

220. Synthese eines homologen steroidischen 17 β -Pyrrolinons

Partialsynthetische Versuche in der Reihe der Herzgifte, 9. Mitteilung¹⁾

von **Theodor W. Güntert**²⁾, **Horst H. A. Linde**, **Mohamed S. Ragab**
und **Sigrid Spengel**

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel, Totengässlein 3, 4051 Basel

(10. III. 76)

Synthesis of a homologous steroidal 17 β -pyrrolinone. – *Summary.* We describe the synthesis of 4'-[(3 β -Hydroxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-3'-pyrrolin-2'-one (**15**) starting from 3 β -acetoxy-23-diazo-21, 24-dinorchol-6-en-22-one (**1**).

Verschiedene Autoren berichteten über Versuche, aus Herzglykosiden Verbindungen herzustellen, in denen der ungesättigte Lactonrest durch ein α, β -ungesättigtes Lactam ersetzt ist [2] [3]. *Dehengi et al.* [2] versuchten durch direkten Austausch das Lacton in ein Lactam umzuwandeln, doch traten unter den angewandten Reaktionsbedingungen Isomerisierungen ein.

In der vorliegenden Arbeit soll an einer Modells substanz ein Weg aufgezeigt werden, um den Lactamrest auf partialsynthetischem Weg aus dem Steroidskelett aufzubauen (vgl. *Schema 1*).

Zur Herstellung des ungesättigten Lactams **15** musste 3 β -Acetoxy-23-diazo-21, 24-dinorchol-5-en-22-on (**1**)³⁾ in das Azid **4** übergeführt werden, um nach dessen Reduktion das Lactam einführen zu können. Eine direkte Reduktion des Diazoketons **1** zum Aminoketon kam nicht in Frage, da unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung das Aminoketon entweder durch Abspaltung von Ammoniak in das entsprechende Methylketon oder durch Dimerisierung und anschliessende Oxydation in das entsprechende Pyrazin **5** übergeht [4]. Die direkte Überführung von **1** in das Azid **4** ist zwar denkbar, doch fand zwischen einer ätherischen Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure und dem Diazoketon auch beim Erwärmen unter Rückfluss während 10 Stunden keine Reaktion statt⁴⁾. Die Herstellung des Azids **4** erfolgte deshalb über das entsprechende Tosylat **2**. Dieses wurde durch Zersetzung des Diazoketons **1** mit wasserfreier *p*-Toluolsulfosäure in Benzol bereitet, wobei als Nebenprodukt zu 6% auch **3** anfiel. Umsetzung von **2** mit Natriumazid bei Raumtemperatur während 2 Stunden genügte zur Herstellung von **4** in 93% Ausbeute.

Bei der Reduktion des Azids **4** durch Hydrierung mit 5proz. Pd/CaCO₃ in Äthanol nach *Meyer et al.* [5] entstand als Hauptprodukt 2,5-Bis[(3 β -acetoxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]pyrazin (**5**) (siehe dazu [6] und [4]).

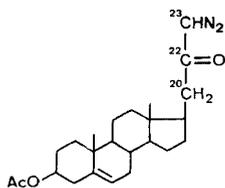
¹⁾ 8. Mitt. siehe [1].

²⁾ Auszug aus der Dissertation *T. W. Güntert*, Basel 1975; Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

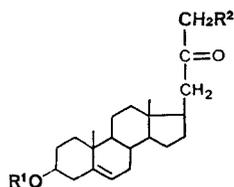
³⁾ Synthese von **1** siehe [1].

⁴⁾ Im experimentellen Teil nicht beschrieben.

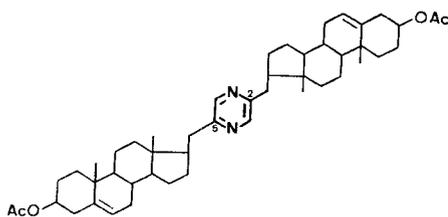
Schema 1



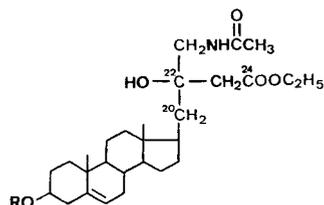
1



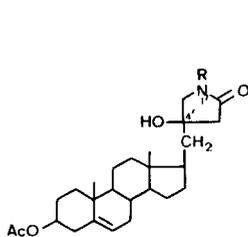
- 2: R¹ = Ac; R² = OTs
 3: R¹ = H; R² = OTs
 4: R¹ = Ac; R² = N₃
 6: R¹ = Ac; R² = NHC(O)CH₃
 7: R¹ = Ac; R² = NHC(O)CH₂Br



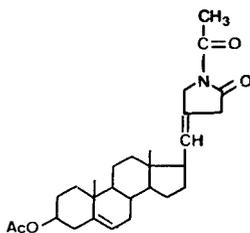
5



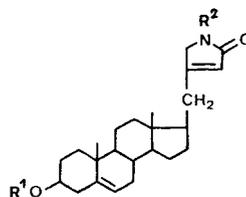
- 9: R = Ac
 10: R = H



- 8: R = H
 11: R = Ac



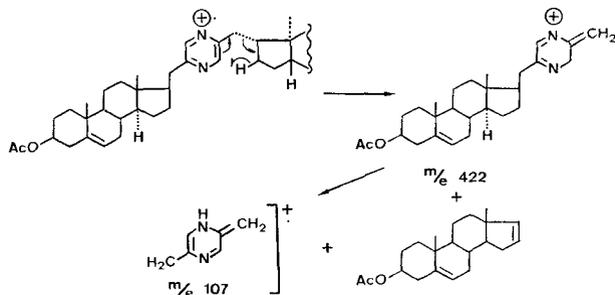
13



- 12: R¹ = R² = Ac
 14: R¹ = Ac; R² = H
 15: R¹ = R² = H

Die Struktur dieses Dimerisierungsproduktes lässt sich aus dem MS. ableiten: Das Molekel-Ion erscheint bei *m/e* 736 (<1%), entsprechend der Summenformel C₄₈H₆₈N₂O₄. Neben zweifacher CH₃COOH-Abspaltung findet man Pike bei *m/e* 422 und 107, was der Abspaltung eines bzw. zweier Steroidgerüste entspricht. Dieser Zerfall kann entsprechend einer *McLafferty*-Umlagerung wie im *Schema 2* formuliert werden:

Schema 2



Im NMR. von **5** erscheint, wie aufgrund der Symmetrie der Formel erwartet, nur ein Pyrazin-Wasserstoffatom bei 8,33 ppm (vgl. [7]: H-C(3) in 2,5-Dimethylpyrazin bei 8,35 ppm) und formal stets die Signale von einem Steroidanteil.

Um die Dimerisierung zum Pyrazin zu verhindern, wurden Hydrierungsversuche in Anwesenheit von Essigsäureanhydrid durchgeführt. Dabei konnte leicht 23-Acetamido-3 β -acetoxy-21,24-dinorchol-5-en-22-on (**6**) in 90% Ausbeute gewonnen werden.

Die Hydrierungsversuche in Gegenwart von Bromessigsäureanhydrid führten zu keiner Umsetzung⁴). Auch bei Verwendung von einem Überschuss an Katalysator (0,12 mmol **4**; 0,24 mmol Bromessigsäureanhydrid; 0,5 mmol Pd in Form von 5proz. Pd/CaCO₃) konnte nach sechsständiger Hydrierung zur Hauptsache Ausgangsmaterial, aber kein **7** gewonnen werden.

Hydrierung in Anwesenheit von konz. Salzsäure zur Überführung von **4** in das entsprechende Aminoketon-hydrochlorid führten ebenfalls zu keinem verwertbaren Ergebnis⁴).

Die Umsetzung von **6** mit Bromessigsäure-äthylester und hochaktivem [8] Zink (vgl. Methode nach [9]) führte hauptsächlich zur Anlagerung von Essigsäureäthylester an die C(22)-Carbonylgruppe von **6** (\rightarrow **9**, **10**) und nur zu 18% zum gesättigten Lactam, dem aufgrund der spektroskopischen Angaben die Strukturformel **8** zugeordnet wurde. Dass bei der Umsetzung nach *Reformatsky* teilweise Verseifung der 3 β -Acetoxygruppe auftritt, wurde auch von *Ruzicka et al.* [9] beschrieben.

Im IR. von 4'-[(3 β -Acetoxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-4'-hydroxy-2'-pyrrolidinon (**8**) erschien die Amid-I-Bande bei 1695 cm⁻¹, war also gegenüber **6** nach höheren Wellenzahlen verschoben, was beides in Übereinstimmung mit der Literatur steht [10]; die Amid-II-Bande fehlte, wie dies bei Lactamen mit niedriger Zahl an Ringgliedern der Fall ist (vgl. [11]). Im NMR.-Spektrum ist nur noch eine Acetylgruppe sichtbar; die zwei H-C(5') des 2'-Pyrrolidinons in **8**, die bei **6** durch das Proton am N-Atom zu einem Dublett bei 4,12 ppm aufgespalten waren, erschienen bei **8** als breites Signal bei 3,35 ppm, waren also nach höherem Feld verschoben. Die Zerfälle im MS. bestätigen ebenfalls die vorgeschlagene Strukturformel.

Durch Wasserabspaltung aus **8** mit Thionylchlorid in Pyridin konnte 4'-[(3 β -Acetoxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-3'-pyrrolin-2'-on (**14**) hergestellt werden. Die Lactam-Carbonylbande im IR. von **14** (Fig. 1) wurde durch Einführung einer konjugierten Doppelbindung um 15 cm⁻¹ nach tieferen Frequenzen verschoben. Im

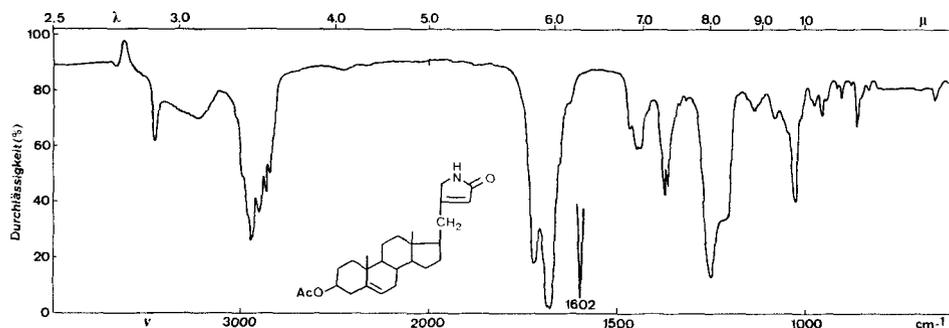


Fig. 1. IR.-Spektrum von 4'-[(3 β -Acetoxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-3'-pyrrolin-2'-on (**14**) in CHCl_3

NMR. von **14** (Fig. 2) ist gegenüber **8** das Signal der 2 Protonen an C(5') des Lactams nach tieferem Feld verschoben; das neue Vinylproton erscheint bei 5,83 ppm, während das Signal des Protons am N-Atom durch die Einführung der Doppelbindung bedeutend schärfer geworden ist. Eine weitere Bestätigung erfährt die angenommene Strukturformel durch das UV.-Spektrum: die α,β -ungesättigte Carbonylgruppe absorbiert bei λ_{max} 206 nm ($\epsilon = 16300$).

Da bei der Reformatsky-Reaktion neben 18% gesättigtem Lactam **8** noch 43% 22-(Acetamidomethyl)-3 β -acetoxy-22-hydroxy-21-norchol-5-en-24-säure-äthylester (**9** bzw. **10**) als offenkettiges Nebenprodukt entstanden war, wurde mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran behandelt. Erwartungsgemäss konnte zur Hauptsache **11** neben wenig **8** isoliert werden (Identität bestätigt durch den Vergleich der NMR.-Spektren).

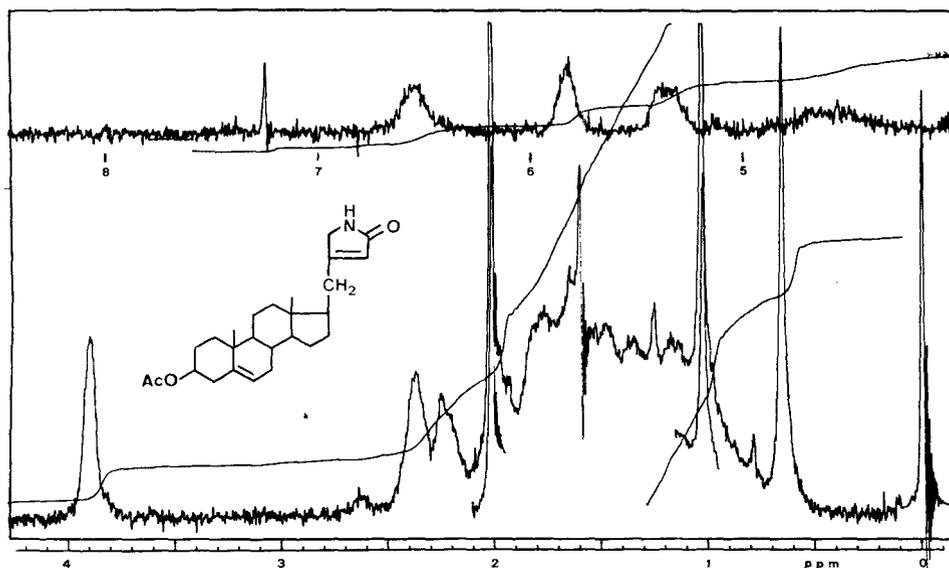


Fig. 2. (60-MHz)-NMR.-Spektrum von 4'-[(3 β -Acetoxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-3'-pyrrolin-2'-on (**14**) in CDCl_3

Andere mögliche Reaktionen, wie Umacylierung von N auf O oder die Umkehrung der *Reformatsky*-Reaktion, traten dabei nicht auf.

Im IR.-Spektrum von **11** erschien die Carbonylbande des Lactams bei 1737 cm^{-1} als Schulter, die $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ der Acetylgruppen bei 1727 cm^{-1} und 1698 cm^{-1} ; die $\tilde{\nu}(\text{NH})$ des Ausgangsmaterials **9** fehlten. Im NMR.-Spektrum waren die 2 H-C(5') des 2'-Pyrrolidinon-Systems zu einem *AB*-Spektrum aufgespalten. Die chemischen Verschiebungen betragen 3,56 ppm bzw. 3,87 ppm [12], die Kopplungskonstante 12 Hz. Die N-Acetylgruppe war durch die neue benachbarte Carbonylgruppe gegenüber **9** nach tieferem Feld (2,51 ppm) verschoben.

Zur Überführung in das ungesättigte Lactam wurde **11** wie schon **8** (s.o.) mit Thionylchlorid in Pyridin behandelt. Das resultierende 3'-Pyrrolin-2'-on-Derivat **12** – als Nebenprodukt entstand wenig isomeres **13** – mit den Hauptbruchstücken im MS. bei *m/e* 393 (Basispik) (Abspaltung von CH_3COOH aus der Molekel), *m/e* 378 (nachfolgender Verlust von Methyl), und *m/e* 351 (Abspaltung von Keten aus dem Ion von *m/e* 393), wies im NMR.-Spektrum bei 5,87 ppm das neue Vinylproton aus dem ungesättigten Lactam auf, während die 2 H-C(5') aus dem 3'-Pyrrolin-2'-on-System durch die neu eingeführte benachbarte Doppelbindung nach tieferem Feld verschoben waren und als schlecht ausgebildetes Dublett bei 4,29 ppm ($J = 1,5\text{ Hz}$) erschienen. – Im Gegensatz zu **14** war im IR.-Spektrum von **12** bei 1630 cm^{-1} die Schwingung der C=C-Doppelbindung als scharfer Pik klar erkennbar.

12 konnte durch Behandlung mit Natriumcarbonat in wässrigem Methanol ohne Schwierigkeiten in das angestrebte 4'-[(3 β -Hydroxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-3'-pyrrolin-2'-on (**15**) übergeführt werden: Nach 10 Minuten war die N-Acetylgruppe vollständig abgespalten, nach 5 Stunden aus dem dabei entstandenen **14** auch die 3 β -Acetylgruppe. Eine selektive N-Desacetylierung, also Überführung von **12** in **14**, war möglich durch Rühren einer Lösung von **12** in Methanol mit wässriger Ammoniaklösung⁴). Das entstandene Produkt war nach IR.-Spektrum und Misch-Smp. identisch mit dem Produkt **14**, das aus **8** hergestellt worden war.

Aufgrund seiner zwei funktionellen Gruppen erwies sich **15** als in organischen Lösungsmitteln wie Äther, Chloroform, Äthanol schwer lösliche Substanz. Im IR.-Spektrum erschien als hervorstechendste Bande die Amid-I-Schwingung bei 1685 cm^{-1} , während sich das NMR.-Spektrum im wesentlichen nur bezüglich der Lage des 3 α -H von **14** unterschied (s. NMR.-Tabelle).

Mit **15** liegt ein 17 β -homologes Cardenolid-Analogon [1] vor, bei welchem der in Herzglykosiden übliche Lactonrest durch ein α,β -ungesättigtes γ -Lactam ersetzt ist (Gesamtausbeute für die Schritte **1** \rightarrow **15** ca. 20%). Nachdem in verschiedenen Mitteilungen immer wieder auf die Notwendigkeit eines elektronegativen Zentrums in der C(17)-Seitenkette bei Herzglykosiden hingewiesen worden ist [13] [14], scheint es uns von Interesse zu sein, Wirkungsmodifikationen abzuklären, die bei einer Veränderung dieses Zentrums auftreten (vgl. auch [15]). Andererseits sind in jüngster Zeit verschiedene Aminoderivate von Cardenoliden hergestellt worden [5] [16] [17], die bei der pharmakologischen Prüfung interessante Wirkungscharakteristika zeigten. Eine pharmakologische Durchmusterung der hier neu hergestellten Substanz **15** wird deshalb baldmöglichst vorgenommen und an anderer Stelle beschrieben werden.

Tabelle. NMR.-Daten der Substanzen 1–6 und 8–15 (Experimentelles: siehe [1])

	3H–C(18)	3H–C(19)	H–C(6)	H(α)– C(3)	OAc(β)– C(3)	H–C(23) ^a	
1	0,62 s	1,03 s	5,36 BH 9	4,3–4,9 br. m	2,03 s	5,20 s (1H)	
2	0,58 s	1,03 s	5,35 BH 8	4,2–4,9 br. m	2,03 s	4,49 s (2H)	Ar–CH ₃ : 2,46 s Aromat (AA'BB'): 7,81; 7,34; J = 8,5 Hz
3	0,58 s	1,01 s	5,33 BH 9	3,2–3,8 br. m		4,50 s (2H)	Ar–CH ₃ : 2,45 s Aromat (AA'BB'): 7,82; 7,35; J = 8,5 Hz
4	0,62 s	1,03 s	5,36 BH 9	4,2–4,9 br. m	2,03 s	3,93 s (2H)	
5	0,73 s	1,02 s	5,34 BH 9	4,2–4,9 br. m	2,02 s		1 Pyrazin–H: 8,33 s
6	0,61 s	1,02 s	5,37 BH 9	4,2–4,9 br. m	2,02 s	4,12 d (2H) J = 4,5 Hz nach Austausch mit D ₂ O → s –NHAc 6,1–6,5 (1H) br. m, a 2,02 s (3H)	
8	0,60 s	1,03 s	5,35 BH 9	4,2–4,9 br. m	2,03 s		2'-Pyrrolidinon: –NH–: 6,0–6,5 br. m, a 2H–C(5'): 3,35 BH 6 mit D ₂ O: BH 4
9	0,56 s	1,02 s	5,36 BH 9	4,2–4,8 br. m	2,02 s oder Schulter bei 2,00	2,49 s (2H)	$\text{C}(22)\text{--CH}_2\text{--NH--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--CH}_3$: –CH ₂ : 3,35 br. d, J = 5,5 2H mit D ₂ O nähert sich die Form des Signals einem Singulett. –NH– 1H: 6,06 br. t, a J = 5,5 Hz CH ₃ CO: 2,02 s oder Schulter bei 2,00 C(24)–OC ₂ H ₅ : 1,28 t, 4,17 q J = 7 Hz
10	0,56 s	1,01 s	5,33 BH 9	3,1–3,8 br. m		2,50 s (2H)	$\text{C}(22)\text{--CH}_2\text{--NH--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--CH}_3$: –CH ₂ : 3,32 br. d, 2H –NH–: 5,7–6,2 br. m, 1H CH ₃ CO: 2,01 s C(24)–OC ₂ H ₅ : 1,28 t, 4,17 q J = 7 Hz
11	0,60 s	1,03 s	5,36 BH 9	4,2–4,9 br. m	2,03 s		2'-Pyrrolidinon: N–CO–CH ₃ : 2,51 s, 3H 2H–C(5') (AB): 3,56; 3,87 J = 12 Hz 2H–C(3'): 2,63 s

Tabelle (Fortsetzung)

	3H–C(18)	3H–C(19)	H–C(6)	H(α)– C(3)	OAc(β)– C(3)	H–C(23) ^{a)}
12	0,67 s	1,04 s	5,37 BH 9	4,2–4,9 br. m	2,03 s	3'-Pyrrolin-2'-on: N–CO–CH ₃ 3H: 2,53 s 2H–C(5'): 4,29 BH 3 H–C(3'): 5,87 BH 4
13	0,67 s	1,02 s	5,36 br.	4,2–4,9 br. m	2,02 s	H–C(20): 5,36 br. 2'-Pyrrolidinon: N–CO–CH ₃ : 2,52 s, 3H 2H–C(5'): 4,38 BH 5 2H–C(3'): 3,33 BH 7
14	0,66 s	1,03 s	5,36 BH 9	4,2–4,9 br. m	2,02 s	3'-Pyrrolin-2'-on: –NH–: 6,55 a BH 8, 1H 2H–C(5'): 3,90 BH 4 H–C(3'): 5,83 BH 4
15	0,65 s	1,02 s	5,35 BH 9	3,2–3,7 br. m		3'-Pyrrolin-2'-on: –NH–: 6,34 a BH 7, 1H 2H–C(5'): 3,90 BH 3 H–C(3'): 5,84 BH 5

a) Beachte die Nomenklatur! Es handelt sich um Derivate von 21,24-Dinorchol-5-en-22-on.

Diese Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom *Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiet der Chemie*, sowie vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* ermöglicht. Besonderer Dank gilt den Herren *B. Meier, W. Meister* und *Dr. W. Vetter (F. Hoffmann-La Roche, Basel)* für die Aufnahme der genannten Massenspektren und die Hilfe bei deren Interpretation.

Experimenteller Teil

Allgemeines: siehe [1]. Wenn nicht anders erwähnt, wurden die UV.-Spektren in Äthanol aufgenommen. Die ϵ -Werte sind stets in Klammern hinter der Wellenlänge in nm mit der max. Absorption angegeben.

3 β -Acetoxy-23-(tosyloxy)-21,24-dinorchol-5-en-22-on (2) und 3 aus 1 (nach [18]). 500 mg *p*-Toluolsulfosäure-Monohydrat (2,63 mmol) wurden mit 15 ml wasserfreiem Benzol (über Natriumdraht getrocknet und destilliert) versetzt und, jeweils nach Zugabe von 10 ml Benzol, 3mal auf 7 ml bzw. beim letzten Mal auf 12 ml eingengt. Nach dem Abkühlen erfolgte die Zugabe von 500 mg (1,25 mmol) 3 β -Acetoxy-23-diazo-21,24-dinorchol-5-en-22-on (**1**)³⁾ und anschliessend von weiteren 5 ml Benzol. Die Mischung schäumte auf, erwärmte sich und wurde weitere 20 Min. bei 20° gerührt. Nach dem Verdünnen mit ca. 30 ml Äther/Methylenchlorid 4:1 und der üblichen Aufarbeitung hinterblieben 683 mg Neutralteil. Durch Kristallisation des Rohproduktes aus Äthanol wurden 455 mg einheitliche Kristalle neben 243 mg aus ML. gewonnen. Die Reinigung des ML-Rückstandes erfolgte an 7 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm). Zur Eluierung diente Benzol/Chloroform/Methanol 66:33:0,4, die Fraktionen betragen 4–6 ml. Die Chromatographie konnte im DC. (Chloroform) verfolgt werden. Frakt. 3–6: 165 mg **2**; Frakt. 3–9: 17 mg u. a. polarere Nebenprodukte, Spuren von **2**, **3**; Frakt. 10–11: 60 mg **3**, noch verunreinigt mit unpolaren und einem polaren Nebenprodukt. Von den 165 mg **2** kristallisierten aus Äthanol 152 mg. Die Ausbeute an kristallisiertem, DC.-einheitlichem **2** betrug 607 mg (89,5%) neben 13 mg (2%, schwach verunreinigt) aus ML. Smp. 154–157,5° (farblose Kristallnadeln), $[\alpha]_D^{24} = -37,86^\circ$ ($c = 1,27$, Chloroform). – UV.: 224 (12100), ~ 205 (~ 7000). – IR. (Chloroform): 1725 s (schwache Schultern bei 1742, 1737, 1718) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1600 *schw*, 1496 *schw* (aromat. $\tilde{\nu}$ (C=C)); 1373 s (Schulter bei 1366) ($\tilde{\nu}_{as}$ (SO₂)); 1254 s ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C)); 1190 s; 1177 s ($\tilde{\nu}_{sym}$ (SO₂)); 1028 s ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): *m/e* 482 (56%, entspr. C₃₁H₄₂O₆S–CH₃COOH), *m/e* 467 (17%,

482-CH₃), *m/e* 310 (18%, 482-TsOH), *m/e* 297 (13%, 482-CH₂OTs), *m/e* 295 (25%, 310-CH₃), *m/e* 269 (16%, 482-COCH₂OTs), *m/e* 146 (100%).

Die Reinigung der 60 mg **3**, die bei der Reaktion als polareres Nebenprodukt entstanden waren, erfolgte durch präp. DC. (System: wie DC.). Es wurden 40 mg, nach DC. (Chloroform/Benzol/Methanol 89,9:10:0,1) einheitliches amorphes **3** (6,4%) gewonnen. – IR. (Chloroform): 3608 *schw*, 3435 br. ($\tilde{\nu}$ (OH)); 1722 *m* (Schulter bei 1737) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1600 *schw*, 1495 *schw* (aromat. $\tilde{\nu}$ (C=C)); 1373 *m* ($\tilde{\nu}_{as}$ (SO₂)); 1190 *m*; 1176 *s* ($\tilde{\nu}_{sym}$ (SO₂)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (RO): *M*⁺ bei *m/e* 500 (6%, entspr. C₂₉H₄₀O₅S), *m/e* 482 (15%, 500-H₂O), *m/e* 467 (9%, 482-CH₃), *m/e* 328 (41%, 500-TsOH), *m/e* 315 (48%, 500-CH₂OTs), *m/e* 269 (58%, 482-COCH₂OTs), *m/e* 172 (100%).

3β-Acetoxy-23-azido-21,24-dinorchol-5-en-22-on (**4**) aus **2** (nach [5] [19]). Zu einer Lösung von 449 mg (0,83 mmol) **2** in 31,5 ml Dimethylformamid erfolgte in einer Portion die Zugabe von 1,1 g (17 mmol) Natriumazid. Nach dem Rühren der Mischung während 2 Std. bei 22° wurde bis zur neutralen Reaktion mit 50proz. Essigsäure (~10 ml) versetzt, wobei das überschüssige Natriumazid in Lösung ging, dann bis zu einem Gesamtvolumen von 140 ml mit Wasser aufgefüllt und im Eisbad gekühlt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen, dann in Äther/Methylenchlorid 4:1 gelöst und 3mal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und Eindampfen unter vermindertem Druck bei 60° hinterblieben 346 mg Rohprodukt. Die Auftrennung des Rohproduktes erfolgte an 11 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1,1 cm). Zur Eluierung diente Benzol/Chloroform/Methanol 66:33:0,4; die Fraktionengrösse betrug 4–7 ml. Es konnten 318 mg (93%) einheitliches Azid **4** von der Säule gelöst werden – die polareren Produkte wurden vernachlässigt –, das sich beim Kristallisieren aus Äthanol bzw. Methylenchlorid/Hexan teilweise zersetzte (DC.: Chloroform/Benzol 9:1). Die Kristalle waren, vor allem aus Äthanol, zitronengelb gefärbt. Smp. 155–157° unter Gasentwicklung (Kristallplättchen aus Methylenchlorid/Hexan). $[\alpha]_D^{20} = -53,53^\circ$ (*c* = 1,18, Chloroform). – IR. (Chloroform): 2103 *s* ($\tilde{\nu}_{as}$ (N₃)); 1726 *s* (schwache Schultern bei 1735, 1717) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1255 *s* ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C)), 1027 *m* ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): *m/e* 385 (1%, entspr. C₂₄H₃₅N₃O₃–N₂), *m/e* 370 (24%, 413–HN₃), *m/e* 357 (10%, 413–CH₂N₃), *m/e* 353 (100%, 413–CH₃COOH), *m/e* 325 (68%, 353–N₂), *m/e* 310 (43%, 370–CH₃COOH), *m/e* 297 (15%, 353–CH₂N₃), *m/e* 269 (36%, 353–COCH₂N₃).

2,5-Bis[(3β-acetoxy-androst-5-en-17β-yl)methyl]pyrazin (**5**) aus **4**. 60 mg (0,15 mmol) **4** wurden unter Erwärmen auf 50–60° in 25 ml wasserfreiem Äthanol gelöst, nach dem Abkühlen auf RT. mit 30 mg 5proz. Pd/CaCO₃ (0,014 mmol Pd) versetzt und bei 20° während 8 Std. hydriert. Dann erfolgte Filtration durch Hyflo, Nachwaschen mit Äthanol und Einengen bei 30° i.V. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid versetzt, salzsaures Wasser zugegeben und mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Eindampfen der organischen Phase lieferte 46 mg rohes **5**. Durch Versetzen der salzsauren, wässrigen Phase mit 10proz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion und Ausschütteln mit Methylenchlorid konnten nach Eindampfen der organischen Phase lediglich 1 mg basische Stoffe isoliert werden. Die Auftrennung des rohen **5** erfolgte an 5 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm; Eluierungsmittel: Benzol/Chloroform/Methanol 50:49,4:0,6; Fraktionen von 2–4 ml; DC.: Chloroform/Benzol 9:1). Frakt. 4: 12 mg amorphes **5** neben einer Spur polarerem Produkt; Frakt. 5: 18 mg **5** neben zwei polareren Produkten im Verhältnis von *ca.* 3:1:1; Frakt. 6–7: 1 mg polare Produkte. Die Bestimmung der physikalischen Daten von **5** erfolgte am Produkt der Frakt. 4. – IR. (Chloroform): 1725 *s* (schwache Schultern bei 1735, 1718) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1255 *s* ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C)), 1028 *m* ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – UV.: 210 (11800), 279 (7530), Schulter bei ~308 (~1700). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (RO): *M*⁺ bei *m/e* 736 (<1%, entspr. C₄₈H₆₈N₂O₄), *m/e* 676 (3%, 736–CH₃COOH), *m/e* 616 (100%, 676–CH₃COOH), *m/e* 601 (13%, 616–CH₃), *m/e* 422 (7%, 736–C₂₁H₃₀O₂, vgl. theor. Teil), *m/e* 362 (76%, 422–CH₃COOH), *m/e* 255 (16%, 362–C₄H₃N₂=CH₂), *m/e* 107 (100%, CH₂–C₄H₃N₂=CH₂, vgl. theor. Teil).

23-Acetamido-3β-acetoxy-21,24-dinorchol-5-en-22-on (**6**) aus **4**. Die Lösung von 200 mg (0,48 mmol) **4** in 2 ml Methylenchlorid wurde mit 10 ml Acetanhydrid, dann mit 100 mg 5proz. Pd/CaCO₃ (0,05 mmol Pd) versetzt, bei 20° 7 Std. hydriert und dann filtriert. Das Filtrat wurde bei einer Badtemp. von 50° i.V. eingedampft, der Rückstand zur Entfernung des Acetanhydrids mehrmals mit Benzol aufgenommen und bei 50° eingedampft. Nach dem Lösen der Substanz in Äther/Methylenchlorid 4:1 und üblicher Aufarbeitung hinterblieben 205 mg Rohprodukt. Die

Reinigung des Rohproduktes erfolgte an 6 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm). Als Eluierungsmittel diente Benzol/Chloroform/Methanol 50:49,4:0,6, die Fraktionen betragen *ca.* 5 ml; DC.: Chloroform/Methanol 98,75:1,25. So konnten 187 mg **6** isoliert werden. Die grösstenteils polaren Nebenprodukte wurden verworfen. Kristallisation aus Methylchlorid/Hexan erbrachte 168 mg (81%) farblose Prismen neben 19 mg (9%, schwach verunreinigt) aus ML. Smp. 162,5–164,5°. – $[\alpha]_D^{24} = -53,56^\circ$ ($c = 1,01$, Chloroform). – IR. (Chloroform): *ca.* 3570–3300 br., 3428 *m* ($\tilde{\nu}$ (NH)); 1726 *s* (schwache Schulter bei 1737) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1664 *s*, 1672 *s* (schwache Schultern bei 1678, 1653, 1647) (Amid I); 1510 *m* (Amid II); 1255 *s* ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C), Amid III), 1028 *m* ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): $M^{\ddagger} + 1$ bei *m/e* 430 (<1%, entspr. C₂₆H₃₉NO₄ + 1), *m/e* 369 (96%, C₂₆H₃₉NO₄–CH₃COOH), *m/e* 354 (14%, 369–CH₃), *m/e* 327 (4%, 369–CH₂=C=O), *m/e* 312 (5%, 354–CH₂=C=O), *m/e* 297 (18%, 369–CH₂NHCOCH₃), *m/e* 269 (44%, 369–COCH₂NHCOCH₃), *m/e* 254 (36%, 269–CH₃), *m/e* 133 (100%).

4'-[β -Acetoxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-4'-hydroxy-2'-pyrrolidinon (**8**), **9** und **10** aus **6**. Die Mischung von 1,83 g (8,3 mmol) ZnBr₂ (über Nacht bei 150° i. HV. getrocknet), 633 mg (16,3 mmol) Kalium und 10 ml wasserfreiem THF wurde während 4 Std. unter Rückfluss erhitzt, dann mehrmals je 3,5 ml wasserfreies Benzol (über Natriumdraht getrocknet und destilliert) zugegeben und jedesmal, zur vollständigen Entfernung von THF, bis auf *ca.* 1,5–2 ml eingengt. Dann erfolgte die Zugabe einer Lösung von 500 mg **6** in 10 ml wasserfreiem Benzol. Nach Abdestillieren von *ca.* 5 ml Benzol wurde auf etwa 50° gekühlt, 1 ml BrCH₂COOC₂H₅ zugegeben und während 1½ Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT., Filtration durch Hyflo und Waschen mit Chloroform wurde die Lösung bei 60° auf 30–40 ml eingengt und die mit *ca.* 150 ml Äther versetzte organische Phase mit 2*N* Schwefelsäure, anschliessend mit Wasser gewaschen. Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen bei 60° i. V. lieferte 1,10 g dickflüssigen Rückstand. Die Auftrennung des Rückstandes erfolgte an 24 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1,7 cm), Eluierungsmittel: Chloroform/Methanol 98,75:1,25; Fraktionen von 8 ml; DC.: Chloroform/Methanol 95:5. Es wurden neben 85 mg mit unpolarem Produkt verunreinigtem **9**, 391 mg Mischfraktionen von **9** und **10** auch 94 mg **8** isoliert. 15 mg polare Produkte wurden nicht weiter untersucht. Die 94 mg **8** kristallisierten aus Methylchlorid/Hexan. Dabei wurden 54 mg feine, farblose prismatische Kristallplättchen vom Smp. 230–235° neben 37 mg (schwach verunreinigt) aus ML. gewonnen. Durch nochmalige Kristallisation des ML.-Rückstandes fielen neben 12 mg (2%, schwach verunreinigt durch unpolare Produkte) weitere 24 mg Kristalle vom Smp. 220–240° (Totalausbeute Kristalle: 78 mg \cong 16%) an, die aus Methylchlorid/Hexan umkristallisiert bei 231–237° schmolzen. $[\alpha]_D^{21} = -41,94^\circ$ ($c = 1,10$, Chloroform). – IR. (Chloroform): 3595 *schw* ($\tilde{\nu}$ (OH)), *ca.* 3500–3180 br., 3445 *m* ($\tilde{\nu}$ (NH, OH)); 1695 *s* (starke Schulter bei 1720, schwach bei 1738, 1685) (Amid I, $\tilde{\nu}$ (C=O)); 1253 *s* ($\tilde{\nu}_{as}$ C–O–C, Amid III); 1030 *m*; 1025 *m* ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): $M^{\ddagger} + 1$ bei *m/e* 430 (1%, entspr. C₂₆H₃₉NO₄ + 1), *m/e* 369 (100%, C₂₆H₃₉NO₄–CH₃COOH), *m/e* 354 (16%, 369–CH₃), *m/e* 351 (14%, 369–H₂O), *m/e* 336 (13%, 354–H₂O, 351–CH₃), *m/e* 100 (31%, C₄H₆NO₂⁺).

Die Nebenprodukte **9** und **10** (s. o.) wurden durch präp. DC. gereinigt (als Fliessmittel diente Chloroform/Methanol 98,75:1,25). Die nicht kristallisierenden, im DC. (Chloroform/Methanol 97:3) einheitlichen Mengen an **9** betragen 213 mg (34%) und an **10** 42 mg (7,6%).

9: IR. (Chloroform): *ca.* 3600–3270 br., 3445 *m* ($\tilde{\nu}$ (NH)); 1720 *s* (schwache Schultern bei 1735, 1700, 1696) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1664 *s* (Schultern bei 1653, schwach bei 1675, 1670, 1647) (Amid I); 1515 *m* (Schultern bei 1506, 1524) (Amid II); 1253 *s* ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C) Acetat, Amid III); 1027 *m* ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (RO): $M^{\ddagger} + 1$ bei *m/e* 518 (<1%, entspr. C₃₀H₄₇NO₆ + 1), *m/e* 472 (<1%, C₃₀H₄₇NO₆–C₂H₅O), *m/e* 457 (3%, 517–CH₃COOH), *m/e* 445 (31%, 517–CH₂NHCOCH₃), *m/e* 439 (9%, 457–H₂O), *m/e* 430 (9%, 517–CH₂COOC₂H₅), *m/e* 385 (100%, 457–CH₂NHCOCH₃, *m** bei 324,3; 445–CH₃COOH), *m/e* 369 (74%, 457–CH₃COOC₂H₅), *m/e* 297 (35%, 369–CH₂NHCOCH₃), *m/e* 269 (45%, 297–CO), *m/e* 255 (27%, 297–CH₂=C=O).

10: IR. (Chloroform): 3603 *schw* ($\tilde{\nu}$ (OH)), *ca.* 3570–3260 br., 3447 *m* ($\tilde{\nu}$ (NH, OH)); 1709 *s* (schwache Schultern bei 1719, 1700, 1697) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1665 *s* (Schultern bei 1653, schwach bei 1676, 1670, 1647) (Amid I); 1517 *m* (Schultern bei 1523, 1507) (Amid II); 1192 *s* ($\tilde{\nu}$ (C–O), Äthylester). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): M^{\ddagger} bei *m/e* 475 (<1%, entspr. C₂₈H₄₅NO₅), *m/e* 457 (1%, 475–H₂O), *m/e* 429 (2%, 457–C₂H₄), *m/e* 403 (35%, 475–CH₂NHCOCH₃), *m/e* 388 (5%, 475–CH₂COOC₂H₅), *m/e* 387 (8%, 475–CH₃COOC₂H₅), *m/e* 370 (11%, 457–CH₂COOC₂H₅

oder 388 – H₂O), *m/e* 369 (7%, 457 – CH₃COOC₂H₅ oder 387 – H₂O), *m/e* 315 (17%, 387 – CH₂NHCOCH₃), *m/e* 287 (4%, 315 – CO, analog **9**, oder 387 – COCH₂NHCOCH₃), *m/e* 269 (13%, 287 – H₂O), *m/e* 73 (100%).

4'-[(3β-Acetoxy-androst-5-en-17β-yl)methyl]-3'-pyrrolin-2'-on (**14**) aus **8**. 147 mg (0,34 mmol) **8** wurden in 14 ml Pyridin gelöst, auf 0° abgekühlt, eine gleich temperierte Lösung von 20 Tropfen Thionylchlorid in 6 ml Pyridin dazugegeben, 1½ Std. im Eisschrank stehengelassen, dann bei 50° eingedampft und nach Zugabe von Benzol nochmals eingedampft. Erneutes Lösen des braunen Rückstandes in ca. 100 ml Äther/Methylenchlorid 4:1 und übliches Aufarbeiten (aber: Neutralwaschen der organischen Phase mit konz. Natriumchlorid-Lösung) lieferten 104 mg Rohprodukt **14**, das nach DC. (Chloroform/Methanol 95:5) noch mit unpolaren Nebenprodukten verunreinigt war. Die Auftrennung erfolgte durch präp. DC. mit dem Fliessmittel Chloroform/Methanol 96,5:3,5. Nach Abkratzen der im UV. 254 nm gut sichtbaren Zone von **14** und Extrahieren mit Chloroform/Äthanol 9:1 wurden 65 mg nach DC. einheitliches Material gewonnen. Kristallisation aus Aceton lieferte neben 47 mg (34%) einheitlichen Kristallen von **14** vom Smp. 221–227° (Sintern ab 210°) 17 mg (12%, schwach verunreinigt) aus ML. Umkristallisation aus Aceton ergab farblose, prismatische Nadeln vom Smp. 222–225°. – $[\alpha]_D^{22} = -51,61^\circ$ (*c* = 1,11, Chloroform). – UV. (1 mm Zelle): 206 (16300). – IR. (Chloroform) (Fig. 1): 3470 *m*, ca. 3400–3140 br. ($\tilde{\nu}$ (NH)); 1745 *s* ($\tilde{\nu}$ (C=O), Acetat); 1680 *s* (Amid I); 1253 *s* ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C), Amid III); 1028 *m* ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: (Fig. 2): vgl. Tabelle. – MS. (RO): *m/e* 351 (100%, entspr. C₂₆H₃₇NO₃ – CH₃COOH), *m/e* 336 (29%, 351 – CH₃), *m/e* 255 (8%, 351 – CH₂ · C₄H₄NO), *m/e* 97 (55%, CH₃ · C₄H₄NO⁺), *m/e* 96 (78%, CH₂ · C₄H₄NO⁺).

4'-[(3β-Acetoxy-androst-5-en-17β-yl)methyl]-1'-acetyl-4'-hydroxy-2'-pyrrolidinon (**11**) und **8** aus **9**. 625 mg (1,21 mmol) 22-(Acetamidomethyl)-3β-acetoxy-22-hydroxy-21-norchol-5-en-24-säure-äthylester (**9**) wurden in 103 ml wasserfreiem THF gelöst, mit 535 mg Natriumhydrid 50% versetzt und 2½ Std. bei 25° gerührt (kein Ausgangsmaterial mehr nach DC. im System Chloroform/Methanol 95:5). Die Lösung, in 2N HCl gegeben und anschliessend mit Äther/Methylenchlorid 4:1 versetzt, ergab nach dem üblichen Aufarbeiten (aber: Neutralwaschen mit ges. Natriumchlorid-Lösung) 783 mg Trockenrückstand aus zur Hauptsache **11** und wenig (polarerem) **8**, neben Rückständen aus dem Natriumhydrid-Reagens. Zur Bestimmung der physikalischen Daten wurde ein kleiner Teil des Rohproduktes an TS-SiO₂ (Eluierungsmittel: Benzol/Chloroform/Methanol 50:49,4:0,6) aufgetrennt, der Rest ungereinigt in den nächsten Reaktionsschritt (**11** → **12**) eingesetzt. Das NMR.-Spektrum des polaren Nebenproduktes war identisch mit dem Produkt **8**, das aus **6** hergestellt worden war. **11**: amorph. (Chloroform): 3600 *schw*, 3450 br. ($\tilde{\nu}$ (OH)); 1727 *s* (starke Schultern bei 1737, 1698, schwach bei 1685) ($\tilde{\nu}$ (C=O), Amid I); 1255 *s* ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C), Amid III); 1031 *m*; 1027 *m* ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (RO): *m/e* 411 (97%, entspr. C₂₈H₄₁NO₅ – CH₃COOH), *m/e* 396 (18%, 411 – CH₃), *m/e* 393 (100%, 411 – H₂O), *m/e* 378 (25%, 393 – CH₃, 396 – H₂O), *m/e* 369 (22%, 411 – C₂H₂O), *m/e* 354 (7%, 396 – C₂H₂O), *m/e* 351 (11%, 393 – C₂H₂O, *m** bei 313,5), *m/e* 336 (15%, 378 – C₂H₂O, *m** bei 298,7).

4'-[(3β-Acetoxy-androst-5-en-17β-yl)methyl]-1'-acetyl-3'-pyrrolin-2'-on (**12**) und **13** aus **11**. Die Vereinigung einer Lösung von 728 mg **11** (Rohprodukt) in 37 ml Pyridin mit 2 ml Thionylchlorid in 28 ml Pyridin erfolgte bei 0°. Nach 1 Std. im Eisschrank wurde bei 50° unter vermindertem Druck eingedampft; nochmaliges Eindampfen nach Zugabe von Benzol. Lösen des braunen Rückstandes in ca. 100 ml Äther/Methylenchlorid 4:1 und übliches Aufarbeiten (aber: Neutralwaschen der organischen Phase mit konzentrierter Natriumchlorid-Lösung) lieferten 682 mg rohes **12**. Dieses liess sich an 25 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1,7 cm) auftrennen; Eluierungsmittel: Chloroform; Fraktionen von 8 ml. Die Chromatographie konnte im DC. (Chloroform/Methanol 98,75:1,25) verfolgt werden. Frakt. 3–8: 227 mg **12**, verunreinigt mit dem wenig unpolaren Isomeren **13**; Frakt. 9–11: 102 mg einheitliches **12**; Frakt. 12–18: 107 mg Mischfraktionen aus **12**, verschiedenen polaren Nebenprodukten und wenig **14**. Die Frakt. 3–8 und 12–18 liessen sich durch präp. DC. (Fließmittel: Chloroform/Methanol 99:1) weiter auftrennen, wobei 209 mg **12**, 25 mg **13** und 18 mg **14** (Ausgangsmaterial enthielt noch wenig **8**!) isoliert wurden. Die Kristallisation der 311 mg **12** (61%, bezogen auf **9**⁵) aus Äthanol lieferte 231 mg (45,3%) gelbliche, nach

⁵) Da als Ausgangsmaterial für die Wasserabspaltung direkt das Rohprodukt aus dem Reaktionsschritt **9** → **11** eingesetzt wurde, ist die Ausbeute über beide Schritte, also **9** → **12** berechnet worden.

DC. einheitliche Kristalle (Smp. 183–188,5°), neben 78 mg (schwach verunreinigt) aus ML. (unpolareres und polarere Nebenprodukte). Umkristallisation aus Aceton ergab farblose, prismatische Nadeln in Büscheln vom Smp. 185–188,5°. $[\alpha]_D^{23} = -47,62^\circ$ ($c = 1,10$, Chloroform). – UV. (1 mm Zelle): 223 (18400). – IR. (Chloroform): 1720 s (schwache Schulter bei 1735) ($\tilde{\nu}$ (C=O), C(3)–OCOCH₃, Amid I); 1687 s ($\tilde{\nu}$ (C=O), N–COCH₃); 1630 m (C=C, unges. Lactam, vgl. [20]); 1253 s ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C), Amid III); 1028 m ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (RO): m/e 393 (100%, entspr. C₂₈H₃₉NO₄–CH₃COOH), m/e 378 (38%, 393–CH₃), m/e 351 (14%, 393–C₂H₂O), m/e 336 (12%, 393–CH₃, C₂H₂O), m/e 255 (9%, 393–CH₂·C₄H₉NO·CH₃CO).

13: amorph. – IR. (Chloroform): 1728 s (starke Schulter bei 1738) ($\tilde{\nu}$ (C=O), C(3)–OCOCH₃, Amid I); 1697 s ($\tilde{\nu}$ (C=O), N–COCH₃); 1253 s ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C), Amid III); 1031 m (Schulter bei 1025) ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (RO): m/e 393 (100%, entspr. C₂₈H₃₉NO₄–CH₃COOH), m/e 378 (23%, 393–CH₃), m/e 351 (5%, 393–CH₂=C=O, m^* bei 313,5), m/e 336 (8%, 378–CH₂=C=O, m^* bei 298,9).

4'-(3β-Hydroxy-androst-5-en-17β-yl)methyl]-3'-pyrrolin-2'-on (15) aus **12**. 230 mg **12** wurden unter Erwärmen in 95,5 ml Methanol gelöst und nach dem Abkühlen tropfenweise eine Lösung von 272 mg Na₂CO₃·H₂O in 6,8 ml H₂O zugegeben. Das Lösen des Niederschlags erfolgte durch 22 ml Methanol und 30 ml Wasser. Die gelblich opaleszente Lösung wurde bei 21° während 5 Std. gerührt, durch Eindampfen unter vermindertem Druck bei 25–30° von Methanol befreit und nach Aufnahme in Chloroform/Äthanol 4:1 wie üblich aufgearbeitet: 190 mg schwach verunreinigtes **15**. Wiederholte Umkristallisation aus Aceton ergab 141 mg (75%) Kristalle neben 38 mg (20%) mit unpolaren Substanzen (DC.: Chloroform/Methanol 95:5) schwach verunreinigtes Produkt aus ML. Smp. 228–230° (gelbe, flache Prismen). $[\alpha]_D^{24} = -49,30^\circ$ ($c = 0,94$, Chloroform). – UV.: 210 (13800). – IR. (Chloroform): 3605 schw ($\tilde{\nu}$ (OH)), ca. 3480–3180 br., 3470 m ($\tilde{\nu}$ (NH, OH)); 1685 s (Amid I). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (RO): $M^+ + 1$ bei m/e 370 (32%, entspr. C₂₄H₃₅NO₂ + 1), m/e 369 (100%, C₂₄H₃₅NO₂), m/e 354 (14%, 369–CH₃), m/e 351 (44%, 369–H₂O), m/e 336 (52%, 351–CH₃, m^* bei 321,6; 354–H₂O, m^* bei 318,9), m/e 284 (35%), m/e 258 (46%), m/e 96 (93%, CH₂·C₄H₉NO⁺).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. W. Güntert, H. H. A. Linde, M. S. Ragab & S. Spengel, *Helv.* **59**, 2125 (1976).
- [2] R. Deghenghi, Synthetic Cardenolides and Related Products. In: Chemistry of Natural Products. 6. Internat. Symp. Mexico City 1969. Butterworths London 1970, pp. 153–165.
- [3] B. G. Katzung, J. A. Munoz, D. Y. Shirachi, A. J. Trevor, H. H. Chang & M. E. Wolff, *Experientia* **26**, 1189 (1970).
- [4] W. Gruber & H. Renner, *Mh. Chem.* **81**, 751 (1950).
- [5] E. Hauser, U. Boffo, L. Meister, L. Sawlewicz, H. H. A. Linde & K. Meyer, *Helv.* **56**, 2782 (1973).
- [6] L. Birkhofer, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **80**, 83 (1947).
- [7] Varian-NMR. Spectra Catalog, Varian associates Palo Alto, California 1962.
- [8] R. D. Rieke, S. J. Uhm & P. M. Hudnall, *J. chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 269.
- [9] L. Ruzicka, T. Reichstein & A. Fürst, *Helv.* **24**, 76 (1941).
- [10] A. R. Katritzky & A. P. Ambler, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, New York 1963, vol. 2, pp. 193, 220.
- [11] K. Nakanishi, *Infrared Absorption Spectroscopy*. Holden-Day Inc., San Francisco, and Nankodo Company Ltd., Tokyo 1962, p. 47.
- [12] D. H. Williams & I. Fleming, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1971, pp. 100–105.
- [13] W. Eberlein, J. Heider & H. Machleidt, *Chem. Ber.* **107**, 1275 (1974).
- [14] K. R. H. Reppe, *Pharmazie* **27**, 693 (1972).
- [15] J. Boutagy, A. Gelbart & R. Thomas, *Austr. J. pharm. Sci.* **NS2**, 1973, 41.
- [16] L. Sawlewicz, E. Weiss, H. H. A. Linde & K. Meyer, *Helv.* **55**, 2452 (1972).
- [17] U. Stache, W. Haede, W. Fritsch, K. Radscheit & E. Lindner, DOS 2013032 (1971).
- [18] T. Reichstein & W. Schindler, *Helv.* **23**, 669 (1940).
- [19] A. K. Bose, J. F. Kistner & L. Faber, *J. org. Chemistry* **27**, 2925 (1962).
- [20] H. Bredereck, R. Gompfer & H. Seitz, *Liebigs Ann. Chem.* **604**, 178 (1957).