

267. Steroide und Sexualhormone

237. Mitteilung [1]

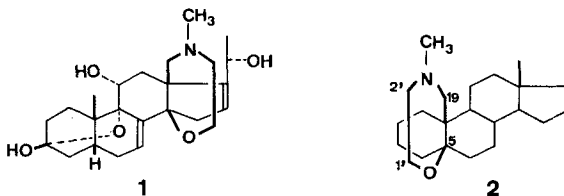
Die Synthese von 5 β O,19N-Ep(oxyäthanoimino)-Steroiden¹⁾von H. Berner, Frau L. Berner-Fenz, R. Binder, W. Graf, Frl. T. Grütter,
C. Pascual²⁾ und H. Wehrli.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

(20. VI. 69)

Summary. The synthesis of the novel bridged title compounds **13–16** and **21–23** is described.

Das von *Wittkop* [2]–[4] aus der Haut des kolumbianischen Frosches *Phylllobates aurotaenia* isolierte und auf röntgenographischem Wege aufgeklärte Steroidalkaloid Batrachotoxinin A (**1**) weist als bemerkenswertes Strukturelement eine 14 β O,18N-[Ep(oxyäthano-N-methylimino)]-Brücke auf. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die partialsynthetische Erschliessung einer neuartigen Verbindungsklasse (für deren Grundgerüst vgl. **2**), die im Bereiche der Ringe A und B eine zum Batrachotoxinin A (**1**) analoge Überbrückung von C-5 nach C-19 aufweist.



Als Ausgangsmaterial für unsere Versuche diente das leicht zugängliche 19-oxygenierte ungesättigte Keton **3** [5]. Die 4 β ,5 β -Konfiguration des aus **3** durch Behandlung mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung hergestellten Epoxyketons (**4**)³⁾ (Formelschema 1) ergibt sich aus dem positiven *Cotton-Effekt*⁴⁾ im Circular-Dichrogramm⁵⁾. Die Umsetzung von **4** mit Hydrazinhydrat nach *Wharton* [7] führte zum tertiären Alkohol **5**, dessen Doppelbindung durch anschliessende katalytische Hydrierung abgesättigt werden konnte (\rightarrow **6**). Die selektive Hydrolyse der primären

¹⁾ Die Nomenklatur der in dieser Arbeit beschriebenen 5,19-überbrückten Verbindungen basiert auf einer von *Wittkop* [2] für das Steroidalkaloid Batrachotoxinin A (**1** = 3 β ,11 α ,20 α -Trihydroxy-3 α ,9 α -epoxy-14 β ,18-[epoxyäthano-N-methylimino]- $\Delta^{17,18}$ -pregnadien) gewählten Bezeichnung. Zur Vermeidung von Unklarheiten wurde die Bezeichnung der Brücke, wie aus dem Titel der vorliegenden Arbeit ersichtlich, ergänzt und die beiden Brückenkohlenstoffatome mit 1' und 2' bezeichnet (vgl. dazu Formel **2**).

²⁾ Physikalisch-chemisches Institut der Universität Basel.

³⁾ Die IR.- und NMR.-Daten stimmen jeweils mit den vorgenommenen Strukturzuordnungen überein und werden in der Regel nur im experimentellen Teil der Arbeit angeführt.

⁴⁾ Vgl. dazu [6].

⁵⁾ Herrn PD Dr. G. *Snatzke*, Universität Bonn, sei für die Aufnahme des Circular dichrogramms bestens gedankt.

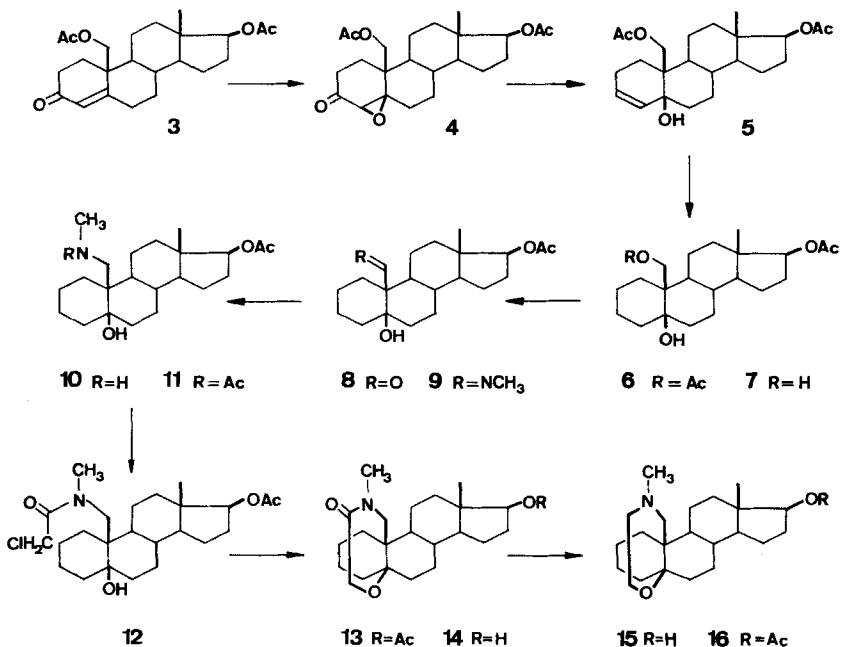
Acetatgruppierung von **6** zum Diol **7** gelang durch kurze Behandlung mit methanolisch-wässriger NaHCO_3 -Lösung. Die Oxydation von **7** mit Ag_2CO_3 nach *Fétizon* [8] lieferte praktisch quantitativ den Hydroxyaldehyd **8** [IR.: u. a. 2740 cm^{-1} ; NMR.: u. a. $\delta = 10,10/\text{s CH-19}$]. Die Behandlung von **8** mit Methylamin bei 120° im Bombenrohr führte zur *Schiffschen* Base **9**, die sich durch NaBH_4 -Reduktion zur N-Methylamino-Verbindung **10** umwandeln liess, welche als N-Acetylderivat **11** weiter charakterisiert wurde. Durch selektive N-Acylierung von **10** mit Chloracetylchlorid zum N-Chloracetylderivat **12** erfolgte der Einbau der beiden fehlenden Brückenkohlenstoffatome. Der Ringschluss zum Lactam **13** und dessen 17-Hydroxyderivat **14** gelang in überraschend guter Ausbeute (ca. 80% **13** + **14**) durch Behandlung von **12** mit Natriumhydrid in einem Gemisch von absolutem Benzol und Tetrahydrofuran in Gegenwart einer katalytischen Menge von Äthanol. Es handelt sich dabei mindestens in formeller Hinsicht um eine intramolekulare $\text{S}_\text{N}2$ -Substitution des Seitenkettenhalogens durch das im basischen Reaktionsmilieu ausgebildete Alkoxy-Anion an C-5. Ein Reaktionsablauf zweiter Ordnung wird zusätzlich begünstigt durch die dem Halogenatom benachbarte Carbonylgruppe, welche eine alternative $\text{S}_\text{N}1$ -Reaktion energetisch ungünstig gestalten würde. Die Strukturen der halogenfreien Verbindungen **13** und **14** gehen eindeutig aus den IR.-, NMR.- und massenspektroskopischen Daten⁶⁾ hervor. So zeigt das IR.-Spektrum von **13** eine Lactambande bei 1645 cm^{-1} . Dagegen fehlt die im Edukt **12** beobachtete stark wasserstoffgebrückte Hydroxylbande bei 3360 cm^{-1} . Im NMR.-Spektrum von **13** treten u. a. bei $\delta = 2,86 + 4,10\text{ ppm}$ die beiden Dublette ($J = 15,5\text{ Hz}$) der Methylengruppe CH_2-19 auf, deren Spin-Spin-Kopplung durch ein Einstrahlungsexperiment gesichert wurde. Teilweise damit zusammenfallend erscheinen bei $\delta = 3,95 + 4,58\text{ ppm}$ die beiden Dublette ($J = 15,5\text{ Hz}$) der Brückenmethylengruppe CH_2-1' . Die bei der Cyclisationsreaktion als Nebenprodukt auftretende 17-Desacetylverbindung **14** wurde durch Acetylierung in **13** übergeführt. Die LiAlH_4 -Reduktion von **13** in siedendem Äther lieferte in sehr guter Ausbeute das amorphe tertiäre Amin **15**, das durch Behandlung mit Acetanhydrid-Pyridin in das Acetylderivat **16** umgewandelt wurde. Die Struktur von **16** ergab sich wiederum aus den physikalischen Daten⁶⁾: Das IR.-Spektrum von **16** zeigt als einzige charakteristische Banden diejenigen der 17-O-Acetylgruppe bei 1730 und 1250 cm^{-1} . Dieser Befund schliesst einen an sich denkbaren andersartigen Ablauf der Lactam-Reduktion unter Öffnung der Brücke zwischen C-2' und dem Stickstoff aus. In Übereinstimmung mit den IR.-Informationen ist im NMR.-Spektrum von **16** u. a. das komplexe *ABXY*-Signalsystem der vier Brückenwasserstoffatome sichtbar: Auf Grund der chemischen Verschiebungen dürfte es sich bei den beiden Multipletten bei $\delta = 2,40\text{--}2,70$ und $2,75\text{--}3,05\text{ ppm}$ um die Signale der dem Stickstoff benachbarten Methylene protonen CH_2-2' handeln, währenddem die vom Äthersauerstoff flankierte Methylengruppe CH_2-1' Anlass zu einem Multiplett bei $3,55\text{--}4,10\text{ ppm}$ gibt.

Ein andersartiger Zugang zu weiteren $5\beta\text{O}, 19\text{N-Ep}(\text{oxyäthanoimino})$ -Steroiden liess sich realisieren durch Kondensation des Hydroxyaldehyds **8** mit 2-Aminoäthanol zum Azomethin **17** und anschliessende NaBH_4 -Reduktion zum Amin **18**, das als

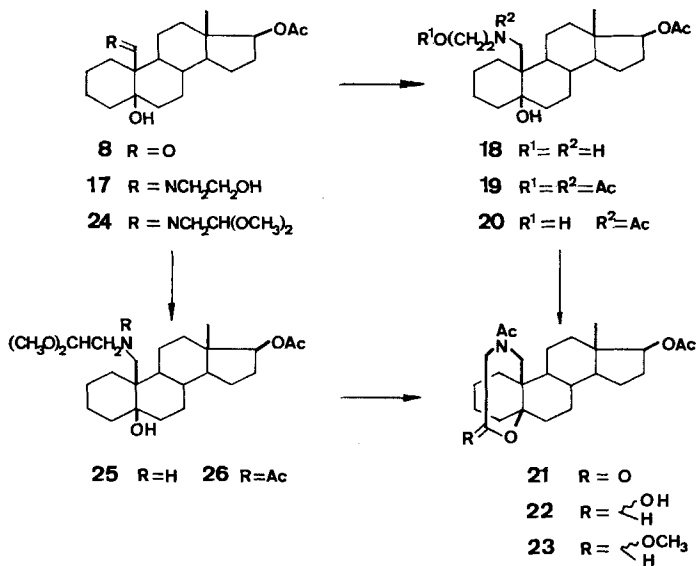
⁶⁾ Die massenspektroskopischen Daten der Verbindungen **14**, **16** und **21–23** werden gesondert auf Seite 2255 besprochen.

Triacetat **19** charakterisiert wurde (Formelschema 2). Milde alkalische Hydrolyse von **19** zum Diol **20** und anschliessende Oxydation mit CrO_3 in Aceton-Schwefelsäure lieferte u.a. das 5,19-überbrückte Lacton **21** [IR. : u.a. 1725 (breit)]. Die $\text{LiAl}(t\text{-BuO})_3\text{H}$ -

Formelschema 1



Formelschema 2



Reduktion der Lacton-Gruppierung von **21** führte zum Halbacetal **22**, das durch Behandlung mit methanolischer HCl in Benzol zum 1'- ξ -Methoxyderivat **23** veräthert wurde. Zur gleichen Methoxyverbindung **23** gelangte man durch Kondensation von **8** mit 2-Aminoacetaldehyd-dimethylacetal zur *Schiffschen* Base **24**, Reduktion derselben zum Amin **25**, Acetylierung zum N-Acetat **26** und säurekatalysierte intramolekulare Umacetalisierung (\rightarrow **23**). Arbeiten zur Überführung der Verbindungen **21–23** in das 5 β O, 19N-[Ep(oxyäthano-N-methylimino)]-17 β -acetoxy-androstan (**16**) sind zur Zeit im Gange.

Die massenspektroskopische Fragmentierung der überbrückten Verbindungen 14, 16 und 21–23: Die Massenspektren der 5,19-überbrückten Verbindungen zeigen durchwegs analoges Fragmentierungsverhalten, wobei allerdings die Häufigkeitsverteilung der Bruchstücke je nach Substitution der Brücke unterschiedlich ist. Bei allen Verbindungen beobachtet man ausgeprägte Molekel-Ionen. Ausnahmen bilden lediglich das Halbacetal **22** und das Acetal **23**, wo $M-18$ bzw. $M-1$ als Bruchstücke höchster Massenzahl auftreten⁷⁾. Im weiteren Verlaufe der massenspektroskopischen Fragmentierung wird jeweils die 5,19-Brücke eliminiert. Dies kann wie beim Amin **16** in einem Schritt geschehen: m/e 389 \rightarrow m/e 302 [M minus $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$], oder wie bei den restlichen Verbindungen über Zwischenstufen erfolgen. Betrachtet man nun diese Verbindungen, so gelangt man beim Lacton **21**, Acetal **23** und Halbacetal **22** durch formale Abspaltung von CO_2 , HCOOCH_3 bzw. von HCOOH zu einem gemeinsamen Fragment m/e 387. Die Abspaltung der restlichen (C-19)-Seitenkette führt dann jeweils zu einem Bruchstück m/e 302. Das manchmal mit vergleichbarer Intensität auftretende Fragment m/e 301 zeigt, dass bei dieser Eliminierung ein Wasserstoffatom des Steroidgerüsts miteinbezogen wird. Neben dem eben besprochenen Fragmentierungsverlauf zeigen **21** und **23** noch eine weitere Spaltungsmöglichkeit, die rein phänomenologisch erwähnenswert scheint: Von m/e 387 ausgehend gelangt man zu m/e 331 (gesichert durch einen metastabilen Pik bei 285). Das entspricht mit einer Differenz von 56 Masseneinheiten der Eliminierung des Ringes A, der allerdings nur bei diesen beiden Verbindungen vor der Eliminierung der 5,19-Brücke brechen kann.

Der J. R. Geigy AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [1]. Die präparativen Säulenchromatogramme wurden mit Essigester oder einem im Text bezeichneten Lösungsmittelgemisch eluiert.

3-Oxo-4 β ,5 β -oxido-17 β ,19-diacetoxy-androstan (**4**). 4 g **3** [5] versetzte man in 60 ml eines 2:1-Gemisches von CH_3OH und CH_2Cl_2 bei -11° unter Rühren gleichzeitig mit 1 ml 10-proz. wässriger NaOH und 6 ml Perhydrol. Dann belies man 3 Tage unter Rühren bei $+4^\circ$ und arbeitete auf. Das anfallende Rohprodukt wurde in 40 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht bei Zimmertemp. nachacetyliert. Darauf dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte in Benzol-Essigester-(2:1). Dabei resultierten 3 g Kristalle, die nach zwei Kristallisationen bei 127° schmolzen. $[\alpha]_D = +122^\circ$ (0,21). CD.: $\lambda_{max} = 336,5$ (+1,38), 322 (+3,53), 311 (+4,14), 306 (+3,50) [λ_{max} in nm; $\Delta\epsilon$ -Werte in Klammern; Dioxanlösung]. IR.: 1730–1700, 1250. NMR.: 0,81/s CH_3 -18, 2,05 + 2,12/2s 17- + 19- OCOCH_3 , 2,90/s CH-4, 4,22 + 4,61/2d/J = 11,5 CH_2 -19, ca. 4,60/b CH-17.

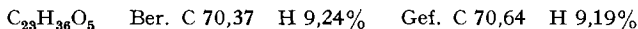
$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,07 H 7,87%

5 β -Hydroxy-17 β ,19-diacetoxy-A³-androsten (**5**). 2,2 g **4** wurden in 130 ml Äthanol mit 0,5 ml Eisessig und 1 ml NH_2NH_2 , H_2O versetzt und 30 Min. bei Zimmertemp. belassen. Aufarbeitung und Chromatographie in Benzol-Essigester-(2:1) lieferten 1,5 g **5**, die nach zwei Kristallisationen bei 128 – 129° schmolzen. $[\alpha]_D = +62^\circ$ (0,45). IR.: 3580, 1730, 1250. NMR.: 0,79/s CH_3 -18, 2,03 + 2,08/2s 17- + 19- OCOCH_3 , 4,36/s CH_2 -19, ca. 4,60/b CH-17, 5,30-6,00/m CH-3 + CH-4. MS.: $M^+ = 390$.

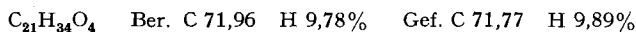
$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,82 H 8,84%

⁷⁾ Analoge spontane Wasserabspaltungen von Halbacetalen wurden z. B. von *Tschesche* [9] beschrieben. Für das Auftreten von ($M-1$)-Ionen im Falle von Acetalen vgl. z. B. *McFadden* [10].

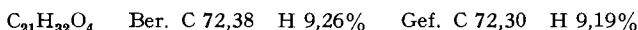
5β-Hydroxy-17β,19-diacetoxy-androstan (**6**). 100 mg **5** wurden in 15 ml Äthanol in Gegenwart von 50 mg vorhydriertem PtO₂-Katalysator erschöpfend hydriert. Nach zweimaliger Kristallisation des Rohproduktes resultierten 80 mg **6** vom Smp. 102–103°. $[\alpha]_D = +6^\circ$ (0,34). IR.: 3590, 1730, 1250.



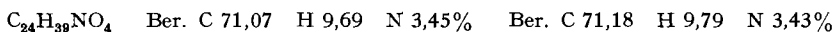
5β,19-Dihydroxy-17β-acetoxy-androstan (**7**). 100 mg **6** kochte man in einem Gemisch aus 22 ml CH₃OH und 2,55 ml 1-proz. wässriger NaHCO₃-Lösung 25 Min. Die resultierenden 84 mg Rohprodukt chromatographierte man in Benzol-Essigester-(2:1). Dabei erhielt man 60 mg **7**, die umkristallisiert bei 198–199° schmolzen. $[\alpha]_D = +18^\circ$ (0,49). IR.: 3590, 3440 (breit), 1725, 1250. NMR.: 0,75/s CH₃-18, 2,05/s 17-OCOCH₃, 3,46+4,36/2d/J = 12 CH₂-19, ca. 4,60/b CH-17 (CDCl₂+D₂O).



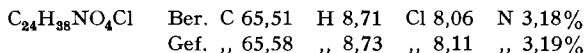
5β-Hydroxy-17β-acetoxy-19-oxo-androstan (**8**). 100 mg **7** gab man zu einer Suspension von 5 g Ag₂CO₃ auf Celite [8] in 15 ml abs. Benzol, entwässerte zusätzlich durch azeotropes Abdestillieren von ca. 5 ml Lösungsmittel und kochte anschliessend 3 Std. unter Rühren und Rückfluss. Nachher wurde durch Celite filtriert, mit Benzol nachgewaschen und im Vakuum eingedampft, wobei 90 mg **8** resultierten, die nach einer Kristallisation bei 149° (Zers.) schmolzen. $[\alpha]_D = +11^\circ$ (0,57). IR.: 3590, 2740, 1730, 1250. NMR.: 0,76/s CH₃-18, 2,01/s 17-OCOCH₃, ca. 4,60/b CH-17, 10,10:/s CH-19.



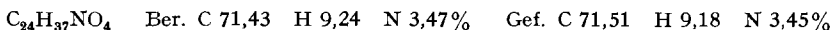
5β-Hydroxy-17β-acetoxy-19-[N-methyl-N-acetyl-amino]-androstan (**11**). 1 g **8** wurde mit 20 ml Methylamin in 100 ml abs. Benzol 15 Std. im Bombenrohr auf 120° erwärmt. Dann dampfte man im Vakuum ein, wobei 1,1 g kristallines *5β-Hydroxy-17β-acetoxy-19-methylamino-androstan* (**9**) [IR.: 3250 (breit), 2770 (CH₃-N), 1730, 1660, 1250] anfielen, die in 10 ml Methanol mit 1 g NaBH₄ in 3 ml Wasser bei 20° während 30 Min. reduziert wurden. Nach der Aufarbeitung resultierten 970 mg kristallines *5β-Hydroxy-17β-acetoxy-19-methylamino-androstan* (**10**) [IR.: 3300–2600, 1730, 1255], wovon man 100 mg in 5 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht bei Zimmertemp. acetylierte. Nach dem Eindampfen im Vakuum und Chromatographie fielen 96 mg Kristalle an, die zweimal umkristallisiert bei 186–187° schmolzen. $[\alpha]_D = +73^\circ$ (0,40). IR.: 3300 (breit), 1725, 1620, 1250. NMR.: 0,76/s CH₂-18, 2,02/s 17-OCOCH₃, 2,12/s NCOCH₃, 2,67+4,38/2d/J = 15 CH₂-19, 3,05/s NCH₃, ca. 4,70/b CH-17.



5β-Hydroxy-17β-acetoxy-19-[N-methyl-N-chloracetyl-amino]-androstan (**12**). 1 g rohes Amin **10** und 750 mg Chloracetylchlorid versetzte man in 30 ml Chloroform bei Zimmertemp. unter heftigem Rühren mit 352 mg NaOH in 6 ml Wasser. Nach 10 Min. arbeitete man auf und chromatographierte das Rohprodukt, wobei 850 mg Kristalle resultierten, die nach zwei Kristallisationen bei 218–219° schmolzen. $[\alpha]_D = +48^\circ$ (0,50). IR.: 3360, 1730, 1640, 1250. NMR.: 0,78/s CH₃-18, 2,04/s 17-OCOCH₃, 2,90+4,24/2d/J = 15,5 CH₂-19, 3,18/s NCH₃, 4,12/s CH₂Cl, ca. 4,60/b CH-17. MS.: 439 (M⁺/4%), 421 (M⁺-18/22%), 390 (M⁺-CH₂Cl/28%), 302 (42%), 301 (22%), 242 (80%), 241 (100%).



5βO,19N-[Ep(oxy-2'-oxoäthano-N-methylimino)]-17β-acetoxy-androstan (**13**). 210 mg **12** wurden in 5 ml abs. Tetrahydrofuran und 5 ml abs. Benzol gelöst und nacheinander mit 35 mg Natriumhydrid und 0,02 ml einer Lösung von 0,1 ml Äthanol in 2 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Darauf rührte man 30 Min. bei 20° und 30 Min. bei 40°. Anschliessend arbeitete man auf und chromatographierte, wobei zuerst 138 mg **13** eluiert wurden. Smp. nach zwei Kristallisationen 193–194°. $[\alpha]_D = +78^\circ$ (0,31). IR.: 1730, 1645, 1250. NMR.: 0,75/s CH₃-18, 2,05/s 17-OCOCH₃, 2,86+4,10/2d/J = 15,5 CH₂-19, 2,95/s N-CH₃, 3,95+4,58 (teilweise überlagert vom AB-System CH₂-19)/2d/J = 15,5 CH₂-1', ca. 4,60/bm CH-17. Die hier erwähnten Spinkopplungen wurden durch ein Entkopplungsexperiment belegt: Einstrahlung bei 2,86 vereinfacht das Dublett bei 4,10 zu einem Singlett.



Spätere Fraktionen lieferten noch 17 mg der *Desacetylverbindung* **14**. Smp. 249–251° (zweimal kristallisiert). $[\alpha]_D = +84^\circ$ (0,28). IR.: 3590, 1645. MS.: 361 ($M^+ + 2\%$), 331 ($M^+ - \text{HCHO}/30\%$), 241 (12%), 43 (100%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_3$ Ber. C 73,09 H 9,76 N 3,87% Gef. C 73,18 H 9,61 N 3,81%

Acetylierung von 14. 20 mg **14** wurden in 2 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht bei Zimmertemp. acetyliert. Dann dampfte man im Vakuum ein und kristallisierte das anfallende Rohprodukt zweimal: Smp. 193–194°; identisch mit **13** nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

5 β O, 19N-[*Ep(oxyäthano)-N-methylimino*]-17 β -acetoxy-androstan (**16**). 108 mg **13** kochte man 5 Std. in 15 ml abs. Äther mit 60 mg LiAlH_4 . Dann wurde vorsichtig mit wenig Wasser zersetzt, vom ausgefallenen $\text{Al}(\text{OH})_3$ abfiltriert, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Dabei resultierten 91 mg rohes *Amin* **15** [IR.: 3600], die in 10 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht bei Zimmertemp. acetyliert wurden. Chromatographie des resultierenden Rohproduktes in Essigester-Methanol-(9:1) lieferte 53 mg Kristalle vom Smp. 122–123° (zweimal kristallisiert aus Methanol-Wasser), $[\alpha]_D = +46^\circ$ (0,44). IR.: 1730, 1250. NMR.: 0,77/s CH_3 -18, 2,04/s 17-OCOCH₃, 2,28 + 2,89/2d/J = 13,5 CH_2 -19, 2,42/s NCH₃, ca. 2,40–2,70 + 2,75–3,05/2m CH_2 -2', 3,55–4,10/m (ca. 8 Linien) CH_2 -1', ca. 4,60/m CH-17. MS.: (389 ($M^+ + 2\%$), 302 (9%), 242 (12%), 88 (100%).

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_3$ Ber. C 73,99 H 10,09 N^+ 3,60% Gef. C 73,88 H 10,08 N 3,61%

5 β -Hydroxy-17 β -acetoxy-19-[*N*-acetyl-*N*-(β -acetoxyäthyl)-amino]-androstan (**19**). 870 mg Aldehyd **8** wurden mit 3 ml 2-Aminoäthanol in 35 ml Benzol 2 Std. am Wasserabscheider gekocht. Übliche Aufarbeitung lieferte 902 mg kristallines **17** [IR.: 3590, 3280 (breit), 1725, 1655, 1250], die analog zu **9** \rightarrow **10** reduziert wurden. Dabei erhielt man 900 mg kristallines *Amin* **18** [IR.: 3590, 3400–3000, 1725, 1250], die wie **10** \rightarrow **11** acetyliert, aufgearbeitet und chromatographiert wurden, wobei 890 mg **19** resultierten, die nach zwei Kristallisationen bei 189° schmolzen. $[\alpha]_D = +21^\circ$ (0,38). IR.: 3320 (breit), 1745–1730, 1625, 1250. NMR.: 0,80/s CH_3 -18, 2,04 + 2,08/2s 17- + β -OCOCH₃, 2,19/s NCOCH₃, 2,90–4,80/m CH-17 + CH_2 -19 + NCH₂CH₂O. MS.: $M^+ = 477$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_6$ Ber. C 67,89 H 9,07 N 2,93% Gef. C 68,05 H 9,21 N 2,86%

5 β -Hydroxy-17 β -acetoxy-19-[*N*-acetyl-*N*-(β -hydroxyäthyl)-amino]-androstan (**20**). 70 mg **19** hydrolysierte man durch 10 Min. Kochen in einem Gemisch von 14 ml Methanol und 1,8 ml 1-proz. wässriger NaHCO_3 -Lösung. Aufarbeitung und anschließende Chromatographie ergaben 40 mg **20**, die nach zwei Kristallisationen einen Doppel-Smp. bei 189–191° und 213–214° aufwiesen. $[\alpha]_D = +35^\circ$ (0,46). IR.: 3610, 3320 (breit), 1730, 1610, 1250.

$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ Ber. C 68,93 H 9,49 N 3,22% Gef. C 68,88 H 9,44 N 3,08%

5 β O, 19N-[*Ep(oxy-1'-oxoäthano)-N-acetylamino*]-17 β -acetoxy-androstan (**21**). 150 mg **20** versetzte man in 10 ml Aceton mit 0,35 ml 8N CrO_3 in 8N wässriger Schwefelsäure und rührte anschliessend 20 Min. bei Zimmertemp. Dann gab man 5 ml Isopropanol zu, arbeitete auf und chromatographierte, wobei 77 mg **21** resultierten. Smp. 203–204°. $[\alpha]_D = -18^\circ$ (0,40). IR.: 1725, 1655, 1250. NMR.: 0,78/s CH_3 -18, 2,03/s 17-OCOCH₃, 2,14/s NCOCH₃, 3,10–4,80/m CH-17 + CH_2 -19 + CH_2 -2'. MS.: 431 ($M^+ + 1\%$), 387 ($M^+ - \text{CO}_2/36\%$), 331 (12%), 241 (14%), 43 (100%).

$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ Ber. C 69,57 H 8,64 N 3,25% Gef. C 69,72 H 8,88 N 3,11%

5 β O, 19N-[*Ep(oxy-1'- ξ -hydroxyäthano)-N-acetylimino*]-17 β -acetoxy-androstan (**22**). 70 mg **21** wurden mit 70 mg $\text{Li}[\text{Al}(t\text{-BuO})_3\text{H}]$ in 10 ml abs. Tetrahydrofuran 1 Std. gekocht. Aufarbeitung und Chromatographie ergab 40 mg Kristalle, die nach zweimaligem Umkristallisieren bei 191–192° schmolzen. IR.: 3580, 1730, 1635, 1250. MS.: 415 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}/22\%$), 387 ($M^+ - \text{HCOOH}/9\%$), 314 (33%), 302 (10%), 241 (20%), 43 (100%).

$\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_5$ Ber. C 69,25 H 9,07 N 3,23% Gef. C 69,35 H 8,95 N 3,15%

5 β -Hydroxy-17 β -acetoxy-19-[*N*-acetyl-*N*-(β' , β -dimethoxyäthyl)amino]-androstan (**26**). 1 g **8** wurde mit 5 ml Aminoacetaldehyd-dimethylacetal analog zu **8** \rightarrow **17** umgesetzt, wobei 1,1 g **24** [IR.: 3330 (breit), 1735, 1660, 1240 (CCl_4)] resultierten, die roh analog zu **17** \rightarrow **18** reduziert wurden. Dabei fielen 1,09 g *Amin* **25** [IR.: 3400–3000, 1735, 1240, (CCl_4)] an, die wie **18** \rightarrow **19** acetyliert wurden. Chromatographie des so erhaltenen Rohproduktes ergab 1,12 g **26**, die nach

zwei Kristallisationen bei 179–181° schmolzen. $[\alpha]_D = +39^\circ$ (0,61). IR.: 3320 (breit), 1730, 1620, 1250. NMR.: 0,80/s CH_3 -18, 2,03/s 17-OCOCH₃, 2,20/s NCOCH₃, 3,00–5,00/m CH -17 + CH_2 -19 + $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OR})_2$, 3,40 + 3,45/2s (OCH_3)₂.

$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_6$ Ber. C 67,91 H 9,46 N 2,92% Gef. C 67,90 H 9,58 N 2,87%

5 β O, 19N-[Ep(oxy-1'- ξ -methoxyäthano-N-acetylamino)]-17 β -acetoxy-androstan (**23**). - a) 100 mg **26** wurden in 5 ml abs. Benzol und 1 ml gesättigter methanolischer Salzsäure 1½ Std. bei Zimmer-temp. belassen. Anschliessende Aufarbeitung und Chromatographie ergaben 43 mg **23**, die nach zwei Kristallisationen bei 201–202° schmolzen. $[\alpha]_D = +21^\circ$ (0,47). IR.: 1725, 1640, 1250. NMR.: 0,77/s CH_3 -18, 2,02/s 17-OCOCH₃, 2,07 + 2,12/2s (3H) NCOCH₃, 3,06 + 4,72/2 δ /J = 14 CH_2 -19, 3,33/s OCH_3 , 3,65/ δ /J = 5 CH_2 -2', ca. 4,70/b CH -17, 5,14/t/J = 5 CH -1'. MS.: 446 ($M^+ - 1/1\%$), 387 ($M^+ - \text{HCOOCH}_3/82\%$), 331 (18%), 241 (20%), 43 (100%).

$\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ Ber. C 69,76 H 9,23 N 3,13% Gef. C 69,85 H 9,22 N 3,15%

b) 2 mg **22** wurden analog zu **26** \rightarrow **23** umgesetzt und aufgearbeitet. Nach einer Kristallisation resultierten 1,5 mg **23**, die bei 201° schmolzen. Identifikation nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte in unserer Instrumental-abteilung (Leitung: Prof. Dr. W. Simon) und im physikalisch chemischen Institut der Universität Basel (C.P.). Die massenspektrometrischen Analysen verdanken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 236. Mitt.: R. Binder & H. Wehrli, Helv. 51, 1989 (1968).
- [2] T. Tokuyama, J. Daly, B. Witkop, I. L. Karle & J. Karle, J. Amer. chem. Soc. 90, 1917 (1968).
- [3] F. Märki & B. Witkop, Experientia 19, 329 (1963).
- [4] J. W. Daly, B. Witkop, P. Bommer & K. Biemann, J. Amer. chem. Soc. 87, 124 (1965).
- [5] E. Pfenninger, D. E. Poel, C. Berse, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, Helv. 51, 772 (1968).
- [6] C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff & E. Klein, Tetrahedron 21, 163 (1965), K. Schaffner & G. Snatzke, Helv. 48, 347 (1965).
- [7] P. S. Wharton & D. H. Bohlen, J. org. Chemistry 26, 3615 (1961).
- [8] M. Fétizon & M. Golfier, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 267, 900 (1968).
- [9] R. Tschesche, I. Mörner & G. Snatzke, Liebigs Ann. Chem. 670, 103 (1963).
- [10] W. H. McFadden, J. Wasserman, J. Corse, R. E. Lundin & R. Teranishi, Anal. Chemistry 36, 1031 (1964).

268. Steroide und Sexualhormone

238. Mitteilung [1]

Die Synthese von 14 β O,18N-Ep(oxyäthanoimino)-Steroiden¹⁾

von Frau L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf und H. Wehrli

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

(24. XI. 69)

Summary. The synthesis of the title compound **3** is described. The reaction sequence will serve as a model for a partial synthesis of batrachotoxinin A (**2**).

In einer früheren Mitteilung [1] beschrieben wir die Erschliessung einer Verbindungsklasse (vgl. **1**), die im Bereich der Ringe A und B eine zu dem von Witkop

¹⁾ Zur Nomenklatur dieser Verbindungen vgl. [1].