

STEROIDE—XL^a

16,17-AZIDO- UND 16,17-AMINOALKOHOLE DES ÖSTRA-1,3,5(10)-TRIEN-3-METHYLÄTHERS

B. SCHÖNECKER und K. PONSOLD*

Akademie der Wissenschaften der DDR, Forschungszentrum für Molekularbiologie und Medizin, Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, DDR—69 Jena, Beuthenbergstrasse 11

(Received in Germany 6 September 1974; Received in the UK for publication 26 November 1974)

Abstract—The four epimeric azido alcohols of estra-1,3,5(10)-trien-3-methyl ether with nitrogen at C-16 and oxygen at C-17 were prepared by the following reactions: cleavage of the 16 α ,17 α -epoxide **1** with sodium azide affords the 16 β ,17 α -azido alcohol **2a**. The analogous reaction of the 16 β ,17 β -epoxide **4** gives the 17 α ,16 β -azido alcohol **5a** and the desired 16 α ,17 β -azido alcohol **6a** in low yield. **6a** is obtained in a smooth reaction by substitution of the 16 β ,17 β -bromohydrine **8** with sodium azide. Sodium borohydride reduction of the 16 β -azido-17-ketone **9** yields the 16 β ,17 β -azido alcohol **10a**, reduction of 16 α -azido-17-ketone **13** with lithium borohydride gives the 16 α ,17 α -azido alcohol **14a**. From the azido alcohols the corresponding amino alcohols **3a**, **7a**, **11a** and **15a** are prepared with hydrazine hydrate/Raney nickel. The amino alcohols give with acetic anhydride the corresponding acetyl amino alcohols. The *cis*-amino alcohols **11a** and **15a** react with acetone to the corresponding oxazolidines **12** and **16**.

Wirkintensität und Wirkprofil von Steroidhormonen können durch die Einführung von Substituenten stark variiert werden. Dabei hängt die Beeinflussung der biologischen Aktivität nicht nur von der Art und der Stellung der Substituenten am Steroidgerüst, sondern auch von deren Konfiguration ab.¹

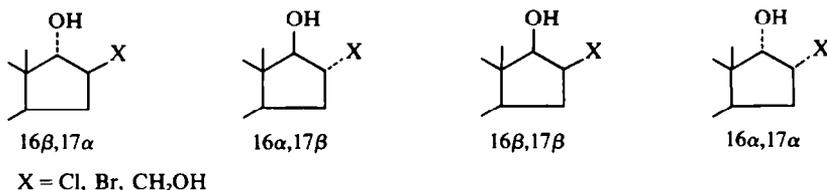
Im Rahmen eines Programmes zur Auffindung von Östrogenen mit fertilitätshemmender Wirkung und von Steroiden mit Dissoziation zwischen hormonellen und lipidregulierenden Eigenschaften interessierten uns 16,17-disubstituierte Östra-1,3,5(10)-triene mit einem 16-Heterosubstituenten und einer 17-Sauerstofffunktion.² Während über das natürlich vorkommende Östriol und dessen drei Epimere (16,17-Dihydroxy-östra-1,3,5(10)-triene) zahlreiche Untersuchungen vorliegen,³ ist die Darstellung von Verbindungen mit einer 17-Hydroxylgruppe und einem anderen Substituenten in 16-Stellung für alle vier Konfigurationen nur in einigen Fällen realisiert worden.^{4a,b,5,6}

Konfigurationserhalt die entsprechenden Amino- und Acetaminoalkohole zugänglich sein sollten. Als Ausgangsmaterial für unsere Synthesen diene totalsynthetisch zugängliches D-3-Methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on.

trans-Azidoalkohole (16 β ,17 α - und 16 α ,17 β -Konfiguration)

Für die Darstellung von *trans*-Azidoalkoholen der Steroidreihe war von uns früher ein Verfahren entwickelt worden, das in der Öffnung von Epoxiden mit Alkali aziden unter Säurezusatz besteht.^{8a,b} Diese Reaktion sollte auf die aus 3-Methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on gut zugänglichen 16,17-Epoxide⁹ übertragen werden.

Es ist bekannt, dass Ringöffnung des 16 α ,17 α -Epoxids **1** mit Halogenwasserstoffsäuren in sterisch einheitlicher Reaktion zu 16 β -Halogen-17 α -hydroxy-Verbindungen führt,^{4a} so dass dieses Epoxid ein geeignetes Ausgangsmaterial für die Synthese des *trans*-Azidoalkohols mit



Verschiedentlich wurden einzelne Östra-1,3,5(10)-triene mit einem Substituenten an C16 und einer 17-Hydroxylgruppe beschrieben.^{7a-c}

Unser Ziel war die Herstellung und Untersuchung der vier jeweils möglichen 16,17-Azido-, 16,17-Amino- und 16,17-Acetaminoalkohole des Östra-1,3,5(10)-trien-3-methyläthers. Die vier epimeren Azidoalkohole stellen dabei Schlüsselprodukte dar, da aus ihnen unter

16 β -ständiger Azido- und 17 α -ständiger Hydroxylgruppe sein sollte. Die glatte Spaltung dieses Epoxids **1** zu 16 β -Azido-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol (**2a**) erreichten wir durch mehrstündiges Erhitzen mit Natriumazid in absolutem Dimethylsulfoxid unter Zusatz von Eisessig oder 100 proz. Schwefelsäure.

Stellung und Konfiguration von Azido- und Hydroxylgruppe wurden durch Protonenresonanzspektroskopie bewiesen.[†] Im Spektrum von **2a** weisen die Protonen der 3-Methoxygruppe und die Protonen an C16 und C17 in CDCl₃ nahezu die gleiche chemische Verschiebung auf. Zusatz von Trichloracetylisocyanat¹⁰ verschiebt jedoch das Signal des zur Hydroxylgruppe geminalständigen

*39. Mitt.: K. Ponsold und W. Schade, *Z. Chem.*, im Druck.

†Aufnahmebedingungen s. *Beschreibung der Versuche*. Herrn Dipl.-Phys. D. Tresselt danken wir für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren.

Protons um ca. 1-1 ppm zu tieferem Feld. Da dieses Signal als Singulett auftritt, ist die 17-Stellung dieses Protons (Kopplung nur mit dem Proton an C16, $J_{16,17} \approx \text{OHZ}$) und damit auch die der Hydroxylgruppe bewiesen. Die Grösse der Kopplungskonstanten bestätigt die 16 β ,17 α -Konfiguration der Substituenten.^{11a,b} Die entsprechende 17 α -Acetoxy-Verbindung **2b** wurde durch Umsetzung von **2a** mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemperatur erhalten.

Während der Durchführung unserer Untersuchungen wurde über die Spaltung eines analogen Epoxids der Androstanreihe mit Natriumazid berichtet.^{11b}

Die Spaltung von 16 β ,17 β -Epoxiden des Östra-1,3,5(10)-trien- und des Androstans führt zu einem Gemisch der beiden möglichen *trans*-Spaltprodukte.* So werden durch Ringöffnung mit Halogenwasserstoffsäuren 16 α -Halogen-17 β -hydroxy- und 17 α -Halogen-16 β -hydroxy-Verbindungen erhalten.^{4a,12} Da die Richtung der Epoxidöffnung von der Natur des Nucleophils und von den Reaktionsbedingungen abhängt, untersuchten wir, ob die Spaltung des 16 β ,17 β -Epoxids **4** mit Natriumazid unter Säurezusatz eine geeignete Methode zur Darstellung des Azidoalkohols **6a** mit 16 α ,17 β -Konfiguration ist. Wir fanden, dass sich das Epoxid **4** zwar leichter öffnen lässt, als das 16 α ,17 α -Epoxid **1**, das Reaktionsprodukt jedoch nach dünnschichtchromatographischer[†] und ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung ein Gemisch von zwei in etwa gleicher Menge vorliegender Verbindungen mit sehr ähnlicher Polarität ist.

Durch mehrfache präparative Schichtchromatographie wurden beide Substanzen rein dargestellt. Die polarere Substanz **5a** fiel dabei als Öl an, während die unpolare Verbindung **6a** kristallin erhalten wurde. Durch Umsetzung mit Acetanhydrid/Pyridin wurden die entsprechenden Acetoxy-Verbindungen **5b** und **6b** in kristalliner Form erhalten. Nach Elementaranalysen und IR-Spektren erwiesen sich **5b** und **6b** als isomere Azidoalkohol-Oacetate. Stellung und Konfiguration der Substituenten wurden durch protonenresonanzspektroskopische Untersuchung der Azidoalkohole **5a** und **6a** unter Zusatz von Trichloracetylisocyanat¹⁰ ermittelt. Das Signal des zur Hydroxylgruppe geminalständigen Protons wird durch Trichloracetylisocyanatzusatz beträchtlich zu tieferem Feld verschoben, während das Signal des zur Azidogruppe geminalständigen Protons nur gering beeinflusst wird. Aus der Aufspaltung des zu tieferem Feld verschobenen Signals lässt sich entnehmen, ob sich das Proton (und damit die Sauerstofffunktion) am C16 (drei Vicinalkopplungen) oder an C17 (eine Vicinalkopplung) befindet.

Das Spektrum der Verbindung **5a** zeigt nach Trichloracetylisocyanatzusatz ein beträchtlich zu tieferem Feld verschobenes Multiplett (Proton an C16), während das Spektrum der entsprechenden Verbindung **6a** unter diesen Bedingungen ein zu tieferem Feld ver-

schobenes Dublett (Proton an C17) aufweist. Unter Annahme der *trans*-Öffnung des Epoxids **4** folgt daraus, dass **5a** 17 α -Azido-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol und **6a** das gewünschte 16 α -Azido-3-methoxy-1,3,5(10)-trien-17 β -ol ist. Wie bei der Spaltung des Epoxids **4** mit Halogenwasserstoffsäuren führt also auch die Öffnung mit Azid zu einem Gemisch der beiden *trans*-Ringöffnungsprodukte. Durch die aufwendige Trennung ist diese Methode nicht zur Darstellung grösserer Mengen des Azidoalkohols **6a** geeignet. Wir versuchten deshalb die Darstellung von **6a** durch nucleophile Substitution aus 16 β -Brom-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (**8**).[‡] Da **8** eine *cis*-Bromhydringruppierung enthält, ist als Konkurrenz zur Substitution Bromwasserstoffeliminierung unter Ausbildung einer 17-Ketogruppe in Betracht zu ziehen. Wir erhielten bei der Umsetzung des Bromhydrins **8** mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid bei erhöhter Temperatur in überraschend glatter Reaktion den gewünschten Azidoalkohol **6a**. Das als Nebenprodukt durch Eliminierung in geringer Menge entstandene 3-Methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on konnte durch Girardtrennung entfernt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die Substitutionsmethode ein geeigneter Weg zur Darstellung des Azidoalkohols **6a** mit 16 α ,17 β -Konfiguration ist.

cis-Azidoalkohole (16 β ,17 β - und 16 α ,17 α -Konfiguration)

Vicinale Steroidazidoketone stellen ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Synthese von *cis*-Azidoalkoholen dar.¹³ Die Reduktion der Ketogruppe gelingt mit Natriumborhydrid in Alkoholen unter Erhalt der Azidfunktion.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen an vicinalen Azidoketonen wurde von uns die Reduktion des 16 β -Azido-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on (**9**) mit Natriumborhydrid beschrieben, wobei in sterisch einheitlicher Reaktion 16 β -Azido-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (**10a**), der *cis*-Azidoalkohol mit 16 β ,17 β -Konfiguration, erhalten wird.¹³ Das Azidoketon **9** ist aus der 16 β -Azido-17 α -hydroxy-Verbindung **2a** durch Jones-Oxidation oder durch Umsetzung von 16 α -Brom-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on mit Natriumazid gut zugänglich.¹³ Die Darstellung des *cis*-Azidoalkohols **14a** mit 16 α ,17 α -Konfiguration sollte durch Reduktion von 16 α -Azido-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on (**13**) möglich sein. Dieses Azidoketon erhielten wir durch Jones-Oxidation der 16 α -Azido-17 β -hydroxy-Verbindung **6a** in praktisch reiner Form. Eine Epimerisierung des Azidsubstituenten findet unter den Bedingungen der Jones-Oxidation nicht statt.¹³ Die Reduktion von 17-Ketonen führt wegen der abschirmenden Wirkung der 13 β -Methylgruppe vorwiegend zu 17 β -Hydroxyl-Verbindungen.¹⁴ Während bei 16 β -substituierten Ketonen die Abschirmung der β -Seite durch den Substituenten noch verstärkt wird, erfolgt bei 16 α -substituierten 17-Ketonen durch den benachbarten α -Substituenten nun auch eine Abschirmung der α -Seite, so dass der Angriff des reduzierenden Agens sowohl von der α - als auch von der β -Seite erschwert ist. Die Reduktion der 17-Ketogruppe führt in diesem Fall zu einem Gemisch¹⁵ 16 α -substituierter Verbindungen mit 17 α - und 17 β -Hydroxylgruppe. §

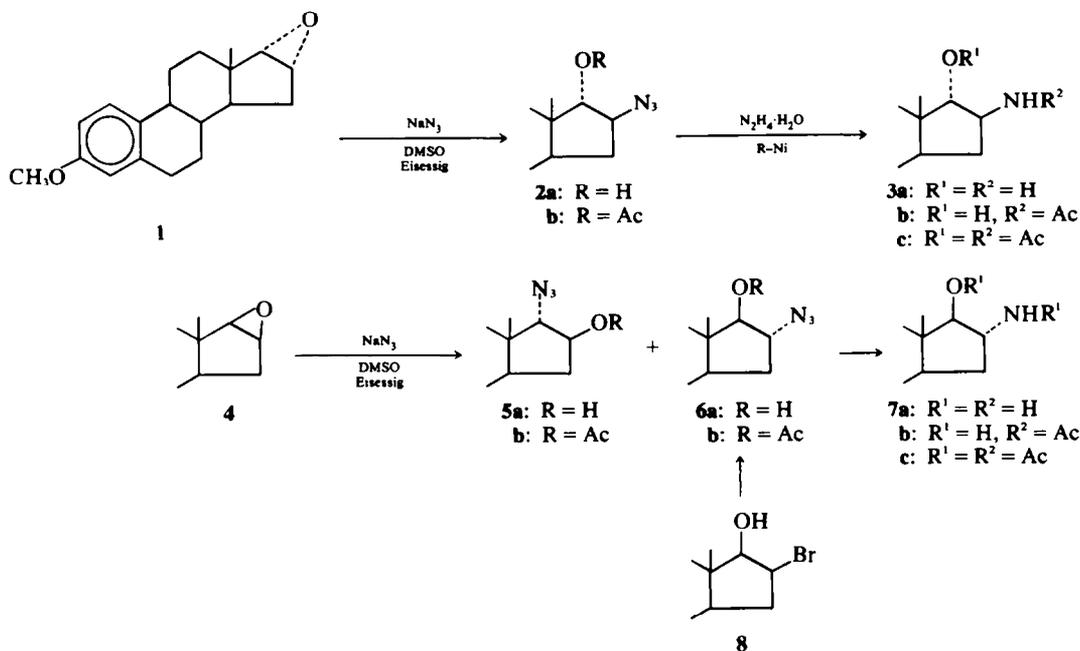
Das Mengenverhältnis der entsprechenden 17-Epimeren hängt dabei nicht nur von der Art der Substituenten, sondern auch vom Reduktionsmittel und den Reaktionsbedingungen ab.^{7a} Wir erhielten bei der Reduktion des 16 α -Azido-ketons **13** mit Natriumborhydrid in Methanol ein Gemisch aus zwei epimeren Azidoalkoholen, die durch präparative Schichtchromatographie ge-

*Die Gründe für den unterschiedlichen Verlauf der Spaltung epimerer 16,17-Epoxide wurden von Fajkos diskutiert.¹²

†Die Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel-Platten mit Benzol/Methanol 20:1 bis 5:1 als Laufmittel durchgeführt. Die Sichtbarmachung erfolgte mit Vanillin/Schwefelsäure und nachfolgendes Erhitzen der Platten auf 140°C.

‡Die Verbindung **8** war nicht beschrieben. Wir entwickelten eine Methode, nach der das Bromhydrin **8** aus 16 α -Brom-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on gut zugänglich ist.⁵

§Die Epimerisierung des 16 α -substituierten Ketons zum entsprechenden 16 β -Epimeren bei alkalischen Reduktionen ist ebenfalls beschrieben worden. Hierbei treten als Reduktionsprodukte auch die 16 β -substituierten 17-Hydroxy-Verbindungen auf.^{7a,b}



Schema 1

trennt wurden. Die polarere Verbindung erwies sich als 16 α -Azido-17 β -hydroxy-Verbindung 6a, während die unpolare Verbindung das epimere 16 α -Azido-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol (14a) war. Die beiden Azidoalcohole entstanden etwa im Verhältnis 1:1. Eine geringe Menge des 16 β ,17 β -Azidoalkohols 10a konnte dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden. Die Durchführung der Reduktion mit an Kieselgel adsorbiertem Natriumborhydrid in Benzol nach der von F. Hodosan und Mitarbeitern entwickelten Methodik¹⁶ wurde von F. Hodosan und A. Pop-Gocan untersucht.* Unter diesen Bedingungen muss jedoch teilweise Isomerisierung zum 16 β -Azidoketon 9 erfolgt sein, da ein Gemisch aus drei Azidoalkoholen (16 α ,17 β ; 16 α ,17 α ; 16 β ,17 β ; 6a; 14a; 10a) erhalten wurde. Eine Erhöhung des Anteils an Reduktionsprodukt mit 16 α ,17 α -Konfiguration ist bei der Reduktion von 16 α -Halogenketonen beobachtet worden, wenn Lithiumborhydrid anstelle von Natriumborhydrid verwendet wurde.^{7a} Lithiumborhydrid liegt in der Reduktionskraft zwischen Natriumborhydrid und Lithiumaluminiumhydrid.¹⁷ Unseres Wissens liegen bisher keine Untersuchungen über die Einwirkung von Lithiumborhydrid auf Azide vor. Es ist jedoch bekannt, dass Azide von Lithiumaluminiumhydrid in Äther zu Aminen reduziert werden,¹⁸ während Natriumborhydrid in Alkoholen bei Raumtemperatur keine Reaktion ergibt.

Zur Darstellung der gewünschten 16 α -Azido-17 α -hydroxy-Verbindung 14a aus dem 16 α -Azidoketon 13 ist Lithiumborhydrid nur dann geeignet, wenn die Keto-Gruppe selektiv ohne Angriff der Azido-Gruppe reduziert wird. Die Reduktion des 16 α -Azidoketons 13 mit Lithiumborhydrid in Äther unterhalb Raumtemperatur ergab nach dünn-schichtchromatographischer Untersuchung als Hauptprodukt die erwartete 16 α -Azido-17 α -hydroxy-Verbindung 14a, in geringer Menge entstand der epimere

Azidoalkohol 6a, während das Auftreten sehr polarer Produkte (eventuell Aminoalcohole) nur in untergeordneter Masse stattfand. Das Mengenverhältnis der Azidoalcohole 14a und 6a betrug etwa 5:1. Durch Chromatographie oder durch Umkristallisation konnte der Azidoalkohol 14a rein dargestellt werden.

Das Ergebnis der Reduktion zeigt, dass Lithiumborhydrid ein geeignetes Reagens zur Darstellung von Azidoalkoholen aus Azidoketonen ist.

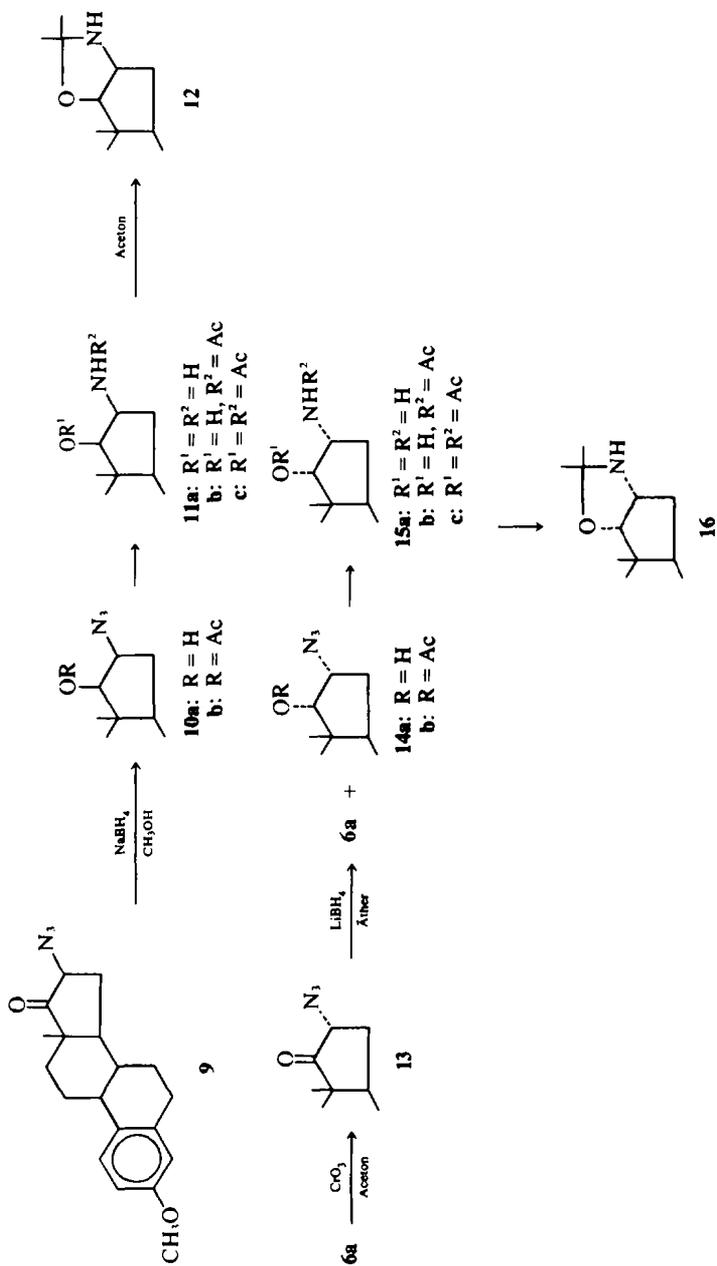
Die beiden *cis*-Azidoalcohole 10a und 14a geben mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemperatur die 17-Acetoxy-Verbindungen 10b und 14b.

Amino- und Acetaminoalcohole

Die Reduktion von Azidoalkoholen zu Aminoalkoholen mit Hydrazinhydrat/Raney-Nickel in alkoholischer Lösung wurde von uns des öfteren beschrieben.^{8a,b,19} Die Übertragung dieser Reaktion auf die vier epimeren Azidoalcohole 2a, 6a, 10a und 14a ergab in guten Ausbeuten die entsprechenden Aminoalcohole 3a, 7a, 11a und 15a. Die Umsetzung dieser Aminoalcohole mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur führte zu den entsprechenden Acetaminoalkoholen 3b, 7b, 11b und 15b. Die 16-Acetamino-17-acetoxy-Verbindungen 3c, 7c, 11c und 15c wurden durch Acetylierung der Aminoalcohole 3b, 7b, 11b und 15b mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemperatur erhalten. Die *cis*-Aminoalcohole 11a und 15a ergaben bei der Umsetzung mit Aceton die entsprechenden Oxazolidine 12 und 16.

Die hier beschriebenen stereoselektiven Reaktionen gestatten es, ausgehend von 3-Methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on die vier jeweils möglichen epimeren Azido- und Aminoalcohole mit der Stickstofffunktion in 16- und der Sauerstofffunktion in 17-Stellung darzustellen. Diese Produkte können als Ausgangsmaterial für weitere 16,17-disubstituierte Östra-1,3,5(10)-triene dienen. Auf die Verallgemeinerungsfähigkeit dieser Reaktion zur Einführung anderer Heterosubstituenten in die 16-Stellung des Östra-1,3,5(10)-trien-, Androstan- und 19-Norandrostergerüsts sei hingewiesen.

*Privatmitteilung von Herrn Dr. doc. F. Hodosan, Institut für Chemie, Cluj (Rumänien). Herrn Dr. doc. F. Hodosan und Frau Dr. Pop-Gocan danken wir sehr herzlich für die Durchführung dieser Versuche und die Übermittlung der Ergebnisse.



Schema 2

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind auf dem Mikroheiztisch nach Boetius bestimmt (korrigiert). Die Drehwerte wurden mit einem lichtelektrischen Polarisiergerät (Zeiss Opton) bei 546 und 578 nm in Chloroform ($c = 1$) ermittelt und auf $[\alpha]_D$ extrapoliert. Die Aminoalkohole wurden zur Elementaranalyse bei 100°C im Hochvakuum getrocknet. Die IR-Spektren wurden mit einem Infrarot-Spektrophotometer UR 10 (VEB Carl Zeiss) in Chloroform aufgenommen. Die ¹H-NMR-Messungen wurden mit einem 60 MHz-Gerät ZKR 60 (VEB Carl Zeiss) in CDCl₃ ausgeführt. Als Bezugssubstanz wurde TMS verwendet.

16β - Azido - 3 - methoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 17α - ol (2a). 5.0 g 16α,17α-Epoxid 1, 20 g Natriumazid, 100 ml abs. DMSO und 30 ml Eisessig werden bei 110°C 7 h unter Argon gerührt. Nach Eingießen in Wasser wird ausgeäthert und mit 1 n NaOH und Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an 50 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe I) mit Benzol chromatographiert. Umkristallisation aus Methanol/Wasser ergibt 4.2 g (73%) 2a. F. 100–101°C; $[\alpha]_D + 86^\circ$. IR: 2092 cm⁻¹ (N₃), 3610 cm⁻¹ (OH); NMR: $\delta = 3.75$ (16αH, 17βH, OCH₃), 17α OCONHCOCCL₃-Verbindung $\delta = 4.85$ (s, 17βH). C₁₉H₂₃N₃O₂ (327.4) Ber. C, 69.70; H, 7.70; N, 12.83; Gef. C, 69.77; H, 7.52; N, 12.72.

16β - Azido - 17α - acetoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 3 - methyläther (2b). 1.0 g Azidoalkohol 2a werden in 10 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wird in Eiswasser gegossen, das kristalline Produkt nach einiger Zeit abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton/Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 0.96 g 2b (85%), F. 124–126°C; $[\alpha]_D + 53^\circ$. IR: 1732 cm⁻¹ (OAc), 2100 cm⁻¹ (N₃). C₂₁H₂₇N₃O₃ (369.4) Ber. C, 68.26; H, 7.37; N, 11.38; Gef. C, 68.37; H, 7.45; N, 11.57.

16β - Amino - 3 - methoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 17α - ol (3a). 1.0 g Azidoalkohol 2a, 10 ml Methanol, 2 ml 80 proz. Hydrazinhydrat und eine Spatelspitze Raney-Nickel werden 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wird abfiltriert, das Raney-Nickel mit Methanol ausgewaschen, Waschlösung und Filtrat vereinigt und das Methanol *i. Vak.* abdestilliert. Der Rückstand wird aus Methanol/Äther umkristallisiert. Ausbeute: 0.8 g 3a (87%), F. 158–160°C; $[\alpha]_D + 68^\circ$ (Pyridin). IR: 3365 cm⁻¹ (NH₂), 3605 cm⁻¹ (OH). C₁₉H₂₇NO₂ (301.4) Ber. C, 75.71; H, 9.03; N, 4.65; Gef. C, 75.60; H, 8.99; N, 4.51.

16β - Acetamino - 3 - methoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 17α - ol (3b). 1.0 g Aminoalkohol 3a werden mit 5 ml Acetanhydrid 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird in Wasser gegossen, nach einiger Zeit abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 1.0 g 3b (88%), F. 248–252°C; $[\alpha]_D + 12^\circ$. IR: 1657 cm⁻¹, 3446 cm⁻¹ (NHAc), 3595 cm⁻¹ (OH). C₂₁H₂₉NO₃ (343.4) Ber. C, 73.43; H, 8.51; N, 4.08; Gef. C, 73.55; H, 8.63; N, 4.11.

16β - Acetamino - 17α - acetoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 3 - methyläther (3c). 0.3 g Aminoalkohol 3a, 3 ml Pyridin und 1.5 ml Acetanhydrid werden bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Danach wird in Wasser gegossen, nach einiger Zeit abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton/Äther umkristallisiert. Ausbeute: 0.25 g 3c (65%), F. 225–230°C; $[\alpha]_D + 67^\circ$. IR: 1669 cm⁻¹, 3442 cm⁻¹ (NHAc), 1731 cm⁻¹ (OAc). C₂₃H₃₁NO₄ (385.5) Ber. C, 71.66; H, 8.11; N, 3.63; Gef. C, 71.87; H, 8.01; N, 3.66.

17α - Azido - 3 - methoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 16β - ol (5a). 1.0 g 16β,17β-Epoxid 4, 4.0 g Natriumazid, 20 ml abs. DMSO und 3.0 ml Eisessig werden 4 h bei 120°C unter Argon gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Darstellung von 2a beschrieben. Das trockene Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF (Fa. Merck) mit Benzol/Äther 3:2 als Laufmittel in zwei Fraktionen getrennt. Falls notwendig, werden beide Fraktionen durch präparative Schichtchromatographie weiter gereinigt. Man erhält aus der polareren Fraktion 0.23 g 5a (20%) als farbloses Öl. NMR: $\delta = 3.50$ (s, 17βH), 4.25 (m, 16αH), 16β OCONHCOCCL₃-Verbindung: $\delta = 3.71$ (s, 17βH), 5.13 (m, 16αH).

16α - Azido - 3 - methoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 17β - ol (6a). (a) Aus der unpolareren Fraktion, die bei der Darstellung von 5a durch präparative Schichtchromatographie erhalten wird, wer-

den durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser 0.25 g 6a (22%) erhalten. F. 112–114°C; $[\alpha]_D + 38^\circ$. IR: 2090 cm⁻¹ (N₃), 3612 cm⁻¹ (OH); NMR: $\delta = 3.68$ (16βH, 17αH, OCH₃), 17β OCONHCOCCL₃-Verbindung: $\delta = 3.85$ (m, 16βH), 4.88 (d, 17αH). C₁₉H₂₃N₃O₂ (327.4) Ber. C, 69.70; H, 7.70; N, 12.83; Gef. C, 69.71; H, 7.53; N, 12.86. (b) 18.2 g 16β - Brom - 3 - methoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 17β - ol (8)¹ werden mit 10.8 g Natriumazid in 180 ml DMSO 40 Min. bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird Wasser zugegeben, das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Abtrennung der Ketonfraktion wird dann das Rohprodukt in 90 ml Methanol und 6.8 ml Eisessig mit 6.1 g Girards Reagens P 1 h erhitzt. Danach wird in Wasser, das 5.7 g Natriumcarbonat (wasserfrei) enthält, eingegossen. Man extrahiert mit Äther, wäscht mit Wasser, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 14.6 g 6a (89%), F. 112–114°C.

17α - Azido - 16β - acetoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 3 - methyläther (5b). 0.15 g Azidoalkohol 5a werden mit 1.5 ml Pyridin und 0.75 ml Acetanhydrid in der bei der Darstellung von 2b beschriebenen Weise acetyliert. Die Umkristallisation erfolgt aus Aceton/Methanol. Ausbeute: 0.11 g 5b (66%), F. 121–123°C; $[\alpha]_D + 42^\circ$. IR: 1730 cm⁻¹ (OAc), 2100 cm⁻¹ (N₃). C₂₁H₂₇N₃O₃ (369.4) Ber. C, 68.26; H, 7.37; N, 11.38; Gef. C, 68.00; H, 7.40; N, 11.38.

16α - Azido - 17β - acetoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 3 - methyläther (6b). 0.2 g Azidoalkohol 6a werden mit 2 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid in der bei der Darstellung von 2b beschriebenen Weise acetyliert. Die Umkristallisation erfolgt aus Aceton/Methanol. Ausbeute: 0.18 g 6b (80%), F. 151–152°C; $[\alpha]_D + 7^\circ$. IR: 1746 cm⁻¹ (OAc), 2110 cm⁻¹ (N₃). C₂₁H₂₇N₃O₃ (369.4) Ber. C, 68.26; H, 7.37; N, 11.38; Gef. C, 68.20; H, 7.39; N, 11.15.

16α - Amino - 3 - methoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 17β - ol (7a). 5.0 g Azidoalkohol 6a, 100 ml Methanol, 10 ml 80 proz. Hydrazinhydrat und 4 Spatelspitzen Raney-Nickel werden 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Aufarbeitung und Umkristallisation erfolgen wie bei der Darstellung von 3a beschrieben. Ausbeute: 3.2 g 7a (69%), F. 158–160°C; $[\alpha]_D + 41^\circ$ (Pyridin). IR: 3367 cm⁻¹ (NH₂), 3601 cm⁻¹ (OH). C₁₉H₂₇NO₂ (301.4) Ber. C, 75.71; H, 9.03; N, 4.65; Gef. C, 75.78; H, 9.02; N, 4.65.

16α - Acetamino - 3 - methoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 17β - ol (7b). 0.5 g Aminoalkohol 7a werden mit 5 ml Acetanhydrid 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Wasser versetzt, nach einiger Zeit abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol/Chloroform umkristallisiert. Ausbeute: 0.37 g 7b (65%), F. 277–281°C; $[\alpha]_D + 132^\circ$. IR: 1652 cm⁻¹, 3443 cm⁻¹ (NHAc), 3597 cm⁻¹ (OH). C₂₁H₂₉NO₃ (343.4) Ber. C, 73.43; H, 8.51; N, 4.08; Gef. C, 73.46; H, 8.60; N, 3.80.

16α - Acetamino - 17β - acetoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 3 - methyläther (7c). 0.75 g Aminoalkohol 7a werden, wie für 3c beschrieben, mit 7.5 ml Pyridin und 3.8 ml Acetanhydrid acetyliert. Die Umkristallisation erfolgt aus Methylenchlorid/Methanol. Ausbeute: 0.67 g 7c (70%), F. 213–216°C; $[\alpha]_D - 24^\circ$. IR: 1668 cm⁻¹, 3431 cm⁻¹ (NHAc), 1728 cm⁻¹ (OAc). C₂₃H₃₁NO₄ (385.5) Ber. C, 71.66; H, 8.11; N, 3.63; Gef. C, 71.51; H, 8.07; N, 3.64.

16β - Azido - 17β - acetoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 3 - methyläther (10b). 1.0 g Azidoalkohol 10a¹³ werden mit 10 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid in der für 2b beschriebenen Weise acetyliert. Die Umkristallisation erfolgt aus Methanol. Ausbeute: 0.88 g 10b (79%), F. 108–109°C und 117–121°C; $[\alpha]_D + 60^\circ$. IR: 1733 cm⁻¹ (OAc), 2109 cm⁻¹ (N₃). C₂₁H₂₇N₃O₃ (369.4) Ber. C, 68.26; H, 7.37; N, 11.38; Gef. C, 68.39. H, 7.56; N, 11.57.

16β - Amino - 3 - methoxy - östra - 1,3,5(10) - trien - 17β - ol (11a). (a) 1.0 g Azidoalkohol 10a¹³ werden mit 20 ml Methanol, 2 ml 80 proz. Hydrazinhydrat und einer Spatelspitze Raney-Nickel in der bei der Darstellung von 3a beschriebenen Weise reduziert. Die Umkristallisation erfolgt aus Methanol/Äther. Ausbeute: 0.7 g 11a (76%), F. 152–157°C; $[\alpha]_D + 59^\circ$ (Pyridin). IR: 3300 cm⁻¹ (breit), 3417 cm⁻¹ (NH₂, OH), 3601 cm⁻¹ (OH). C₁₉H₂₇NO₂ (301.4) Ber. C, 75.71; H, 9.03; N, 4.65; Gef. C, 75.55; H, 8.86; N, 4.56. (b) In die nach Lit¹³ aus 1.0 g Azidoketon 9 erhaltene methanolische Reaktionslösung des Azidoalkohols 10a werden 2 ml 80 proz. Hydrazinhydrat und eine Spatelspitze Raney-Nickel gegeben.

Umsetzung nach der bei der Darstellung von **3a** gegebenen Vorschrift liefert 0.65 g **11a** (70% bezogen auf **9**).

16 β - Acetamino - 3 - methoxy - δ -stra - 1,3,5(10) - trien - 17 β - ol (11b). 1.0 g Aminoalkohol **11a** werden mit 10 ml Acetanhydrid in der für **3b** beschriebenen Weise umgesetzt. Die Umkristallisation erfolgt aus Methanol. Ausbeute: 1.0 g **11b** (88%), F. 207–211°C; $[\alpha]_D + 68^\circ$. IR: 1655 cm⁻¹, 3423 cm⁻¹, 3440 cm⁻¹ (NHAc), 3620 cm⁻¹ (OH). C₂₁H₂₉NO₃ (343.4) Ber. C, 73.43; H, 8.51; N, 4.08; Gef. C, 73.41; H, 8.66; N, 4.24.

16 β - Acetamino - 17 β - acetoxy - δ -stra - 1,3,5(10) - trien - 3 - methyläther (11c). 0.3 g Aminoalkohol **11a** werden mit 3 ml Pyridin und 1.5 ml Acetanhydrid in der bei der Darstellung von **3c** beschriebenen Weise acetyliert. Die Umkristallisation erfolgt aus Chloroform/Methanol. Ausbeute: 0.33 g **11c** (87%), F. 254–258°C; $[\alpha]_D + 69^\circ$. IR: 1670 cm⁻¹; 3452 cm⁻¹ (NHAc), 1739 cm⁻¹ (OAc). C₂₃H₃₁NO₄ (385.5) Ber. C, 71.66; H, 8.11; N, 3.63; Gef. C, 71.40; H, 8.14; N, 3.52.

2',2' - Dimethyl - oxazolidino - [16 α ,17 β -d] - δ -stra - 1,3,5(10) - trien - 3 - methyläther (12). Eine Lösung von 1.0 g Aminoalkohol **11a** in 10 ml Aceton wird 10 Min. zum Sieden erhitzt. Dann wird eingeeengt, das kristallin ausgefallene Produkt abgesaugt und mit wenig kaltem Aceton gewaschen. Ausbeute: 0.75 g **12** (67%), F. 158–160°C; $[\alpha]_D + 112^\circ$ (Pyridin). C₂₂H₃₁NO₂ (341.5) Ber. C, 77.37; H, 9.15; N, 4.11; Gef. C, 77.32; H, 9.12; N, 4.07.

16 α - Azido - 3 - methoxy - δ -stra - 1,3,5(10) - trien - 17 - on (13). Zu einer Lösung von 20 g Azidoalkohol **6a** in 1000 ml Aceton werden bei 0°C unter Rühren 40 ml einer 8 n Chromtrioxidlösung in konz. Schwefelsäure zugetropft. Nach 2 h werden 2 ml Isopropanol zugesetzt und das Reaktionsprodukt durch Zutropfen von Wasser in kristalliner Form ausgefällt. Man saugt ab, wäscht mit Wasser, trocknet und kristallisiert aus Aceton/Wasser um. Ausbeute: 16 g **13** (81%), F. 118–122°C; $[\alpha]_D + 405^\circ$. IR: 1747 cm⁻¹ (CO), 2095 cm⁻¹ (N₃). C₁₉H₂₃N₃O₂ (325.4) Ber. C, 70.13; H, 7.12; N, 12.91; Gef. C, 70.23; H, 6.97; N, 12.71.

16 α - Azido - 3 - methoxy - δ -stra - 1,3,5(10) - trien - 17 α - ol (14a). Zu einer Suspension von 3.0 g Azidoketon **13** in 75 ml abs. Äther werden bei 0°C in einer Schutzgasatmosphäre unter Rühren 0.7 g Lithiumborhydrid portionsweise zugegeben. Nach 80 Min. setzt man wenig Aceton zu und nach weiteren 5 Min. wird mit Wasser versetzt. Die ätherische Phase wird abgetrennt, nochmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird an 75 g Kieselgel mit 2000 ml Benzol chromatographiert. Dabei wird **14a** eluiert, das aus Methanol umkristallisiert wird. Ausbeute: 2.0 g (67%), F. 97–99°C; $[\alpha]_D 0^\circ$. IR: 2110 cm⁻¹ (N₃), 3540 cm⁻¹, 3610 cm⁻¹ (OH). C₁₉H₂₃N₃O₂ (327.4) Ber. C, 69.70; H, 7.70; N, 12.83; Gef. C, 69.55; H, 7.74; N, 12.79. Mit 150 ml Aceton werden 0.4 g Azidoalkohol **6a** (13%) eluiert.

16 α - Azido - 17 α - acetoxy - δ -stra - 1,3,5(10) - trien - 3 - methyläther (14b). 0.7 g Azidoalkohol **14a** werden mit 7 ml Pyridin und 3.5 ml Acetanhydrid in der bei **2b** beschriebenen Weise acetyliert. Die Umkristallisation erfolgt aus Methanol. Ausbeute: 0.65 g **14b** (83%), F. 142–143°C; $[\alpha]_D + 40^\circ$. IR: 1736 cm⁻¹ (OAc), 2100 cm⁻¹ (N₃). C₂₁H₂₇N₃O₃ (369.4) Ber. C, 68.26; H, 7.37; N, 11.38; Gef. C, 68.31; H, 7.26; N, 11.62.

16 α - Amino - 3 - methoxy - δ -stra - 1,3,5(10) - trien - 17 α - ol (15a). 2.0 g Azidoalkohol **14a** werden mit 40 ml Methanol, 4 ml 80 proz. Hydrazinhydrat und 2 Spatelspitzen Raney-Nickel in der für **3a** beschriebenen Weise reduziert. Die Umkristallisation erfolgt aus Methanol/Äther. Ausbeute: 1.3 g **15a** (71%), F. ca. 145°C Umwandlung, 193–198°C Schmelzen; $[\alpha]_D + 44^\circ$ (Pyridin). IR: 3290 cm⁻¹ (breit), 3400 cm⁻¹ (NH₂, OH), 3618 cm⁻¹ (OH). C₁₉H₂₇NO₂ (301.4) Ber. C, 75.71; H, 9.03; N, 4.65; Gef. C, 75.71; H, 9.13; N, 4.73.

16 α - Acetamino - 3 - methoxy - δ -stra - 1,3,5(10) - trien - 17 α - ol (15b). 0.5 g Aminoalkohol **15a** werden mit 7 ml Acetanhydrid wie für **3c** beschrieben, acetyliert. Die Umkristallisation erfolgt aus Aceton/Methanol. Ausbeute: 0.45 g **15b** (81%), F. ca. 170°C Umwandlung, 187–191°C Schmelzen; $[\alpha]_D + 6^\circ$. IR: 1654 cm⁻¹,

3432 cm⁻¹ (NHAc), 3623 cm⁻¹ (OH). C₂₁H₂₉NO₃ (343.4) Ber. C, 73.43; H, 8.51; N, 4.08; Gef. C, 73.40; H, 8.54; N, 4.16.

16 α - Acetamino - 17 α - acetoxy - δ -stra - 1,3,5(10) - trien - 3 - methyläther (15c). 0.25 g Aminoalkohol **15a** werden mit 2.5 ml Pyridin und 1.25 ml Acetanhydrid in der für **3c** beschriebenen Weise acetyliert. Die Umkristallisation erfolgt aus Aceton/Methanol. Ausbeute: 0.2 g **15c** (62%), F. 260–267°C; $[\alpha]_D + 46^\circ$. IR: 1665 cm⁻¹, 3450 cm⁻¹ (NHAc), 1735 cm⁻¹ (OAc). C₂₃H₃₁NO₄ (385.5) Ber. C, 71.66; H, 8.11; N, 3.63; Gef. C, 71.76; H, 8.14; N, 3.69.

2',2' - Dimethyl - oxazolidino - [16 α ,17 α - d] - δ -stra - 1,3,5(10) - trien - 3 - methyläther (16). Eine Lösung von 0.2 g Aminoalkohol **15a** in 6 ml Aceton wird 30 Min. zum Sieden erhitzt. Danach wird eingeeengt und zur Kristallisation mit Wasser versetzt. Nach Absaugen, Waschen mit wässrigem Aceton und Trocknen erhält man 0.18 g **16** (80%), F. 144–148°C; $[\alpha]_D + 53^\circ$ (Pyridin). C₂₂H₃₁NO₂ (341.5) Ber. C, 77.37; H, 9.15; N, 4.11; Gef. C, 77.22; H, 9.30; N, 4.08.

Danksagung—Die Arbeiten wurden im Rahmen der Vertragsforschung mit dem VEB Jenapharm durchgeführt. Fräulein J. Rödger danken wir für geschickte experimentelle Mitarbeit.

LITERATUR

- ¹N. Applezweig, *Steroid Drugs*, New York: McGraw-Hill (1962).
- ²B. Schönecker und K. Ponsold, *Z. Chem.* **11**, 148 (1971).
- ³L. F. Fieser und M. Fieser, *Steroide*, S. 500–503. Verlag Chemie, Weinheim (1961); R. S. Mathur und R. H. Common, *Steroids* **10**, 547 (1967).
- ⁴G. P. Müller und W. F. Johns, *J. Org. Chem.* **26**, 2403 (1961); T. Nambara, M. Nokubo und Y. Ho Bae, *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 2096 (1971).
- ⁵B. Schönecker, K. Ponsold und P. Große, *Z. Chem.* **14**, 472 (1974).
- ⁶Gy. Schneider, J. Weisz-Vincze und A. Vass, Privatmitt. über die Darstellung von 16-CH₂OH-Verbindungen.
- ⁷R. Gardi, C. Pedrali und A. Ercoli, *Gazz. Chim. ital.* **93**, 1028 (1963); C. L. Hewett und D. S. Savage, *J. Chem. Soc., Sect. C*, 484 (1966); K. Takeda, T. Komeno, N. Tokutake und Y. Kanematsu, *Chem. Pharm. Bull.* **12**, 905 (1964); H. M. Kissman, A. S. Hoffman und M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **27**, 3168 (1962); G. Gerali, C. Parini, G. C. Sportoletti und A. Jus, *Farmaco* **24**, 2 (1969); R. E. Schaub, H. M. Kissman und M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **29**, 2775 (1964); F. A. Kincl und H. M. Garcia, *Chem. Ber.* **92**, 595 (1959); Belg. Pat. 660 312 v. 29.2.1964; Ref.: C.A. **64**, 785 d (1966); G. Goto, K. Yoshioka und K. Hiraga, *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 1393 (1973); P. Kurath und R. Oslapas, *J. Med. Chem.* **12**, 5 (1969).
- ⁸K. Ponsold, *Chem. Ber.* **95**, 1727 (1962); **96**, 1855 (1963); K. Ponsold, B. Schönecker und I. Pfaff, *Ibid.* **100**, 2957 (1967).
- ⁹B. Schönecker, K. Ponsold und P. Neuland, *Z. Chem.* **10**, 221 (1970).
- ¹⁰I. R. Trehan, C. Monder und A. K. Bose, *Tetrahedron Letters* **67** (1968).
- ¹¹J. Fishman, *J. Am. chem. Soc.* **87**, 3455 (1965); G. J. Matthews und A. Hassner, *Tetrahedron Letters* 1833 (1969).
- ¹²J. Fajkos, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **20**, 1478 (1955).
- ¹³B. Schönecker und K. Ponsold, *J. Prakt. Chem.* **313**, 817 (1971).
- ¹⁴D. N. Kirk und M. P. Hartshorn, *Steroid Reaction Mechanisms*, S. 138. Elsevier, Amsterdam (1968).
- ¹⁵J. Fishman und W. R. Biggerstaff, *J. Org. Chem.* **23**, 1190 (1958).
- ¹⁶F. Hodosan und V. Ciurdaru, *Tetrahedron Letters* 1997 (1971); V. Ciurdaru, *Doktorthesen*, Cluj (1972).
- ¹⁷A. Hajos, *Komplexe Hydride*, S. 240. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1966).
- ¹⁸*Ibid.* S. 206.
- ¹⁹K. Ponsold, B. Schönecker, H. Rosenberger, R. Prousa und B. Müller, *J. Prakt. Chem.* **311**, 912 (1969).