

Kurt Ponsold und Wolfgang Preibsch

Steroide, 28¹⁾

Darstellung von Steroidhormon-Analogen aus 2.3 β -Imino-5 α -androstanol-(17 β) und 3 α -Chlor-2 β -amino-5 α -androstanol-(17 β)

Aus dem Zentralinstitut für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Jena, und der Frauenklinik der Medizinischen Akademie Erfurt

(Eingegangen am 18. Januar 1971)

2.3 β -Imino-5 α -androstanol-(17 β) (**2a**) wurde aus 2.3 α -Epoxy-5 α -androstanon-(17) über den entsprechenden Azidoalkoholsulfonsäureester synthetisiert und zu 3 α -Chlor-2 β -amino-5 α -androstanol-(17 β) (**3**) umgesetzt. Aus diesen beiden Verbindungen wurden Oxazoline, Thioxothiazolidine, Aminoalkohole und Aminothiole dargestellt.

Steroids, 28¹⁾

Preparation of Steroid Hormone Analogs from 2.3 β -Imino-5 α -androstan-17 β -ol and 2 β -Amino-3 α -chlor-5 α -androstan-17 β -ol

2.3 β -Imino-5 α -androstan-17 β -ol (**2a**) was synthesized from 2.3 α -epoxy-5 α -androstan-17-one via the corresponding azidoalcohol tosylate and converted into 2 β -amino-3 α -chlor-5 α -androstan-17 β -ol (**3**). From these two compounds oxazolines, thioxothiazolidines, aminoalcohols and aminothiols were prepared.

Nachdem in den letzten Jahren mehrere Verfahren zur Darstellung von Steroidaziridinen ausgearbeitet wurden^{2a–g)}, gehören diese und die daraus durch Ringöffnung mit Halogenwasserstoffsäure erhältlichen vicinalen Halogenamine zu den gut zugänglichen und interessanten Ausgangssubstanzen für die Synthese von Steroidhormon-Analogen. Bisher wurden aber die Möglichkeiten, die beide Substanzklassen bieten, noch wenig untersucht.

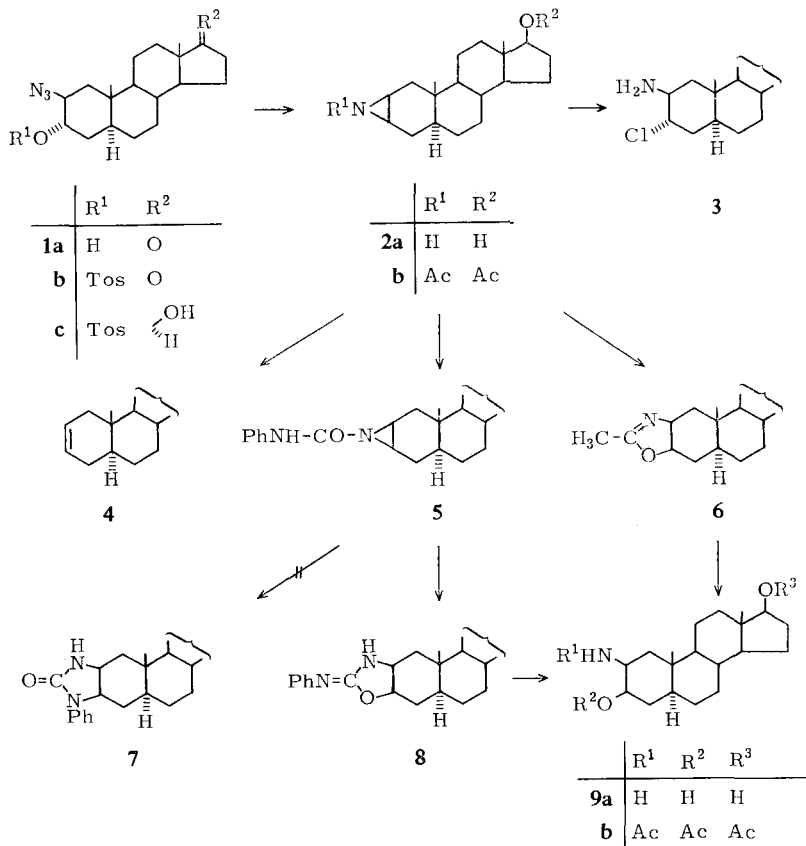
Das reaktive Verhalten und der stereochemische Verlauf der Umsetzungen von offenkettigen und einfachen alicyclischen Aziridinen und vicinalen Halogenaminen wurden bereits eingehend bearbeitet. Bei Aziridinen und Halogenaminen der Steroid-

¹⁾ 27. Mittel.: B. Schönecker und K. Ponsold, Z. Chem., im Druck.

²⁾ 2a) A. Hassner und C. Heathcock, Tetrahedron Letters [London] **1969**, 363; 2b) K. Ponsold, Chem. Ber. **97**, 3524 (1964); 2c) G. Drefahl, K. Ponsold und B. Schönecker, Chem. Ber. **98**, 186 (1965); 2d) K. Ponsold und H. Groh, Chem. Ber. **98**, 1009 (1965); 2e) K. Ponsold und D. Klemm, Chem. Ber. **99**, 1502 (1966); 2f) K. Ponsold, J. prakt. Chem. **36**, 148 (1967); 2g) G. Drefahl, K. Ponsold und D. Eichhorn, Chem. Ber. **101**, 1633 (1968).

reihe war aber infolge der relativ starken konformativen Fixierung des Cyclopentano-perhydrophenanthrengerüsts und zusätzlicher sterischer Hinderungen mit Abweichungen vom üblichen reaktiven Verhalten zu rechnen. So haben Untersuchungen, die wir früher in der Cholestanreihe durchgeführt hatten, gezeigt, daß sich diaxiale und diäquatoriale Halogenamine und Halogen-acylamine sehr erheblich in der Reaktivität unterscheiden. Während diaxiale Halogenamine mit Alkali sehr leicht Aziridine gaben, war der Ringschluß bei dem diäquatorialen Isomeren nur unter drastischen Bedingungen zu erreichen^{2d)}. Noch größer waren die Unterschiede bei den entsprechenden Halogen-acylaminen. Die diaxialen Verbindungen gaben mit Alkali Aziridine und nur unter ganz spezifischen Bedingungen war der Ringschluß zu Oxazolinen zu erreichen³⁾. Bei dem diäquatorialen Isomeren waren die Verhältnisse umgekehrt. Bei seiner Umsetzung mit Alkali wurde vorzugsweise das Oxazolin erhalten^{2d)}.

Isomerisierungsreaktionen mit *N*-Acyl-aziridinen der Cholestan- und Pregnanreihe verliefen dagegen normal^{3,4)}.



³⁾ G. Drefahl, K. Ponsold und D. Klemm, J. prakt. Chem. **38**, 168 (1968).

⁴⁾ K. Ponsold, B. Schönecker und I. Pfaß, Chem. Ber. **100**, 2957 (1967).

Wir untersuchten nun die Darstellung von 2,3 β -Imino-5 α -androstanol-(17 β) (**2a**) und 3 α -Chlor-2 β -amino-5 α -androstanol-(17 β) (**3**) sowie deren Umsetzung zu heterocyclisch kondensierten Androstanderivaten, Aminoalkoholen und Aminothiolen.

2a wurde in Analogie zu einem von uns in der Cholestanreihe ausgearbeiteten Verfahren aus 2,3 α -Epoxy-5 α -androstanon-(17) dargestellt. Das Epoxid gibt bei der Umsetzung mit Natriumazid in Äthylenglykol in praktisch quantitativer Ausbeute 2 β -Azido-3 α -hydroxy-5 α -androstanon-(17) (**1a**).

Mit *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin erhält man daraus das Tosylat **1b**, das mit Natriumborhydrid 2 β -Azido-5 α -androstandiol-(3 α ,17 β)-3-tosylat (**1c**) gibt. Die Reduktion der Azidogruppe mit nachfolgendem Ringschluß zum Aziridin **2a** kann mit Lithiumalanat erfolgen. Wesentlich bessere Ausbeuten liefert jedoch das System Kobalt(II)-tris- α , α' -bipyridyl-bromid/Natriumborhydrid^{2f}. Das so erhaltene 2,3 β -Imino-5 α -androstanol-(17 β) (**2a**) schmilzt bei 194–196°.

Das gleiche Aziridin wurde inzwischen von *Klimstra* in einem Patent beschrieben und ein Schmp. von 98–102° angegeben⁵. Wegen der erheblichen Schmp.-Differenz überprüften wir die Aziridinstruktur unserer Verbindung. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen über die Desaminierung von Steroidaziridinen⁶ entstand aus **2a** bei der Umsetzung mit Natriumnitrit in wäßriger Essigsäure 5 α -Androsten-(2)-ol-(17 β) (**4**). Auch das aus **2a** mit Pyridin/Acetanhydrid erhaltene Diacetat **2b** zeigt in Übereinstimmung mit der Aziridinstruktur im IR-Spektrum nur Carbonylbanden bei 1700 und 1740/cm, aber keine NH-Banden. Die Konfiguration von **2a** ist durch die Synthese gegeben.

Isomerisierungsreaktionen wurden mit 2,3 β -Acetimino-5 α -androstanol-(17 β)-acetat (**2b**) und *N*-Phenylcarbamoyl-2,3 β -imino-5 α -androstanol-(17 β) (**5**) in Aceton mit Natriumjodid durchgeführt. Dabei entstand aus der Acetylverbindung **2b** in glatter Reaktion das Oxazolin **6**. Durch alkalische Verseifung wurde daraus der *cis*-Aminoalkohol 2 β -Amino-5 α -androstandiol-(3 β ,17 β) (**9a**) erhalten und als Triacetat **9b** charakterisiert.

Das für die Isomerisierung erforderliche *N*-Phenylcarbamoyl-2,3 β -imino-5 α -androstanol-(17 β) (**5**) wurde in glatter Reaktion durch Umsetzung des Aziridins **2a** mit Phenylisocyanat in Äther erhalten. Bei der Isomerisierung entstand daraus in einheitlicher Reaktion ein Produkt, das im IR-Spektrum neben einer OH-Bande bei 3640/cm und einer NH-Bande bei 3460/cm eine relativ breite Bande mit dem Zentrum bei 1680/cm zeigte, aber keine Banden zwischen 1700 und 1800/cm aufwies.

Danach sollte kein Imidazolidon **7**⁷), sondern ein Oxazolidinderivat **8** vorliegen*). Der Beweis für die Struktur **8** wurde durch alkalische Verseifung erbracht, wobei der gleiche Aminoalkohol **9a** entstand, der auch aus dem Oxazolin **6** erhalten worden war.

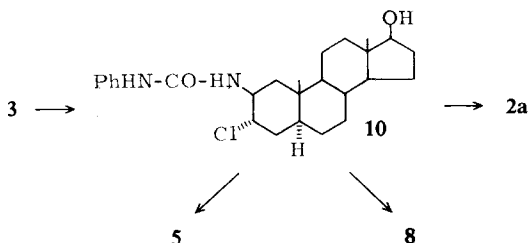
Das für die Ringschlußreaktionen erforderliche 3 α -Chlor-2 β -amino-5 α -androstanol-(17 β) (**3**) wurde aus dem Aziridin **2a** mit Salzsäure in Aceton erhalten. Mit Phenylisocyanat entstand daraus 3 α -Chlor-2 β -phenylureido-5 α -androstanol-(17 β) (**10**).

*) Es wurden keine Untersuchungen darüber durchgeführt, ob die Verbindung **8** die Phenyliminooxazolidin-Struktur oder die Phenylaminooxazolin-Struktur besitzt.

⁵) G. D. Searle & Co. (Erf. P. D. *Klimstra*) Amer. Pat. 3388123, C. A. **70**, 4414 f (1969).

⁶) G. Drefahl, K. Ponsold und B. Schönecker, Chem. Ber. **97**, 2014 (1964).

⁷) H. W. Heine, W. G. Kenyon und E. M. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2570 (1961).



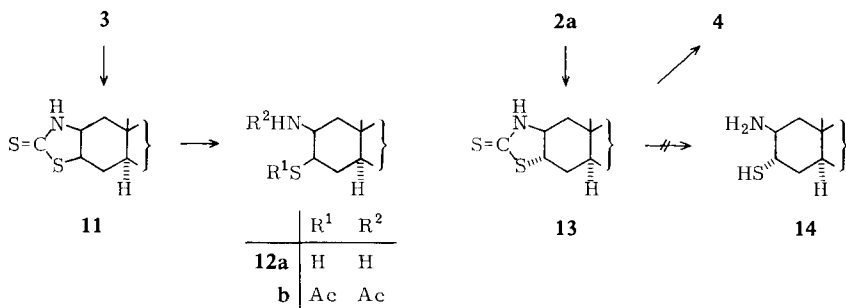
Bei der alkalischen Cyclisierung ist sowohl N(3)- bzw. N(5)-Ringschluß zum Aziridin **5** bzw. Imidazolidon **7** als auch O-Ringschluß zum Oxazolidin **8** möglich.

Im allgemeinen erfolgt unter alkalischen Bedingungen, die zur Ionisierung führen, N-Ringschluß und unter solvolytischen Bedingungen O-Ringschluß. In Verbindung **10** ist der phenylsubstituierte Stickstoff schwächer basisch als der alkylsubstituierte, und es sollte daher unter ionischen Bedingungen der N(5)-Ringschluß zum Imidazolidon **7** begünstigt sein. Dem steht aber entgegen, daß beim N(5)-Ringschluß erhebliche sterische Hinderungen auftreten und daß bei diaxialer Stellung der Substituenten, wie sie hier vorliegt, der N(3)-Ringschluß sehr leicht erfolgt.

Führt man den Ringschluß von **10** in alkoholischer Lösung mit Alkalihydroxid oder Alkalicarbonat durch, so entsteht zunächst nur das Aziridinderivat **5**, das bei verlängerter Reaktionszeit zum Aziridin **2a** verseift wird. Der Verlauf der Reaktion wird also nicht durch die bevorzugte Ionisierung am phenylsubstituierten Stickstoff bestimmt, sondern durch die sterische Hinderung des N(5)-Ringschlusses und die Tendenz diaxialer Verbindungen zum N(3)-Ringschluß. Erfolgt die Cyclisierung unter solvolytischen Bedingungen – Pyridin oder Natriumacetat in Methanol – so entsteht unter O(5)-Ringschluß das Oxazolidin **8**.

Von besonderem Interesse war für uns die Umsetzung des Aziridins **2a** und des Halogenamins **3** mit Schwefelkohlenstoff und Alkali, da hierbei Thioxothiazolidine zu erwarten waren, eine Substanzklasse, die unseres Wissens in der Steroidreihe noch nicht beschrieben wurde. Daraus sollten die ebenfalls noch unbekanntenen Aminothiole gewonnen werden können.

Zur Darstellung des *cis*-Thioxothiazolidins **11** ist die Umsetzung des *trans*-diaxialen Halogenamins **3** mit Schwefelkohlenstoff und Alkali geeignet. Die Reaktion muß allerdings so geführt werden, daß ein Ringschluß des Halogenamins **3** zum Aziridin **2a** vor der Reaktion der Aminogruppe mit Schwefelkohlenstoff vermieden wird.



Das wurde erreicht, indem das Halogenamin **3** zunächst in alkoholischer Lösung mit Schwefelkohlenstoff erhitzt und dann erst langsam Alkali zugegeben wurde. Das Thioxothiazolidin **11** wurde so in 80proz. Ausbeute erhalten.

Das entsprechende *trans*-Thioxothiazolidin **13** sollte durch Umsetzung des Aziridins **2a** mit Schwefelkohlenstoff und Alkali in Methanol zugänglich sein. Unter diesen Bedingungen war zu erwarten, daß der Aziridinring durch den Xanthogenatrest in der üblichen Weise zum *trans*-diaxialen Produkt geöffnet wird. Der nachfolgende Ringschluß zum *trans*-Thioxothiazolidin **13** ist aber nur dann möglich, wenn der Ring A des Steroids in die sterisch ungünstigere *twist*-Konformation übergeht. Daß *trans*-Ringschlüsse diaxial substituierter Verbindungen möglich sind, zeigten Takeda und Mitarbb.⁸⁾ mit der Synthese von Acetoniden und Trithiocarbonaten aus 2.3-*trans*-diaxialen Dimercapto- und Mercaptohydroxycholesterderivaten.

Die Umsetzung des Aziridins **2a** mit Schwefelkohlenstoff und Alkali in Methanol verlief überraschend glatt, und das *trans*-Thioxothiazolidin **13** konnte in einer Ausbeute von 66% isoliert werden. Die in diesem *trans*-kondensierten System enthaltene Spannung kam aber in seinem reaktiven Verhalten zum Ausdruck. So erfolgte sehr leicht Eliminierung des gesamten Heterocyclus unter Bildung von 5 α -Androsten-(2)-ol-(17 β) (**4**). Es war weder sauer noch alkalisch möglich, **13** zum *trans*-Aminothioliol **14** zu verseifen.

Dagegen bereitete die Verseifung des *cis*-Thioxothiazolidins **11** zum *cis*-Aminothioliol **12a** keine größeren Schwierigkeiten. Die Verseifung muß allerdings unter Inertgas erfolgen, da sonst im Verlauf der Reaktion Oxydation zum Disulfid eintritt. Das *cis*-Aminothioliol **12a** wurde als Triacetat **12b** in 56proz. Ausbeute isoliert.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die spezif. Drehung der Substanzen wurde in 1proz. Chloroform- oder Äthanollösung bei Raumtemperatur gemessen. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem UR 10 des VEB Carl Zeiss, Jena.

2 β -Azido-3 α -hydroxy-5 α -androstanon-(17) (**1a**): Eine Lösung von 20 g 2.3 α -Epoxy-5 α -androstanon-(17)⁹⁾ und 100 g Natriumazid wird in 900 ccm Äthylenglykol 16 Stdn. bei 100° gerührt, mit Wasser versetzt und das ausfallende Produkt abgesaugt, gewaschen und getrocknet, wobei 21.2 g (92%) eines dünn-schichtchromatographisch reinen Produkts entstehen. Zur Analyse wird aus Methanol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmelzen bei 165–166° (Lit.⁵⁾: 164–165.5°). $[\alpha]_D^{20}$: +103° (CHCl₃) (Lit.⁵⁾: +103°).

2 β -Azido-3 α -*p*-toluolsulfonyloxy-5 α -androstanon-(17) (**1b**): 20 g **1a** und 80 g *p*-Toluolsulfochlorid werden in 200 ccm Pyridin gelöst. Nach 90 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemp. gießt man in Eiswasser, extrahiert mit Chloroform, wäscht mit verd. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und abermals Wasser, trocknet und destilliert das Chloroform i. Vak. ab. Zweimalige Umkristallisation aus Methanol ergibt 21.3 g (72%) farblose Nadeln vom Schmp. 166–168°. $[\alpha]_D^{20}$: +66° (CHCl₃).

C₂₆H₃₅N₃O₄S (485.7) Ber. C 64.30 H 7.26 N 8.65 S 6.60

Gef. C 64.33 H 7.23 N 8.64 S 6.46

⁸⁾ K. Takeda, T. Komeno, J. Kawanami, S. Ishihara, H. Kadokawa, H. Tokura und H. Itani, Tetrahedron [London] **21**, 329 (1965).

⁹⁾ G. D. Searle & Co. (Erf. R. E. Counsell und P. D. Klimstra) Amer. Pat. 3009934, C. A. **56**, 7394 (1962).

2 β -Azido-5 α -androstandiol-(3 α ,17 β)-3-*p*-toluolsulfonat (**1c**): 20 g **1b** werden in 1300 ccm Methanol in der Hitze gelöst. Nach Zugabe von 100 ccm Wasser und Abkühlen werden 10 g Natriumborhydrid während 1 Stde. in Portionen zugegeben. Nach 2 Stdn. gibt man 2500 ccm Wasser zu, wobei sich die Substanz kristallin abscheidet. Umkristallisation aus Methanol ergibt 18.0 g (90%) farblose Kristalle vom Schmp. 93–95° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: +19.3° (CHCl₃).

C₂₆H₃₇N₃O₄S (487.7) Ber. C 64.04 H 7.79 N 8.61 S 6.56
Gef. C 63.71 H 8.03 N 8.90 S 6.60

2.3 β -Imino-5 α -androstanol-(17 β) (**2a**)

a) 10.0 g **1c** werden in 400 ccm absol. Äther mit 7 g Lithiumaluminiumhydrid 4 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Dann wird mit feuchtem Äther und anschließend mit 30proz. Kaliumnatriumtartrat-Lösung zersetzt und mehrmals ausgeäthert, gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers i. Vak. verbleibt ein fester farbloser Rückstand, der aus Methanol umkristallisiert wird. Ausb. 3.31 g (56%). Schmp. 194–196° (Lit.⁵⁾: 98–102°.

b) Zu einer Lösung von 10.0 g **1c** in 200 ccm Äthanol gibt man 1.1 g Kobalt(II)-bromid und 2.6 g α,α' -Bipyridyl in 400 ccm Äthanol sowie 4.0 g Natriumborhydrid. Nach 3 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemp. wird die Lösung nach Zugabe von Wasser mit viel Äther extrahiert, gewaschen und getrocknet. Aus Methanol kommen 4.62 g (78%) Schmp. 194–196°. $[\alpha]_D^{20}$: +45° (CHCl₃).

C₁₉H₃₁NO (289.5) Ber. C 78.87 H 10.80 N 4.84 Gef. C 78.84 H 10.76 N 4.75

2.3 β -Acetimino-5 α -androstanol-(17 β)-acetat (**2b**): 3.0 g **2a** läßt man in 30 ccm absol. Pyridin und 30 ccm Acetanhydrid 72 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung und Umkristallisation aus Methanol erhält man 3.04 g (79%) farblose Blättchen vom Schmp. 183–184°. $[\alpha]_D^{20}$: +11° (CHCl₃).

C₂₃H₃₅NO₃ (373.5) Ber. C 73.96 H 9.44 N 3.75 Gef. C 74.01 H 9.42 N 3.83

5 α -Androsten-(2)-ol-(17 β) (**4**): 50 mg **2a** werden in 1 ccm Essigsäure gelöst und mit 0.5 ccm 10proz. wäbr. Natriumnitrit-Lösung versetzt. Nach einiger Zeit gibt man Wasser hinzu, äthert aus, wäscht, trocknet und destilliert den Äther ab. Umkristallisation aus wäbr. Äthanol liefert feine Nadelchen, die mit **4**¹⁰⁾ identisch sind. Schmp. 162–163°.

N-Phenylcarbamoyl-2.3 β -imino-5 α -androstanol-(17 β) (**5**): 1.4 g **2a** werden in 250 ccm Äther mit einer Lösung von 0.5 g Phenylisocyanat in 50 ccm Äther versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Der Äther wird i. Vak. abdestilliert. Umkristallisation aus Benzol/*n*-Heptan ergibt 1.66 g (84%) farblose Kristalle. Zur Analyse wurde nochmals aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 196–197°. $[\alpha]_D^{20}$: +27° (CHCl₃).

C₂₆H₃₆N₂O₂ (408.6) Ber. C 76.43 H 8.88 N 6.86 Gef. C 76.35 H 8.87 N 6.85

17 β -Acetoxy-2'-methyl-4'.5'-dihydro-5 α -androst-2-eno]/2.3-*d*/oxazol (**6**): 1.6 g **2b** in 150 ccm Aceton werden nach Zugabe von 6 g Natriumjodid 25 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 150 ccm Wasser scheiden sich beim Abkühlen farblose Blättchen ab. Nochmalige Umkristallisation aus wäbr. Aceton oder wäbr. Methanol ergibt 1.43 g (89%) farblose Blättchen vom Schmp. 180–182°. $[\alpha]_D^{20}$: +44° (CHCl₃).

C₂₃H₃₅NO₃ (373.5) Ber. C 73.96 H 9.44 N 3.75 Gef. C 73.95 H 9.41 N 3.71

IR (Nujol): 1670 (C=N), 1740/cm (O=C=O).

2 β -Amino-5 α -androstandiol-(3 β ,17 β) (**9a**)

a) 1.2 g **6** werden in 40 ccm Methanol und 15 ccm Wasser mit 6 g Kaliumhydroxid 24 Stdn. zum Sieden erhitzt und dann mit Wasser versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird mit

¹⁰⁾ M. M. Janot, Qui Khoung-Huu und R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France **1960**, 1640.

viel Wasser gewaschen und luftgetrocknet. Zur Reinigung wird in eine ätherische Lösung des Rohprodukts 15 Min. Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Absaugen und Waschen mit Äther erhält man 0.94 g *2β-Amino-5α-androstandiol-(3β,17β)-hydrochlorid*, aus dem durch Lösen in 50 ccm Äthanol und Zugabe von 60 ccm *n NaOH* **9a** freigesetzt wird. Es wird mit Äther extrahiert, die Ätherlösung gewaschen und getrocknet. Beim Umkristallisieren aus wäßr. Methanol erhält man 0.54 g (55%) farblose Nadelchen. Schmp. 226–228°. $[\alpha]_D^{25}$: +35° (Äthanol).

b) Eine Lösung von 0.9 g **8** in 100 ccm *Methanol* und 20 ccm *Wasser* wird mit einem großen Überschuß *Kaliumhydroxid* 27 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das nach Abkühlen und Zugabe von Wasser ausfallende farblose Produkt wird aus 90proz. *Methanol* umkristallisiert. Ausb. 0.37 g (54%). Farblose Nadeln. Schmp. 226–228°. $[\alpha]_D^{25}$: +35° (Äthanol).

$C_{19}H_{33}NO_2$ (307.5) Ber. C 74.22 H 10.82 N 4.56 Gef. C 74.32 H 10.52 N 4.58

2β-Acetamino-5α-androstandiol-(3β,17β)-diacetat (9b): 0.3 g **9a** läßt man in 3 ccm absol. *Pyridin* mit 3 ccm *Acetanhydrid* 3 Tage bei Raumtemp. stehen. Die übliche Aufarbeitung und Umkristallisation aus *Methanol* ergeben 0.3 g (71%) farblose Blättchen vom Schmp. 244 bis 245°. $[\alpha]_D^{25}$: +15° ($CHCl_3$).

$C_{25}H_{39}NO_5$ (433.6) Ber. C 69.28 H 9.05 N 3.23 Gef. C 69.17 H 8.90 N 3.19

17β-Hydroxy-2'-phenylimino-2'.3'.4'.5'-tetrahydro-5α-androst-2-enol[2.3-d]oxazol (8): 0.5 g **5** löst man in 40 ccm *Aceton* und gibt 2 g *Natriumjodid* zu. Nach 20 Stdn. Erhitzen zum Sieden werden 20 ccm *Wasser* zugegeben. Beim Abkühlen kristallisieren 0.44 g (88%) farblose Blättchen aus. Aus *Methanol* Schmp. 233–234°. $[\alpha]_D^{25}$: –27° ($CHCl_3$).

$C_{26}H_{36}N_2O_2$ (408.6) Ber. C 76.43 H 8.88 N 6.86 Gef. C 76.32 H 8.95 N 6.80

3α-Chlor-2β-amino-5α-androstanol-(17β)-hydrochlorid (3·HCl): 3.0 g **2a** werden in 300 ccm *Aceton* gelöst, in der Siedehitze mit 100 ccm *konz. Salzsäure* versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die feinen Nadelchen saugt man nach dem Abkühlen ab und wäscht mit *Wasser* und *Äther*. Ausb. 3.17 g (86%). Zur Analyse wird aus salzsäurehaltigem *Aceton* umkristallisiert. Schmp. 276–277° (Zers.).

$C_{19}H_{33}ClNO$]Cl (362.4) Ber. C 62.97 H 9.18 Cl 19.57 N 3.87

Gef. C 62.97 H 9.42 Cl 19.15 N 3.94

3α-Chlor-2β-amino-5α-androstanol-(17β) (3): 0.5 g des *Hydrochlorids* suspendiert man in 150 ccm *Äther* und 100 ccm *0.1n NaOH*. Es wird geschüttelt, bis sich alles gelöst hat, die ätherische Lösung mit *Wasser* gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des *Äthers* erhält man 0.4 g (90%) **3**, das zur Analyse aus *Methanol* umkristallisiert wird. Schmp. 271–273° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: +42° (Äthanol).

$C_{19}H_{32}ClNO$ (325.9) Ber. C 70.02 H 9.90 Cl 10.88 N 4.29

Gef. C 70.00 H 9.87 Cl 10.86 N 4.25

3α-Chlor-2β-phenylureido-5α-androstanol-(17β) (10): Zu einer, wie oben beschrieben, aus 3.15 g *3α-Chlor-2β-amino-5α-androstanol-(17β)-hydrochlorid* frisch bereitetem, getrockneten Lösung von **3** in *Äther* werden 2 ccm *Phenylisocyanat* in *Äther* gegeben und 24 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Die 3.05 g des sich absetzenden feinkristallinen Niederschlags saugt man ab, wäscht mit *Äther* und kristallisiert aus *Methanol* um. Ausb. 2.53 g (66%). Farblose Nadeln. Aus *Chloroform/Äthanol* Schmp. 207–209°. $[\alpha]_D^{25}$: +34° (Äthanol).

$C_{26}H_{37}ClN_2O_2$ (445.1) Ber. C 70.17 H 8.38 Cl 7.97 N 6.29

Gef. C 70.26 H 8.48 Cl 8.04 N 6.29

Ringschlußreaktionen mit 3 α -Chlor-2 β -phenylureido-5 α -androstanol-(17 β) (10)

a) *N-Phenylcarbamoyl-2.3 β -imino-5 α -androstanol-(17 β) (5)*: 170 mg **10** in 25 ccm Methanol werden mit 25 ccm einer 5proz. methanol. Natriumhydroxidlösung versetzt und bei Raumtemp. mehrere Tage stehengelassen. Nach Zusatz von Wasser wird mit Äther extrahiert, gewaschen und getrocknet. Umkristallisation des nach Abdestillieren verbleibenden Rückstandes aus Benzol gibt 60 mg **5** (38%) in farblosen Nadeln, Schmp. 196—198°. $[\alpha]_D^{20}$: +27° (CHCl₃). In der Mutterlauge ist dünnschichtchromatographisch neben **5** nur noch unumgesetztes Ausgangsprodukt nachzuweisen.

b) *2.3 β -Imino-5 α -androstanol-(17 β) (2a)*: 0.7 g **10** löst man in 150 ccm Methanol und erhitzt nach Zugabe von 2 g Natriumhydroxid 10 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden. Das nach Zugabe von Wasser ausfallende Produkt wird abgesaugt, gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 315 mg (69%). Schmp. 186—188°. Weiteres Umkristallisieren aus Methanol gibt farblose derbe Nadeln von **2a**, Schmp. 194—196°. $[\alpha]_D^{20}$: +45° (CHCl₃). Das gleiche Produkt wird durch Erhitzen von **10** mit Kaliumcarbonat in Methanol erhalten.

c) *17 β -Hydroxy-2'-phenylimino-2'.3'.4'.5'-tetrahydro-5 α -androst-2-eno[2.3-d]oxazol (8)*: 0.87 g **10** werden in 200 ccm Methanol mit 2.8 g Natriumacetat 8 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wird abgesaugt, gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 580 mg (77%). Nochmalige Umkristallisation aus Methanol gibt **8** in farblosen Nadeln, Schmp. 229—231°. $[\alpha]_D^{20}$: -27° (CHCl₃).

Das gleiche Produkt wird durch Erhitzen von **10** mit Pyridin in Methanol erhalten.

17 β -Hydroxy-2'-thioxo-2'.3'.4'.5'- α -tetrahydro-5 α -androst-2-eno[2 β .3 β -d]thiazol (11): 3.29 g *3 α -Chlor-2 β -amino-5 α -androstanol-(17 β)-hydrochlorid* suspendiert man in 400 ccm Methanol, gibt 40 ccm Schwefelkohlenstoff zu und erhitzt zum Sieden. Nach allmählicher Zugabe von 240 ccm 1 n NaOH wird weitere 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Beim Abdestillieren des Schwefelkohlenstoffs scheiden sich 2.24 g feine Nadelchen ab, die nach dem Abkühlen abgesaugt und gewaschen werden. Weitere 0.7 g erhält man durch Zugabe von Wasser zur Mutterlauge. Umkristallisation aus Benzol gibt farblose Nadeln. Ausb. 2.66 g (80%). Schmp. 290—292°. $[\alpha]_D^{20}$: +49° (Äthanol).

C₂₀H₃₁NOS₂ (365.6) Ber. C 65.70 H 8.55 N 3.83 S 17.54

Gef. C 65.65 H 8.56 N 3.82 S 17.63

2 β -Acetamino-3 β -acetylmercapto-5 α -androstanol-(17 β)-acetat (12b): Zu 0.40 g **11** in 80 ccm Methanol gibt man 25 ccm Wasser und setzt im 120° heißen Ölbad der siedenden Lösung unter Argon 150 g Kaliumhydroxid in Portionen zu. Der Reaktionsansatz wird 24 Stdn. bei 120° in Argonatmosphäre am Sieden erhalten. Dann gießt man in 400 ccm Wasser und neutralisiert mit 20proz. Schwefelsäure. Nach Zugabe weiteren Wassers wird mit Äther extrahiert, gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers verbleiben 0.36 g fester Rückstand (**12a**). Die dünnschichtchromatographisch einheitliche Substanz wird sofort in 4 ccm Pyridin gelöst und mit 4 ccm Acetanhydrid 3 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Hierbei erhält man 180 mg farblose Kristalle, die abgesaugt und mit Wasser und Äther gewaschen werden. Durch Chromatographie weiterer aus dem Acetylierungsgemisch erhaltener Substanz an Kieselgel erhält man weitere 80 mg **12b**. Gesamtausb. 56%, bez. auf **11**. Schmp. 276—278°. $[\alpha]_D^{20}$: +48° (CHCl₃).

C₂₅H₃₉NO₄S (449.6) Ber. C 66.78 H 8.75 N 3.12 S 7.13

Gef. C 66.76 H 8.75 N 3.06 S 7.39

17 β -Hydroxy-2'-thioxo-2'.3'.4'.5'- β -tetrahydro-5 α -androst-2-eno[2 β .3 α -d]thiazol (13): Eine Lösung von 3.0 g **2a** in 300 ccm Methanol wird mit 30 ccm Schwefelkohlenstoff und 200 ccm 1 n NaOH 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von Wasser extrahiert man mit Chloro-

form, wäscht mit Wasser und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Abdestillieren des Chloroforms wird aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 2.75 g (66%) derbe Kristalle. Zur Analyse wurde nochmals aus Benzol umkristallisiert. Man erhält dabei farblose derbe Nadeln, die 1/2 Mol Kristallbenzol enthalten. Schmp. 232 --234° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: -1.4° (CHCl₃).

$C_{20}H_{31}NOS_2 \cdot 1/2 C_6H_6$ (404.7) Ber. C 68.27 H 8.47 N 3.46 S 15.85

Gef. C 68.25 H 8.47 N 3.43 S 15.80

Spaltung von 13: 530 mg **13** in 100 ccm *Methanol* werden mit 10 ccm *Wasser* versetzt und dann mit 1 g *Kaliumhydroxid*. Das bei 4stdg. Erhitzen unter Rückfluß ausfallende feinkristalline Produkt wird abgesaugt und gewaschen. Bei dem zu 10% anfallenden Produkt handelt es sich um eine steroidfreie Substanz, die schwefelhaltig ist. Zur Mutterlauge werden 200 ccm *Wasser* gegeben. Dabei fallen 300 mg eines stickstoff- und schwefelfreien, farblosen Produkts aus, das aus *Methanol* umkristallisiert wird und mit **4** identisch ist. Ausb. 215 mg (60%). Schmp. 161--163°.

[13/71]