 entdeckte Jodisocyanat-Addition. Untersuchungen an einfachen cyclischen Olefinen ergaben, daß die Reaktion eine *trans*-Addition³⁾ ist, denn die Additionsprodukte lassen sich leicht in Aziridine überführen. Bei orientierenden Versuchen mit Steroiden, die außer einer Doppelbindung weitere funktionelle Gruppen enthielten, wurden jedoch wenig befriedigende Ergebnisse erhalten. Die Jodisocyanat-Addition wurde inzwischen von Hassner und Mitarbeitern⁴⁾ eingehender bearbeitet, aber systematische Untersuchungen darüber, welche funktionelle Gruppen im Molekül vorhanden sein dürfen, ohne die Addition zu stören, stehen unseres Wissens noch aus.

¹⁾ XIX. Mittel.: K. Ponsold und D. Eichhorn, Z. Chem., im Druck.

²⁾ L. Birckenbach und M. Linhard, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 2544 (1930), **64**, 961, 1076 (1931).

³⁾ G. Drefahl und K. Ponsold, Chem. Ber. **93**, 519 (1960); G. Drefahl, K. Ponsold und G. Köllner, J. prakt. Chem. **23**, 136 (1964).

⁴⁾ A. Hassner, M. E. Lorber und C. Heathcock, J. org. Chemistry **32**, 540 (1967), und dort zitierte Arbeiten.

Nachdem die Jodisocyanat-Addition für unsere Zwecke wenig geeignet schien, beschäftigten wir uns mit der Halogenazid-Addition an Steroidolefine. Während unsere Untersuchungen liefen, berichteten *Hassner* und Mitarbb.⁵⁾ über die Addition von Jodazid an einfache Olefine und Δ^2 -Cholesten. Das Reagenz wurde nicht als Substanz sondern in situ — aus Natriumazid und Jodmonochlorid — an Olefine addiert. Die Reaktion wurde als *trans*-Addition erkannt. Nach diesem Verfahren sind Chlor- oder Bromazid-Additionsprodukte nicht zugänglich, es entstehen Dihalogenide. Chlorazid-Additionsverbindungen erhielten dagegen *Minisci* und Mitarbb.⁶⁾ durch radikalische Addition — Umsetzung von Natriumazid mit Eisensalzen und Hydroperoxyden — an Olefine. Die Konfiguration der Additionsprodukte wurde zunächst nicht angegeben, später konnte aber gezeigt werden, daß *trans*-Produkte entstehen⁷⁾.

Wegen der Neigung der Halogenazide zur explosiven Zersetzung versuchten wir, Chlor- und Bromazid ebenfalls im Entstehungszustand und nicht als Substanz an Steroidolefine zu addieren. Geeignet erschien die Umsetzung von Stickstoffwasserstoffsäure mit Verbindungen, die positives Halogen besitzen⁸⁾. Für unsere Zwecke war dieser Weg besonders deshalb günstig, weil sich Lösungen von Stickstoffwasserstoffsäure in Lösungsmitteln, die auch Steroide gut lösen, wie Äther oder Halogenkohlenwasserstoffe, sehr leicht herstellen lassen und weil auch hinsichtlich der Halogenkomponente große Variationsmöglichkeiten gegeben sind. Als Halogenquelle verwendeten wir hauptsächlich *N*-Chlor- und *N*-Brom-succinimid, *N*-Chlor- und *N*-Brom-acetamid sowie Isocyanursäurechlorid. Als Lösungsmittel diene größtenteils Chloroform, wobei sich ein Zusatz von tert.-Butylalkohol, das als Protonenacceptor wirkt und die *N*-Halogenverbindung aktiviert, oft als günstig erwies. Die Addition erfolgt bei Raumtemperatur recht glatt, an Nebenprodukten entstehen in einigen Fällen in geringen Mengen Dihalogenide. Ein besonderer Vorteil dieser Reaktion besteht darin, daß eine große Zahl von funktionellen Gruppen, wie Ester-, Halogen-, Keto- oder Epoxygruppen gegen dieses Reagenz indifferent sind. Selbst freie Hydroxylgruppen werden nur in geringem Umfang angegriffen. So erhält man aus Cholesterin in guter Ausbeute 5 α -Chlor-6 β -azido-3 β -hydroxy-cholestan¹⁾, und 3 β -Acetoxy-16.17 α -epoxy- Δ^5 -pregnenon-(20) liefert 5 α -Brom-6 β -azido-3 β -acetoxy-16.17 α -epoxy-pregnanon-(20)⁹⁾ in einer Ausbeute von 70%. Es wurde ferner gefunden, daß auch selektive Additionen bei Verbindungen mit mehreren Doppelbindungen möglich sind. So erfolgt die Addition beim 17 α -Acetoxy- Δ^6 -dehydro-progesteron in der 6.7-Stellung⁹⁾.

Nach unseren bisherigen Untersuchungen entstehen bei der Addition in Analogie zur Halogenaddition *trans*-diaxiale Produkte. Die *trans*-diaxiale Stellung von Halogen und Azid läßt sich bereits daran erkennen, daß die Additionsprodukte bei einigen Reaktionen, insbesondere Reduktionsreaktionen, Halogenazid leicht unter Rückbildung der Olefine eliminieren. Die Eliminierung ist besonders ausgeprägt bei den

5) *F. W. Fowler, A. Hassner und A. Lery, J. Amer. chem. Soc.* **89**, 2077 (1967), und dort zitierte Arbeiten.

6) *F. Minisci, R. Galli und M. Cecere, Gazz. chim. ital.* **94** (I), 67 (1964).

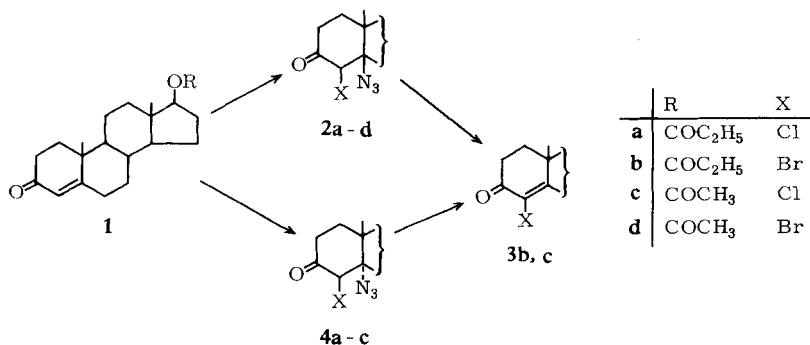
7) *F. Minisci, R. Galli und M. Cecere, Chim. e Ind. [Milano]* **48**, 347 (1966), *C. A.* **64**, 12514b (1966).

8) *K. Ponsold, Dtsch. Pat. (DDR)* 51636 (1966).

9) Diplomarb. *H. Kasch, Univ. Jena* 1967.

Bromazidoverbindungen. Die *trans*-diäxiale Stellung wird dadurch bewiesen, daß bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid Aziridine entstehen¹⁾. *cis*-Halogenazide und *trans*-diäquatoriale Halogenazide geben unter diesen Bedingungen keine Aziridine sondern Halogenamine¹⁰⁾. Das stereochemische Ergebnis ist auch in Übereinstimmung mit der von *Hassner* untersuchten Jodazid-Addition.

In dieser Arbeit soll eingehender über die Addition von Chlor- und Bromazid an das bei Steroiden besonders wichtige 3-Keto- Δ^4 -System berichtet werden. Während die Halogenierung in dieser Stellung mit Komplikationen verbunden ist, verläuft die Addition der Pseudohalogenide Chlor- und Bromazid sehr glatt. Aus Progesteron und Testosteronpropionat sowie Testosteronacetat werden die Additionsprodukte in sehr guten Ausbeuten erhalten. Während Progesteron ein einheitliches Additionsprodukt gibt, läßt sich das Reaktionsprodukt von Testosteronpropionat und Testosteronacetat in zwei Komponenten auftrennen, die beide die erwartete Zusammensetzung haben. Die Isomerbildung bei den Testosteronderivaten tritt sowohl bei der Bromazid- als auch bei der Chlorazid-Addition auf.



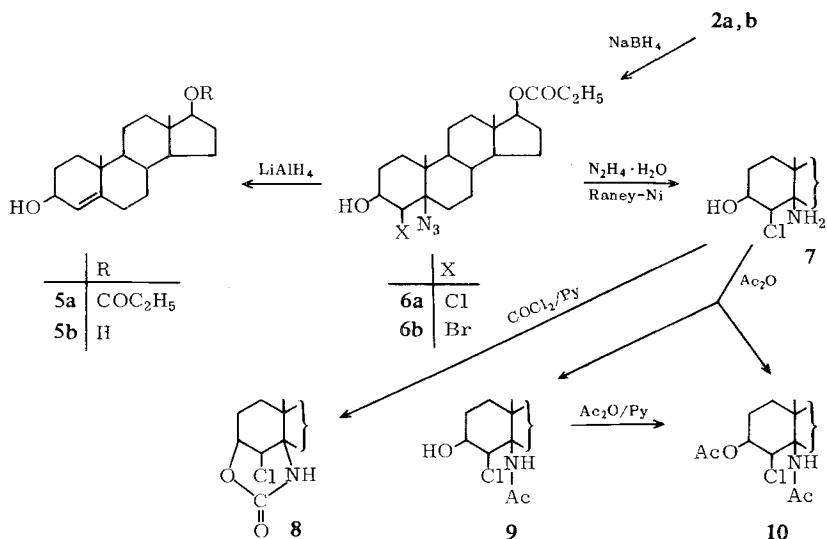
Die Struktur der Additionsprodukte kann sehr einfach ermittelt werden: Beim Filtrieren der Benzol-Lösungen der Halogenazidoketone **2b**, **2c**, **4b** und **4c** über Kieselgel wird quantitativ Stickstoffwasserstoffsäure abgespalten, es entstehen die Δ^4 -ungesättigten 4-Halogen-Hormone **3b** bzw. **3c**.

Die Konfiguration der isomeren Additionsprodukte des Testosterons wurde wegen der größeren Stabilität vorzugsweise an den Chlorazidoderivaten bestimmt, und zwar durch selektive Reduktions-, Abspaltungs- und Kondensationsreaktionen.

Die Halogenazidoketone **2a** und **2b** werden durch Natriumborhydrid stereospezifisch zu einheitlichen Halogenazidoalkoholen **6a** und **6b** reduziert. Das IR-Spektrum des Chlorazidoalkohols **6a** zeigt neben der Azidbande bei 2110 und der Esterbande bei 1748/cm eine OH...N₃-Wasserstoffbrückenbande bei 3538 und eine OH...Cl-Wasserstoffbrückenbande bei 3597/cm. Beim Bromazidoalkohol **6b** liegen die entsprechenden Banden bei 2115, 1748, 3540 und 3597/cm. Die doppelte Wasserstoffbrückenbindung weist auf *cis*-Stellung der drei funktionellen Gruppen hin. In Übereinstimmung damit entsteht bei der Reduktion von **6a** mit Hydrazinhydrat/Raney-Nickel ein Chloraminoalkohol **7** und kein Aziridin, wie es bei *trans*-

¹⁰⁾ K. Ponsold und H. Groh, Chem. Ber. **98**, 1009 (1965).

Stellung von Chlor und Azid zu erwarten wäre. Auch bei der Alkalibehandlung von 7 entsteht kein Aziridin. Die 1.3-*cis*-Stellung von Amino- und Hydroxylgruppe wird dadurch gesichert, daß der Halogenaminoalkohol 7 mit Phosgen in Benzol/Pyridin-Lösung nahezu quantitativ das 1.3-Tetrahydrooxazinon 8 liefert. Die Entscheidung darüber, ob die funktionellen Gruppen an C-3, C-4 und C-5 alle α - oder β -Konfiguration haben, brachte die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des Bromazidoketons 2b bzw. des Bromazidoalkohols 6b. Neben stickstoffhaltigen Produkten entstand unter Eliminierung von Halogen und Azid 3 β .17 β -Dihydroxy- Δ^4 -androst-4-en (5b). Damit ist die Konfiguration der Halogenazidoalkohole 6a und 6b als 4 β -Halogen-5 β -azido-3 β .17 β -dihydroxy-androstan-17-propionate bewiesen und damit auch die Konfiguration der daraus dargestellten Verbindungen.

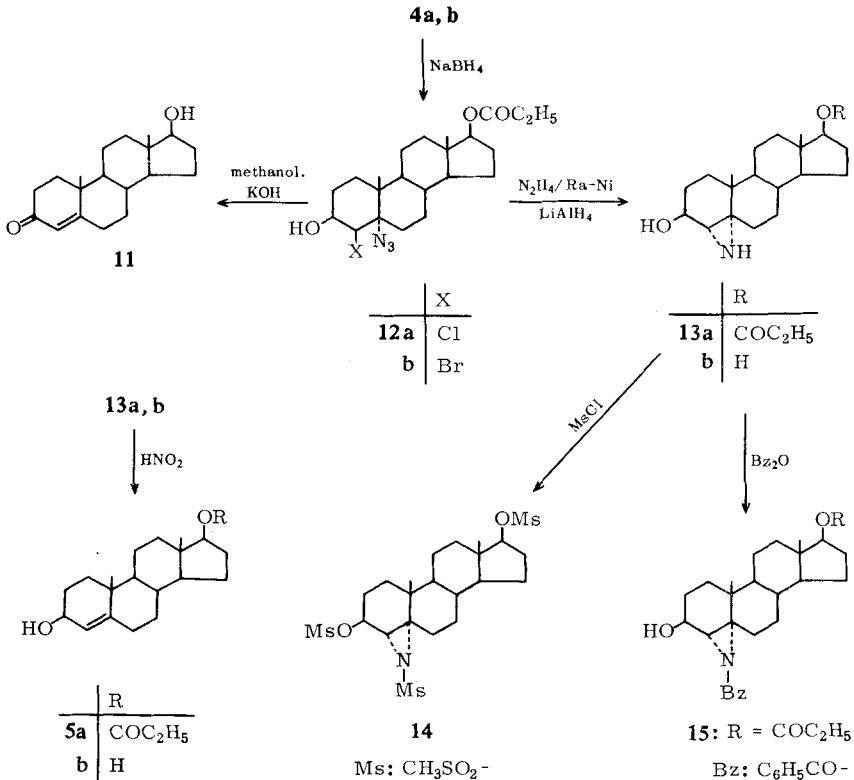


Der Chloraminoalkohol 7 wird durch Acetanhydrid in Äthanol zu einem Gemisch von *N*-Monoacetat 9 und *O,N*-Diacetat 10 acetyliert. Die unter diesen Bedingungen ungewöhnliche *O*-Acetylierung dürfte auf *N*→*O*-Acylierung zurückzuführen sein. 9 läßt sich mit Pyridin/Acetanhydrid weiter acetylieren zu 10.

Die isomeren Halogenazidoketone 4a und 4b werden durch Natriumborhydrid ebenfalls zu einheitlichen Halogenazidoalkoholen 12a und 12b reduziert. Im Gegensatz zu den isomeren Halogenazidoalkoholen 6a und 6b zeigt das IR-Spektrum nur eine OH...Cl-Wasserstoffbrückenbindung bei 3591 bzw. OH...Br-Wasserstoffbrückenbindung bei 3580/cm, aber keine OH...N₃-Wasserstoffbrücken. Daraus läßt sich ableiten, daß Hydroxylgruppe und Halogen *cis*-ständig, Hydroxylgruppe und Azidgruppe und damit auch Halogen und Azidgruppe jedoch *trans*-ständig sind. Dieser Ableitung entspricht das reaktive Verhalten. Wird der Bromazidoalkohol 12b mit 3proz. methanolischer Kaliumhydroxidlösung erhitzt, so entsteht Testosteron (11). Es erfolgt also zunächst Halogenwasserstoffabspaltung, wobei kein Epoxid, sondern entsprechend der *cis*-Stellung von Brom- und Hydroxylgruppe, das 3-Keton entsteht. Durch die Ketonbildung wird der Azidrest wieder wie im Bromazidoketon labil, und

es spaltet sich Stickstoffwasserstoffsäure ab unter Regenerierung von Testosteron. Die *trans*-diaxiale Stellung von Halogen und Azid wird durch das Ergebnis der Reduktion von **12a** und **12b** mit Lithiumaluminiumhydrid oder Hydrazinhydrat/Raney-Nickel bestätigt. Bei der Alanatreduktion erhält man 3 β .17 β -Dihydroxy-4.5 α -imino-androstan (**13b**) und 3 β .17 β -Dihydroxy- Δ^4 -androsten (**5b**).

Die Hydrazinhydrat/Raney-Nickel-Reduktion von **12a** liefert praktisch ausschließlich das Aziridin **13a**. Die Aziridinstruktur von **13a** und **13b** wird gesichert durch Darstellung der *N*-Benzoyl- (**15**) und *N*-Mesyl-Derivate (**14**). Diese Derivate haben im IR-Spektrum nur Benzoyl- bzw. Mesylbanden bei 1680 bzw. 1192/cm, jedoch keine NH-Banden, wodurch Aminstrukturen ausgeschlossen werden. Ein weiterer Beweis für die Aziridinstruktur ist die Desaminierung von **13a** und **13b**. Läßt man auf die in Essigsäure gelösten Aziridine wäßrige Natriumnitrit-Lösung einwirken, so bilden sich unter Entwicklung von Distickstoffoxid **5a** bzw. **5b**.



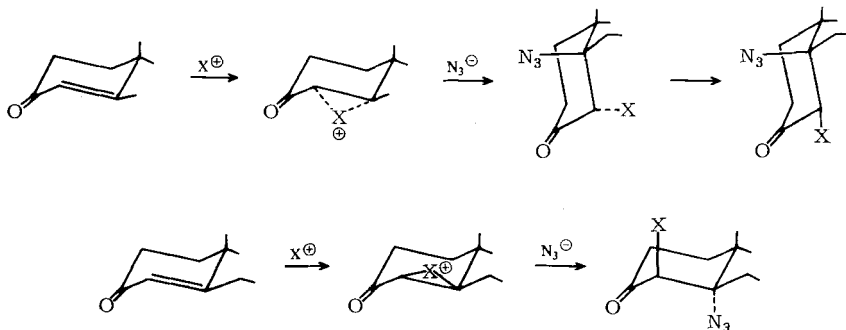
Diese Reaktion wurde bei allen bisher synthetisierten Steroidaziridinen gefunden¹¹⁾. Durch die Bildung von **5**¹²⁾ bei der Desaminierung ist auch die Konfiguration der

¹¹⁾ G. Drefahl, K. Ponsold und B. Schönecker, Chem. Ber. **97**, 2014 (1964); K. Ponsold, ebenda **97**, 3524 (1964); K. Ponsold und D. Klemm, ebenda **99**, 1502 (1966).

¹²⁾ S. Julia und C. Montonnier, Bull. Soc. chim. France **1964** (I), 321. Hisao Nakata, Bull. chem. Soc. Japan **38** (3), 378 (1965), C. A. **62**, 14 760e; A. Butenandt und A. Heusner, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 198 (1938).

Hydroxylgruppe der Halogenazidoalkohole **12a** und **12b** gegeben, und damit läßt sich ableiten, daß das Halogen an C-4 β -Konfiguration und die Azidgruppe an C-5 α -Konfiguration besitzen.

Die Addition könnte in der Weise erfolgen, daß das positive Halogen die Δ^4 -Doppelbindung sowohl von der α - als auch von der β -Seite angreift und das Azid in 5 β - bzw. 5 α -Stellung eintritt, wobei zunächst die diaxialen Produkte entstehen. Das *cis*-Additionsprodukt bildet sich dann durch nachträgliche Isomerisierung an C-4 infolge der starken sterischen Hinderung.



Isomerisierungsreaktionen konnten wegen der geringen Beständigkeit der Halogenazidoketone nicht durchgeführt werden.

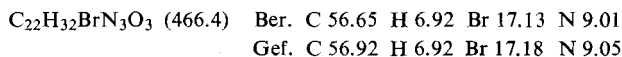
Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Drehwerte wurden in Chloroform bei Raumtemperatur bestimmt (Konzentration $c = 1$). Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem UR 10 des VEB Carl Zeiss, Jena.

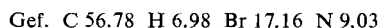
Darstellung der Halogenazidotestosteron-Derivate

10 mMol *Testosteronester*, in ca. 100 ccm einer Lösung von *Stickstoffwasserstoffsäure* in Chloroform (0.15 *m*) gelöst, werden unter Rühren mit 20 ccm tert.-Butylalkohol und dem *N*-Halogen-succinimid (15 mMol) versetzt und 8–10 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird zunächst gesättigte *Natriumhydrogensulfat*-Lösung eingerührt, im Scheidetrichter mit Chloroform verdünnt, mehrmals mit Wasser, gesätt. *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über *Natriumsulfat* wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Zur Entfernung des tert.-Butylalkohols wird der erhaltene Rückstand mehrmals mit Methanol i. Vak. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird zur Isomerentrennung viermal mit je 50 ccm Petroläther (30–50°) extrahiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Beide Fraktionen kristallisiert man aus Methanol um.

Aus jeweils 3.0 g *Testosteronpropionat* wurden isoliert: 1.6 g *4 β -Brom-5 β -azido-androstanol-(17 β)-on-(3)-propionat (2b)*, Schmp. 184–186°. $[\alpha]_D^{20}$: +112°.



und 1.5 g *4 β -Brom-5 α -azido-androstanol-(17 β)-on-(3)-propionat (4b)*, Schmp. 111–113°. $[\alpha]_D^{20}$: +12°.



1.25 g 4 β -Chlor-5 β -azido-androstanol-(17 β)-on-(3)-propionat (**2a**), Schmp. 173–175°. $[\alpha]_D^{20}$: +85°.

C₂₂H₃₂ClN₃O₃ (422.0) Ber. C 62.61 H 8.12 Cl 8.43 N 9.96
Gef. C 62.38 H 7.88 Cl 8.60 N 9.94

und 0.5 g 4 β -Chlor-5 α -azido-androstanol-(17 β)-on-(3)-propionat (**4a**), Schmp. 105–107°. $[\alpha]_D^{20}$: +41°.

Gef. C 62.58 H 8.03 Cl 8.58 N 9.88

Aus jeweils 3.0 g Testosteronacetat wurden isoliert: 1.3 g 4 β -Chlor-5 β -azido-androstanol-(17 β)-on-(3)-acetat (**2c**), Schmp. 193–195°. $[\alpha]_D^{20}$: +95°.

C₂₁H₃₀ClN₃O₃ (407.9) Ber. C 61.82 H 7.40 Cl 8.70 N 10.30
Gef. C 61.87 H 7.65 Cl 9.05 N 10.20

und 0.4 g 4 β -Chlor-5 α -azido-androstanol-(17 β)-on-(3)-acetat (**4c**), Schmp. 165–167°. $[\alpha]_D^{20}$: +36°.

Gef. C 62.64 H 7.58 Cl 8.85 N 9.98

1.4 g 4 β -Brom-5 β -azido-androstanol-(17 β)-on-(3)-acetat (**2d**), Schmp. 173–175°. $[\alpha]_D^{20}$: +78°.

C₂₁H₃₀BrN₃O₃ (452.4) Ber. C 55.72 H 6.69 Br 17.68 N 9.29
Gef. C 55.58 H 6.75 Br 17.61 N 9.19

4-Chlor-5-azido-pregnan-dion-(3.20): 2.0 g Progesteron werden in 60 ccm einer Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform gelöst, unter Rühren bei Raumtemperatur mit dem gleichen Volumen tert.-Butylalkohol und 2.0 g Isocyanursäurechlorid versetzt. Nach 8stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird wie üblich aufgearbeitet. Der anfallende Rückstand ergibt aus Methanol 1.6 g farblose Kristalle vom Schmp. 179–181°. $[\alpha]_D^{20}$: +87°.

C₂₁H₃₀ClN₃O₂ (391.9) Ber. C 64.35 H 7.71 Cl 9.05 N 10.72
Gef. C 64.45 H 7.98 Cl 9.30 N 10.62

Bei Verwendung von *N*-Chlor-succinimid erhält man ein nichtkristallisierendes Gemisch, das zum größten Teil aus der 4-Chlor- Δ^4 -3-keto-Verbindung besteht.

4-Brom-5-azido-pregnan-dion-(3.20): 10.0 g Progesteron werden in 200 ccm einer Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform (aus 20 g Natriumazid) gelöst, mit 40 ccm tert.-Butylalkohol und 8.0 g *N*-Brom-succinimid versetzt. Es wird einige Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht stehengelassen; anschließend wird wie unter a) aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Methanol erhält man 11.5 g des Bromazidoketons vom Schmp. 157–158°. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Methanol/Methylenchlorid steigt der Schmp. auf 161–162°. $[\alpha]_D^{20}$: +88°.

C₂₁H₃₀BrN₃O₂ (436.4) Ber. C 57.79 H 6.93 Br 18.31 N 9.63
Gef. C 57.71 H 7.08 Br 18.33 N 9.36

Reduktion der Halogenazidoketone mit Natriumborhydrid

Jeweils 2.0 g des Halogenazidoketons werden in etwa 300 ccm Methanol unter Erwärmen gelöst, die Lösung auf 5–10° gekühlt und spatelweise 400 mg Natriumborhydrid zugegeben. Nach 15 Min. versetzt man mit einigen Tropfen Eisessig und gießt in eine reichliche Menge Wasser. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in jedem Fall aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute liegt in allen Fällen über 90%.

4 β -Brom-5 β -azido-androstandiol-(3 β .17 β)-17-propionat (6b), Schmp. 123–125°. [α]_D²⁰: +51°.

C₂₂H₃₄BrN₃O₃ (468.5) Ber. C 56.38 H 7.32 Br 17.08 N 8.97

Gef. C 56.66 H 7.41 Br 16.95 N 9.04

4 β -Brom-5 α -azido-androstandiol-(3 β .17 β)-17-propionat (12b), Schmp. 148–150°. [α]_D²⁰: +78°.

Gef. C 56.54 H 7.45 Br 17.07 N 9.22

4 β -Chlor-5 β -azido-androstandiol-(3 β .17 β)-17-propionat (6a), Schmp. 137–139°. [α]_D²⁰: +28°.

C₂₂H₃₄ClN₃O₃ (423.9) Ber. C 62.35 H 8.09 Cl 8.38 N 9.91

Gef. C 62.65 H 8.31 Cl 8.60 N 10.14

4 β -Chlor-5 α -azido-androstandiol-(3 β .17 β)-17-propionat (12a), Schmp. 127–129°. [α]_D²⁰: +75°.

Gef. C 62.49 H 8.29 Cl 8.50 N 9.84

4 β -Chlor-5 β -amino-androstandiol-(3 β .17 β)-17-propionat (7): 1.0 g des Chlorazidoalkohols 6a wird in 50 ccm Äthanol gelöst, mit einer Spatelspitze Raney-Nickel und 0.5 ccm Hydrazinhydrat (72-proz.) versetzt. Man läßt 45 Min. bei Raumtemperatur stehen, filtriert, engt i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol/Wasser um: 750 mg farblose Blättchen vom Schmp. 170–171°. [α]_D²⁰: +30°.

C₂₂H₃₆ClNO₃ (398.0) Ber. C 66.38 H 9.12 Cl 8.91 N 3.51

Gef. C 66.57 H 9.12 Cl 9.20 N 3.77

Die analoge Reduktion des Chlorazidoalkohols des 17-Acetats führt zu 730 mg farblosen Blättchen, aus Methanol/Wasser Schmp. 214–217°. [α]_D²⁰: +40°.

C₂₁H₃₄ClNO₃ (384.0) Ber. C 65.63 H 8.92 Cl 9.23 N 3.65

Gef. C 65.52 H 9.10 Cl 9.25 N 3.66

4 β -Chlor-5 β -acetamino-androstandiol-(3 β .17 β)-3-acetat-17-propionat (10): 200 mg des Chloraminoalkohols 7 werden in 5 ccm Pyridin gelöst und bleiben mit 2 ccm Acetanhydrid 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Man gießt in Eiswasser, äthert mehrmals aus, wäscht die vereinigten Extrakte mit verd. Salzsäure, Wasser, gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder mit Wasser, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab. Man erhält aus Methanol 130 mg farblose Nadeln vom Schmp. 186–188°. [α]_D²⁰: +25°.

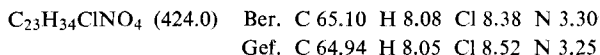
C₂₆H₄₀ClNO₅ (482.1) Ber. C 64.78 H 8.36 Cl 7.36 N 2.91

Gef. C 64.85 H 8.52 Cl 7.50 N 3.01

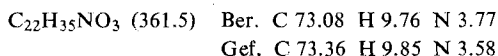
4 β -Chlor-5 β -acetamino-androstandiol-(3 β .17 β)-17-propionat (9): 0.5 g des Chloraminoalkohols 7 werden in 10 ccm absol. Äthanol gelöst und mit 3 ccm Acetanhydrid bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Man gießt auf Eis, äthert mehrmals aus und wäscht die vereinigten Extrakte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Der nach dem Abdestillieren verbleibende Rückstand wird zur Trennung der beiden entstandenen Substanzen an Kieselgel chromatographiert. Es werden 120 mg des erwarteten Halogenacetaminoalkohols isoliert, Schmp. 232–235°. [α]_D²⁰: +20°. Daneben fallen noch 110 mg des Diacetates an, dessen Identität mit dem in Pyridin acylierten Produkt 10 gesichert ist.

3O.5N-Carbonyl-4 β -chlor-5 β -amino-androstandiol-(3 β .17 β)-17-propionat (8): 250 mg 7 werden in 20 ccm Benzol/Pyridin (9 : 1) mit 15 ccm einer benzolischen Phosgen-Lösung (3 g/100 ccm) bei Raumtemperatur versetzt. Nach 45 Min. gießt man in Wasser, äthert aus und wäscht die vereinigten Ätherextrakte mit verd. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder mit Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird der Äther abdestilliert, der

Rückstand in Aceton 10 Min. mit Aktivkohle gekocht und aus Aceton/Wasser oder Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 230 mg, Schmp. 290—291.5°. $[\alpha]_D^{20}$: +15°.

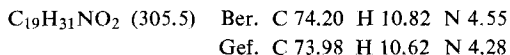


4.5 α -Imino-androstandiol-(3 β ,17 β)-17-propionat (**13a**): a) 1.6 g **12b** in etwa 50 ccm Äthanol versetzt man mit einer Spatelspitze Raney-Nickel und 0.8 ccm Hydrazinhydrat (72 Proz.), läßt 90 Min. bei Raumtemperatur stehen, filtriert ab, engt i. Vak. ein, löst in Aceton und tropft so lange Wasser zu, bis farblose Kristalle ausfallen. Man isoliert als 1. Fraktion den Allylalkohol **5a** (75 mg), durch weiteres Zutropfen von Wasser fällt dann das 4.5 α -Imin, das zur Entfernung unpolarer Verunreinigungen aus Benzin (60/70°)/Äther umkristallisiert wird. Es werden 450 mg des Imins in farblosen Nadeln erhalten. Schmp. 135—136°. $[\alpha]_D^{20}$: +44°.



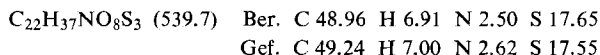
b) 180 mg 4 β -Chlor-5 α -azido-Verb. **12a** werden, wie für **12b** beschrieben, zum Imin reduziert. Ausb. 133 mg (90%), Schmp. 135—136°.

4.5 α -Imino-androstandiol-(3 β ,17 β) (**13b**): a) 400 mg 4 β -Chlor-5 α -azido-androstandiol-(3 β ,17 β)-17-acetat in absol. Äther werden mit Lithiumaluminiumhydrid 4 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zersetzung mit feuchtem Äther und 30proz. Seignettesalzlösung wird mehrmals ausgeäthert, gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Chromatographie an Kieselgel werden neben dem Allylalkohol **5b** 70 mg des Imins vom Schmp. *) 207—208° (aus Aceton/Wasser) isoliert.



b) 20 mg **13a** werden eine Stde. mit 2proz. methanol. Kaliumhydroxid-Lösung erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergibt 12 mg **13b**.

Mesylierung zum O.O.N-Tris-methansulfonyl-Derivat **14**: 70 mg des 4.5 α -Imins **13b** in 2 ccm absol. Pyridin werden mit 0.1 ccm Methansulfochlorid versetzt und 48 Stdn. bei 0° stehen gelassen. Nach Aufarbeitung und Kochen mit Aktivkohle in Aceton werden 50 mg farblose Nadeln aus Aceton/Wasser erhalten. Schmp. 121—124° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: +19°.



Desaminierung der Iminverbindungen **13**: 30 mg des Imins **13a** bzw. **13b** in 0.3 ccm Eisessig werden mit 0.3 ccm 10proz. wäbr. Natriumnitrit-Lösung versetzt. Es bildet sich ein schmutzigweißer Niederschlag, der sich unter Gasentwicklung zersetzt. Nach 45 Min. versetzt man mit Wasser und äthert aus. Man erhält jeweils 20 mg **5a** bzw. **5b**. **5a** wird durch Kochen mit 3proz. methanol. Kaliumhydroxid-Lösung unter Rückfluß (30 Min.) in **5b** übergeführt. Schmp. 152—154° (Lit. ¹²): 153—154°. **5b** ist auch dünnschichtchromatographisch identisch mit auf anderem Wege hergestellten Δ^4 -Androstendiol-(3 β ,17 β). Der Misch-Schmp. ergab keine Depression.

Bildung von Testosteron (**11**) aus dem Bromazidoalkohol **12b**: 60 mg **12b** werden mit 7 ccm 3proz. methanol. Kaliumhydroxid-Lösung 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung werden 45 mg Testosteron isoliert.

λ_{max} 240 m μ .

Das Reaktionsprodukt ist im R_F -Wert und IR-Spektrum identisch mit Testosteron.

*) Auf dem Heiztisch nach Boetius bestimmt.

Darstellung der ungesättigten Halogenketone aus den Halogenazidoketonen: Je 200 mg der isomeren *Halogenazidoketone* **2c** und **4c** bzw. **2b** und **4b** werden in Benzol gelöst und getrennt voneinander an Kieselgel chromatographiert. Es werden in allen Fällen stickstofffreie Produkte erhalten. Aus **2c** und **4c** erhält man 180 mg **3c**. Schmp. 228–230° (aus Methanol) (Lit.¹³): 228–230°).

λ_{\max} 256 m μ . IR: kein Azid.

Aus **2b** und **4b** isoliert man 175 mg **3b**, Schmp. 140–141° (aus Methanol) (Lit.¹⁴): 140 bis 142°).

λ_{\max} 262 m μ . IR: kein Azid.

¹³) B. Camerino, B. Patelli und A. Vercellone, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3540 (1956).

¹⁴) D. N. Kirk, D. K. Pate und V. Petrow, J. chem. Soc. [London] **1956**, 627.