

## **Steroide aus Hydexocholsäure: 17 $\beta$ -Amino- und 17 $\beta$ -Sulfamido-Steroide**

VON ALFRED SCHUBERT, RUDOLF ZEPTER, HELGA GREINER U. ELLI WATZKE

### **Inhaltsübersicht**

Es wird die Darstellung von Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17-on aus Pregnan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -triol-20-on über die BECKMANNsche Umlagerung des 20-Oxims beschrieben. Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17 $\beta$ -amin und 5-Androsten-3-on-17 $\beta$ -amin-3-äthylenketal lassen sich über die Reduktion der entsprechenden 17-Oximino-Verbindungen gewinnen. Diese Amine werden mit verschiedenen Sulfosäurechloriden acyliert.

---

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Verbindungen aus Hydexocholsäure haben wir uns auch mit der Darstellung von 17-Amino- und 17-Sulfamido-Steroiden beschäftigt. Wir sind dabei von 17-Ketonen ausgegangen, deren Oxime zu den einzelnen Aminen reduziert wurden.

Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17-on (IV) läßt sich bequem aus dem Pregnan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-20-on (I) darstellen<sup>1)2)</sup>. Wir haben jedoch für unsere Zwecke auf die BECKMANNsche Umlagerung der 17 $\alpha$ -Hydroxy-20-keto-steroidoxime zurückgegriffen, wie sie zuerst von J. SCHMIDT-THOMÉ<sup>3)</sup> beschrieben worden ist, da wir hierbei Präparate von besserer Qualität erhalten konnten. Zum Einsatz gelangte dabei das Pregnan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -triol-20-on (II), das acetyliert und oximiert<sup>4)</sup> und dann mit Phosphoroxychlorid in Pyridin umgelagert wurde. Nach der Verseifung erhält man das Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17-on (IV).

Des weiteren haben wir das 5 $\alpha$ -Androsten-3, 17-dion-3-äthylenketal (XI) verwendet. Es kann u. a. aus dem Ketal des Testosterons (X) durch Oxydation mit Chromsäureanhydrid in Pyridin<sup>5)</sup> gewonnen werden.

---

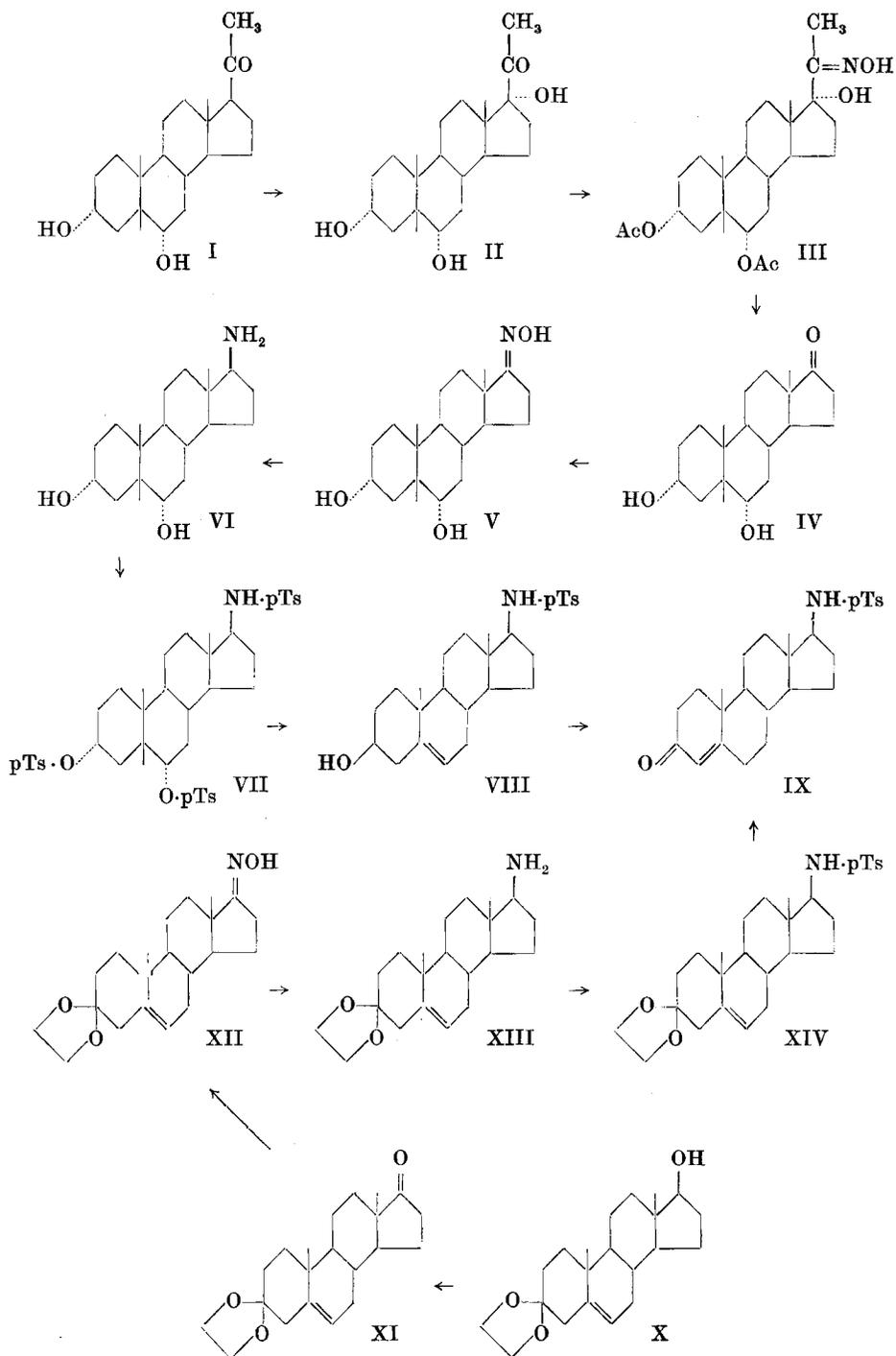
1) K. R. BHARUCHA, *Experientia* **14**, 5 (1958).

2) F. HODOŞAN, J. JUDE, N. ŞERBAN u. A. BALOGH, *Chem. Ber.* **95**, 1094 (1962).

3) J. SCHMIDT-THOMÉ, *Liebigs Ann. Chem.* **603**, 43 (1957).

4) H. E. STAVELY, E. R. SQUIBB & SONS, *Amer. Pat.* 2411172 (1946), *Chem. Abstr.* **41**, 1396 (1947).

5) G. J. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER u. L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 422 (1953).



Die Oximierung der Ketone IV und XI erfolgte mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin<sup>6)</sup>. Die Wahl von Pyridin ist besonders für solche Verbindungen notwendig, in denen wie in XI eine weitere Ketogruppe durch Ketalisierung geschützt ist. Die Reduktion der Oxime haben wir mit Natrium in Alkohol durchgeführt. Hierbei werden vornehmlich 17 $\beta$ -Aminoverbindungen gebildet<sup>7)</sup>. Die Konstitution des so erhaltenen Testan-3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -diol-17 $\beta$ -amins (VI) wurde darüber hinaus mit Hilfe des Infrarotspektrums gesichert; das Triacetat von VI ist mit einem entsprechenden, auf dem Wege über die BECKMANNsche Umlagerung eines 20-Ketoxims gewonnenen Präparat<sup>8)</sup> identisch. Für das 4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -amin sind uns bisher keine Konstanten aus der Literatur bekannt geworden. Solche Daten waren bisher nur für das Acetat<sup>9-13)</sup> und die mineralsauren Salze<sup>14-17)</sup> zu erhalten. J. JOSKA und F. ŠORM<sup>17)</sup> beschreiben das freie 4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -amin als nicht sehr stabil. Wir haben selbst für das 5-Androsten-3-on-17 $\beta$ -amin-3-äthylenketal (XIII), das wir aus dem Oxim (XII) durch Reduktion mit Natrium gewonnen haben, sehr differierende Schmelzpunkte gefunden. Die Versuche, das Ketal in der 3-Stellung zu hydrolysieren, führten zu Präparaten, die sich nicht weiter reinigen ließen. Wir haben daher auf die Hydrolyse des Ketals verzichtet und die folgenden Umsetzungen der Aminogruppe mit dem Ketal XIII vorgenommen. Erst am Ende jeder Umsetzungsreihe wurde das 3-Keto- $\Delta^4$ -System regeneriert. Zur Sicherung der Konstitution von XIII wurde das 4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -acetamid dargestellt und im Infrarotspektrum mit einem Vergleichspräparat<sup>8)</sup> verglichen.

In den Triacylaten des Testan-3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -diol-17 $\beta$ -amins (VI) lassen sich die Hydroxylgruppen durch eine selektive Verseifung bequem freisetzen, wäh-

<sup>6)</sup> J. C. BABCOCK, Upjohn Co., Amer. Pat. 2863885 (1958), Chem. Abstr. **54**, 2440 (1960).

<sup>7)</sup> C. W. SHOPPEE u. J. C. P. SLY, J. chem. Soc. (London) **1959**, 345.

<sup>8)</sup> W. HARTMANN, private Mitteilung. Herrn Hartmann sei auch für die Bereitstellung der Vergleichspräparate gedankt.

<sup>9)</sup> J. SCHMIDT-THOMÉ, Farbwerke Hoechst AG, Dtsch. Bundes-Pat. 915 938 (1954), Chem. Zbl. 1955, 2258.

<sup>10)</sup> Farbwerke Hoechst AG, Engl. Pat. 736 407 (1955), Chem. Abstr. **50**, 8753 (1956).

<sup>11)</sup> J. SCHMIDT-THOMÉ, Farbwerke Hoechst AG, Dtsch. Bundes-Pat. 918 748 (1954), Chem. Zbl. 1955, 7503, Chem. Abstr. **52**, 13809 (1958).

<sup>12)</sup> M. F. MURRAY, Upjohn Co., Amer. Pat. 2 707 189 (1955), Chem. Abstr. **50**, 4246 (1956).

<sup>13)</sup> N. J. DOORENBOS u. H. SINGH, J. pharmac. Sci. **51**, 418 (1962), Chem. Abstr. **58**, 3479 (1963).

<sup>14)</sup> IG Farbenindustrie AG, Franz. Pat. 819 975 (1937), Chem. Zbl. 1938 I, 2403.

<sup>15)</sup> P. L. JULIAN, E. W. MEYER, J. W. COLE u. A. MAGNANI, Glidden Co., Amer. Pat. 2 566 336 (1951), Chem. Abstr. **46**, 5096 (1952).

<sup>16)</sup> S. TANABE u. M. ONDA, J. pharmac. Soc. Japan **72**, 944 (1952), zit. bei <sup>17)</sup>.

<sup>17)</sup> J. JOSKA u. F. ŠORM, Collect. czechoslov. chem. Commun. **21**, 754 (1956).

rend die Verseifung der Acylaminogruppe Schwierigkeiten bereitet<sup>8)</sup>18). Diese Eigenschaft haben wir für die Darstellung von Acylaten bzw. Amiden, im vorliegenden Falle Sulfamiden, des 4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -amins ausgenutzt. Die Darstellung solcher Sulfamide gelingt auch deswegen hier besonders einfach, da sich die Trisulfonate von VI, z. B. das Testan, 3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -ditosylat (VII), im Anschluß an das Progesteron-Verfahren von K. R. BHARUCHA u. a.<sup>19)</sup> in einem Zuge in die 5-Androsten-3 $\beta$ -ol-17 $\beta$ -sulfamide, z. B. das 5-Androsten-3 $\beta$ -ol-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid (VIII), überführen lassen. Aus VIII erhält man das 4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid (IX) durch eine einfache Oxydation nach OPPENAUER.

Das 4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid (IX) haben wir auch über die Tosylierung von XIII und anschließende Hydrolyse des Ketals gewonnen. Die auf beiden Wegen erhaltenen Präparate sind im Infrarotspektrum identisch. Über die Acylierung von XIII wurde noch eine Reihe weiterer Sulfamide hergestellt.

Für die Kontrolle aller dieser Reaktionen und die Konstitution der meisten dieser Verbindungen ist die Änderung des Ultraviolettpektrums besonders charakteristisch.

### Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Drehwerte wurden in Mikroküvetten mit einer Einwaage von 4 bis 6 mg/0,8 ml Lösungsmittel bestimmt. Für diese Messungen wird ein Fehler von  $\pm 3^\circ$  angenommen.

#### Pregnan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -triol-20-on-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diacetat-20-oxim (III)

1 g Pregnan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -triol-20-on (II)<sup>20)</sup> wird in 12 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 6 ml Acetanhydrid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Danach wird die Reaktionsmischung bis zur Kristallisation fast vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 ml absolutem Alkohol aufgenommen und zu der Lösung von 1 g Hydroxylaminhydrochlorid und 1,5 g Kaliumacetat in 80 ml absolutem Alkohol gegeben. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 2 Stunden unter Rückfluß und fällt dann das Reaktionsprodukt mit Wasser. Das so erhaltene Oxim kristallisiert aus Äther. Ausbeute: 97%.

Pregnan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -triol-20-on-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diacetat-20-oxim (III) kristallisiert aus Äther, Fp.: 161–163°C (Zers.),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-11^\circ$  (Methanol),  $-13^\circ$  (Dioxan).

$C_{25}H_{36}O_6N$  M = 449,57 ber.: C 66,79%; H 8,74%; N 3,12%;  
gef.: C 67,09%; H 8,41%; N 3,73%.

<sup>18)</sup> J. SCHMIDT-THOMÉ, Chem. Ber. 88, 895 (1955).

<sup>19)</sup> K. R. BHARUCHA, G. C. BUCKLEY, C. K. CROSS, L. J. RUBIN u. P. ZIEGLER, Canad. J. Chem. 34, 982 (1956).

<sup>20)</sup> G. LANGBEIN, VEB Jenapharm, Dtsch. Wirtsch.-Pat. (DDR) 19360 (1960), Chem. Abstr. 56, 2500 (1962).

### Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17-on (IV)

0,9 g Pregnan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -triol-20-on-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diacetat-20-oxim (III) werden in 9 ml trockenem Pyridin gelöst und bei 0°C mit 3 ml Phosphoroxychlorid in 6 ml Pyridin versetzt. Man hält das Reaktionsgemisch noch 2 Stunden bei 0°C und gibt es dann auf Eis und 21 ml konz. Salzsäure. Das so erhaltene Acetat von IV wird mit 1proz. methanolischer Kalilauge verseift, mit etwas Essigsäure neutralisiert, eingeengt und in Chloroform aufgenommen. Man gewinnt das Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17-on (IV) so in einer Ausbeute von 80%, bezogen auf eingesetztes III.

Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17-on (IV) kristallisiert aus Benzol, Fp.: 258–259°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : 68° (Methanol), + 65,5° (Dioxan).

$C_{19}H_{30}O_3$  M = 306,43 ber.: C 74,47%; H 9,87%;  
gef.: C 74,78%; H 9,96%.

K. R. BHARUCHA<sup>1</sup>) berichtet Fp.: 246–250°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 52,65° (Dioxan), F. HODOŞAN u. a. <sup>2</sup>) Fp.: 246–249°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 51° (Dioxan).

Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17-on-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diacetat kristallisiert aus Äther, Fp.: 144–145,5°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 72° (Methanol), + 66° (Dioxan). K. R. BHARUCHA<sup>1</sup>) berichtet Fp.: 141–143°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 65,28° (Dioxan), F. HODOŞAN<sup>2</sup>) Fp.: 139–141°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 65,5° (Dioxan).

### Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17-on-17-oxim (V)

1 g Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17-on (IV) wird zusammen mit 1 g Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ml trockenem Pyridin gelöst und über Nacht stehen gelassen. Ein Teil des Reaktionsproduktes kristallisiert direkt, der Rest wird in Chloroform aufgenommen. Ausbeute nach einer Umkristallisation 95%.

Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17-on-17-oxim (V) kristallisiert aus Methanol, Fp.: 279–282°C (Zers.).

$C_{19}H_{31}O_3N$  M = 321,45 ber.: C 70,99%; H 9,72%; N 4,30%;  
gef.: C 70,44%; H 9,45%; N 4,07%.

### Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17 $\beta$ -amin (VI)

4,56 g Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17-on-17-oxim (V) werden in 456 ml absol. Alkohol gelöst und innerhalb 4–5 Stunden mit 68,4 g Natrium in kleinen Gaben versetzt. Die Beheizung erfolgt in einem Ölbad (110–130°C) und wird fortgesetzt, bis alles Natrium gelöst ist. Während dieser Zeit werden weitere 250 ml absol. Alkohol in einzelnen Portionen zugegeben. Nach dem Abkühlen (über Nacht) gibt man vorsichtig Wasser und 240 ml konz. Salzsäure (vorher verdünnt) zu und saugt das ausgefallene Kochsalz ab. Das Filtrat wird eingeengt, bis es sich in zwei Phasen scheidet. Die obere Phase liefert das Rohprodukt, das zur Reinigung in etwa 500 ml Alkohol gelöst und mit etwa 10% Aktivkohle, bezogen auf das Steroid, versetzt wird. Nach dem Einengen und Zusatz von Äther erhält man 3,55 g, entsprechend 81% d. Th.

Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17 $\beta$ -amin (VI) kristallisiert aus Alkohol/Äther, Fp.: 216–218°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : – 7,5° (Methanol).

$C_{19}H_{33}O_2N$  M = 307,46 ber.: C 74,22%; H 10,82%; N 4,56%;  
gef.: C 73,93%; H 10,49%; N 5,09%.

Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17 $\beta$ -acetamid-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diacetat kristallisiert aus Methanol/Wasser, Fp.: 237–238°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : – 14,5° (Methanol).

$C_{25}H_{39}O_5N$   $M = 433,57$  ber.: C 69,25%; H 9,07%; N 3,23%;  
gef.: C 69,13%; H 8,99%; N 3,73%.

Dieses Triacetat wurde im Infrarotspektrum mit einem Präparat nach W. HARTMANN<sup>21)</sup> vom Fp.: 235–238 °C verglichen. Die Präparate waren danach identisch.

### 5-Androsten-3 $\beta$ -ol-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid (VIII)

4 g Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17 $\beta$ -amin (VI) werden in 150 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 11,2 g p-Toluolsulfosäurechlorid versetzt. Nach 48 Stunden wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gefällt und der Niederschlag nach einiger Zeit abgesaugt. Es bleiben 10,3 g amorphen Testan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -ditosylats (VII) mit einer Ultraviolett-Absorption  $\lambda_{\max}^{\text{Äthanol}}$  226 m $\mu$  ( $\epsilon = 29300$ ).

9,5 g des Tritosylates VII und 12,7 g Kaliumacetat werden in 90 ml Dimethylformamid und 23 ml Wasser gelöst und 4 Stunden auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend im Vakuum etwas eingengt und in Eiswasser gefällt. Rohausbeute: 5,1 g. Die Substanz wird nun zur Verseifung in 72 ml Methanol gelöst und mit 3,5 g Kaliumcarbonat in 12,5 ml Wasser 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, etwas eingengt und in Eiswasser gefällt. Die Auftrennung der Reaktionsprodukte erfolgt durch eine Säulenchromatographie an Silicagel. Hierbei werden mit Benzol-Äther-Gemischen zwei kristalline Verbindungen erhalten:

1. 0,90 g, nach der Umkristallisation aus Methanol Fp.: 187–192/204 °C (Doppelschmelzpunkte),  $[\alpha]_D$ : –134° (Chloroform),  $\lambda_{\max}^{\text{Äthanol}}$  233 m $\mu$  ( $\epsilon = 17500$ ), nach dem Infrarotspektrum 3,5-Androstadien-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid,

2. 2,62 g, auf Grund der folgenden Oxydation nach OPPENAUER in Verbindung mit den Ultraviolett-Spektren 5-Androsten-3 $\beta$ -ol-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid (VIII).

5-Androsten-3 $\beta$ -ol-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid (VIII) kristallisiert aus Äther, Fp.: 200–202 °C vorher werden Umlösungen beobachtet,  $[\alpha]_D$ : –83° (Chloroform),  $\lambda_{\max}^{\text{Äthanol}}$  230 m $\mu$  ( $\epsilon = 9000$ ).

$C_{26}H_{37}O_3NS$   $M = 443,62$  ber.: C 70,39%; H 8,41%; N 3,16%; S 7,23%;  
gef.: C 69,98%; H 8,41%; N 2,86%; S 7,37%.

Das Acetat kristallisiert aus Methanol, Fp.: 118,5–120 °C,  $[\alpha]_D$ : –81° (Chloroform).

### 5-Androsten-3,17-dion-3-äthylenketal (XI)

2 g 5-Androsten-17 $\beta$ -ol-3-on-3-äthylenketal (X)<sup>21)</sup> werden in 44 ml oxydationsstabilem Pyridin<sup>22)</sup> gelöst und mit 1,8 g Chromsäureanhydrid innerhalb 2 Stunden in kleinen Anteilen unter Rühren versetzt. Die Reaktionslösung wird einige Zeit nachgerührt, bleibt 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wird dann im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand läßt sich in einer Soxhlet-Apparatur mit Äther extrahieren. Ausbeute: 91%.

<sup>21)</sup> H. J. DAUBEN, jr., B. LÖKEN, u. H. J. RINGOLD, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1359 (1954).

<sup>22)</sup> Oxydationsstabiles Pyridin wird erhalten, wenn man Chromsäureanhydrid (etwa 2,5 g/100 ml) in kleinen Anteilen unter Schütteln in destilliertes Pyridin einträgt, über Nacht stehen läßt, filtriert und destilliert. Die Chromsäure löst sich exotherm unter Komplexbildung. Es ist streng darauf zu achten, daß in jedem Falle die Chromsäure in das Pyridin gegeben wird, niemals umgekehrt; andernfalls tritt eine lokale Erhitzung auf, die in der Regel zur Entzündung des Pyridins führt.

5-Androsten-3,17-dion-3-äthylenketal (XI) kristallisiert aus Äthanol/Pyridin (50:1), Fp.: 191–200 °C,  $[\alpha]_D^{20}$ : +14° (Chloroform).

In der Literatur <sup>21)</sup><sup>23)</sup><sup>24)</sup><sup>25)</sup> wurde das 5-Androsten-3,17-dion-3-äthylenketal (XI) mit dem Fp. zwischen 194 und 202 °C sowie  $[\alpha]_D^{24}$ : +15,4° (Chloroform),  $[\alpha]_D^{20}$ : +26° (Dioxan) beschrieben.

### 5-Androsten-3,17-dion-3-äthylenketal-17-oxim (XII)

1,8 g 5-Androsten-3,17-dion-3-äthylenketal (XI) werden zusammen mit 1,8 g Hydroxylaminhydrochlorid in 18 ml trockenem Pyridin gelöst und über Nacht stehen gelassen. Ein Teil des Reaktionsproduktes kristallisiert direkt, der Rest wird aus dem Filtrat durch Extraktion mit Benzol gewonnen. Ausbeute nach einer Umkristallisation: 89%.

5-Androsten-3,17-dion-3-äthylenketal-17-oxim (XII) kristallisiert aus Methanol/Pyridin (9:1), Fp.: 268–270 °C (Zers.),  $[\alpha]_D$ : –58,5° (Chloroform).

$C_{21}H_{31}O_3N$  M = 345,47 ber.: C 73,01%; H 9,05%; N 4,06%;  
gef.: C 72,72%; H 8,77%; N 4,16%.

### 5-Androsten-17 $\beta$ -amin-3-on-3-äthylenketal (XIII)

3,0 g 5-Androsten-3,17-dion-3-äthylenketal-17-oxim (XII) werden in 360 ml absol. Alkohol gelöst und innerhalb 4–5 Stunden mit 45 g Natrium in kleinen Gaben versetzt. Die Beheizung erfolgt in einem Ölbad (120 °C) und wird fortgesetzt, bis alles Natrium gelöst ist. Während dieser Zeit werden weitere 200 ml absol. Alkohol in einzelnen Portionen zugegeben. Nach dem Abkühlen (über Nacht) gibt man vorsichtig Wasser und 90 ml konz. Salzsäure (vorher verdünnt) zu und saugt das ausgefallene Kochsalz ab. Das Filtrat wird eingengt, bis es sich in zwei Phasen scheidet. Aus der oberen Phase wird das Rohprodukt durch eine Extraktion mit Äther gewonnen. Man erhält 2,9 g. Dieser Anteil wird in wenig Methanol gelöst und durch Zusatz von Äther zur Kristallisation gebracht. 79% der Substanz werden so gewonnen. Die Schmelzpunkte der erhaltenen Reaktionsprodukte zeigten ein nicht sehr charakteristisches Schmelzverhalten. Man findet für die reineren Anteile Werte zwischen 160 und 190 °C, für die folgenden Fraktionen zwischen 130 und 175 °C. Es werden aber auch Präparate erhalten, bei denen Teile oder die Hauptmenge nicht zum Schmelzen zu bringen ist. Da möglicherweise auch dem Ketal wie dem Keton<sup>17)</sup> eine gewisse Empfindlichkeit eigen ist, haben wir auf weitere Reinigungsoperationen und die Bestimmung weiterer physikalischer Konstanten verzichtet und die Qualität statt dessen gelegentlich durch die Darstellung des Acetats überprüft.

5-Androsten-3-on-17 $\beta$ -acetamid-3-äthylenketal kristallisiert aus Methanol, Fp.: 245 bis 246 °C,  $[\alpha]_D$ : –84° (Chloroform).

$C_{23}H_{35}O_3N$  M = 373,52 ber.: C 73,95%; H 9,45%; N 3,75%;  
gef.: C 73,33%; H 9,60%; N 3,79%.

<sup>23)</sup> H. KÖSTER u. H. H. INHOFFEN, Schering AG Berlin, Dtsch. Bundes-Pat. 892450 (1953), Chem. Abstr. 52, 18534 (1958), (Amer. Pat. 2302636, Chem. Abstr. 37, 2388 (1943)).

<sup>24)</sup> E. FERNHOLZ, E. R. SQUIBB & SONS, Amer. Pat. 2378918 (1945), Chem. Abstr. 39, 5051 (1945).

<sup>25)</sup> H. L. HERZOG, M. A. JEVNIK, M. E. TULLY u. E. B. HERSBERG, J. Amer. chem. Soc. 75, 4425 (1953).

#### 4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -acetamid

380 mg 5-Androsten-3-on-17 $\beta$ -acetamid-3-äthylenketal werden in 30 ml 90proz. wäßrigen Aceton gelöst, mit 1,6 ml 2 n Schwefelsäure versetzt und über Nacht stehen gelassen. Das rohe 4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -acetamid (300 mg) kristallisiert aus Äther: 257 mg, Fp.: 263–268 °C, das Infrarotspektrum entspricht dem eines nach HARTMANN<sup>8</sup>) gewonnenen Präparates.

4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -acetamid kristallisiert aus Alkohol, 68 mg, kleine Sternchen, Fp.: 258–262/270–271 °C,  $[\alpha]_D$ : + 80,5° (Chloroform).

$C_{21}H_{31}O_2N$  M = 329,47 ber.: C 76,55%; H 9,48%; N 4,25%;  
gef.: C 76,39%; H 9,48%; N 3,97%.

(2. Fraktion: 62 mg, große Stäbchen, Fp.: 274,5–276 °C,  $[\alpha]_D$ : + 61,5° (Chloroform)).

In der Literatur<sup>9)10)11)12)13)</sup> wurde das 4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -acetamid mit dem Fp. zwischen 264 und 286 °C sowie  $[\alpha]_D^{25}$ : + 58,0° (Chloroform) beschrieben.

#### 5-Androsten-3-on-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid-3-äthylenketal (XIV)

2,5 g 5-Androsten-3-on-17 $\beta$ -amin-3-äthylenketal (XIII) werden in 60 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 2,2 g p-Toluolsulfosäurechlorid versetzt. Nach 48 Stunden wird die Lösung in Eiswasser gegeben. Die Reinigung des Rohproduktes gelingt durch eine Säulenchromatographie und Digerieren der Hauptfraktionen mit Äther. Ausbeute: 35%.

5-Androsten-3-on-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid-3-äthylenketal (XIV) kristallisiert aus Aceton, Fp.: 206,5–207 °C,  $[\alpha]_D$ : – 83° (Chloroform),  $\lambda_{\max}^{\text{Äthanol}}$  230 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 10200).

$C_{28}H_{39}O_4NS$  M = 485,66 ber.: C 69,24%; H 8,09%; N 2,88%; S 6,60%;  
gef.: C 69,60%; H 8,42%; N 2,90%; S 6,67%.

#### 4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid (IX)

a) 1 g 5-Androsten-3-on-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid-3-äthylenketal (XIV) wird in 67 ml 90proz. wäßrigen Aceton gelöst, mit 3,1 ml 2 n Schwefelsäure versetzt, 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Ausbeute: 89%.

4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid (IX) kristallisiert aus Äther, Fp.: 111 °C (Blasen, bei höherer Temperatur wird die Ausbildung von Stäbchen mit dem Fp.: 176–177 °C beobachtet),  $[\alpha]_D$ : + 5° (Chloroform),  $\lambda_{\max}^{\text{Äthanol}}$  235 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 21500).

$C_{26}H_{35}O_3NS$  M = 441,61 ber.: C 70,71%; H 7,99%; N 3,17%; S 7,26%;  
gef.: C 70,61%; H 8,30%; N 3,34%; S 7,17%.

b) 200 mg 5-Androsten-3 $\beta$ -ol-17 $\beta$ -p-toluolsulfamid (VIII) werden in 37 ml getrocknetem Toluol und 1,4 ml Cyclohexanon gelöst. Aus dieser Lösung werden zunächst 15 bis 16 ml Toluol abdestilliert, bevor 188 mg Aluminium-isopropylat zugefügt werden. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, mit Wasser versetzt und durch Destillation vom Lösungsmittel befreit. Aus dem Rückstand wird das Rohprodukt gewonnen, das durch eine Säulenchromatographie an Silicagel weiter gereinigt wird. Die Hauptfraktionen kristallisieren nach Impfen mit einem unter a) erhaltenen Präparat und werden aus Äther umkristallisiert. Fp.: 105–107 °C (Blasen).

Das Infrarotspektrum ist mit dem Spektrum eines unter a) erhaltenen Präparates identisch. Es entspricht der erwarteten Verbindung.

### Weitere 17 $\beta$ -Sulfamide

Aus dem 5-Androsten-3-on-17 $\beta$ -amin-3-äthylenketal (XIII) wurden folgende Sulfamide durch Acylierung und Hydrolyse des Ketals gewonnen:

5-Androsten-3-on-17 $\beta$ -methansulfamid-3-äthylenketal, kristallisiert aus Methanol, Fp.: 252/302–303 °C (Doppelschmelzpunkt),  $[\alpha]_D$ :  $-46,5^\circ$  (Chloroform).

4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -methansulfamid, kristallisiert aus Äther, Fp.: 212–214/220 bis 221 °C (Doppelschmelzpunkt),  $[\alpha]_D$ :  $+81^\circ$  (Chloroform),  $\lambda_{\max}^{\text{Äthanol}}$  240 m $\mu$  ( $\epsilon = 15000$ ).

$C_{20}H_{31}O_3NS$  M = 365,52 ber.: C 65,71%; H 8,55%; N 3,83%; S 8,77%;  
gef.: C 65,82%; H 8,55%; N 4,08%; S 8,83%.

5-Androsten-3-on-17 $\beta$ -benzolsulfamid-3-äthylenketal, kristallisiert aus Methanol, Fp.: 192–193 °C,  $[\alpha]_D$ :  $-76^\circ$  (Chloroform),  $\lambda_{\max}^{\text{Äthanol}}$  226 m $\mu$  ( $\epsilon = 6500$ ).

4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -benzolsulfamid, kristallisiert aus Äther, Fp.: 205–206/226 bis 227 °C (Doppelschmelzpunkt),  $[\alpha]_D$ :  $+11,5^\circ$  (Chloroform),  $\lambda_{\max}^{\text{Äthanol}}$  238 m $\mu$  ( $\epsilon = 16000$ ).

$C_{25}H_{33}O_3NS$  M = 427,58 ber.: C 70,22%; H 7,78%; N 3,28%; S 7,50%;  
gef.: C 70,23%; H 7,78%; N 3,63%; S 7,71%.

Herrn Dr. K. HELLER haben wir für die Aufnahme und Diskussion der Infrarotspektren zu danken. Auch den übrigen Gliedern unserer Arbeitsgemeinschaft sind wir für mancherlei Unterstützung verpflichtet. Frau INGRID WORCH half bei einem Teil der experimentellen Arbeiten. Die Mikroelementaranalysen wurden von Herrn R. MARTIN im Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig durchgeführt.

Jena, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm.

Bei der Redaktion eingegangen am 15. Januar 1964.