

## GÜNTHER DREFAHL und KURT PONSOLD

Aminoalkohole, II<sup>1)</sup>**Hydroxy-amino-Verbindungen der Cholestanreihe**

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena  
(Eingegangen am 19. Oktober 1957)

Das 3 $\beta$ .5-Dihydroxy-6 $\beta$ -amino-cholestan wird durch Reduktion des 3 $\beta$ .5-Dihydroxy-cholestanon-(6)-oxims erhalten. Durch direkte Oxydation und über die entsprechenden Epoxyde werden die isomeren 7-Acetamino-cholesterine in 3.5.6-Trihydroxy-7-acetamino-cholesterine übergeführt und die Konfigurationen dieser Verbindungen festgelegt.

Im Zusammenhang mit Arbeiten über sterische Verhältnisse von Aminoalkoholen mit benachbarten Amino- und Hydroxygruppen bei polycyclischen Systemen sollten insbesondere Möglichkeiten zur Synthese derartiger Verbindungen im Bereich der sterisch stärker gehinderten Ringe B bzw. C von Steroiden untersucht werden. Von L. RUZICKA und H. F. MELDAHL<sup>2)</sup> wurde das im Ring D substituierte 3.17a-Dihydroxy-17a-methyl-17-amino-D-homo-androstan dargestellt und von R. A. MICHELI und CH. K. BRADSHER<sup>3)</sup> sowie F. RAMIREZ und S. STAFIEJ<sup>4)</sup> in der Seitenkette substituierte Pregnen- und Allopregnan-Derivate synthetisiert. Um allgemein anwendbare Synthesemöglichkeiten zu entwickeln, sollten zunächst gut charakterisierte Bromketone der Cholestan- und Koprostanreihe nach den üblichen Verfahren umgesetzt werden. Weder mit Urotropin noch mit Phthalimidkalium konnten hierbei Aminoketone isoliert werden. Alle Versuche zur Spaltung von 5.6-Epoxyden mit Ammoniak unter den verschiedensten Bedingungen, auch mit Stickstoffwasserstoffsäure, blieben ebenfalls erfolglos.

Aus diesen Gründen wurde das aus Cholestan-triol-(3 $\beta$ .5.6 $\beta$ ) mit *N*-Brom-succinimid gut darstellbare 3 $\beta$ .5-Dihydroxy-cholestan-on-(6)<sup>5)</sup> in das Oxim übergeführt und bei 50° und 50 at in Eisessig/Methanol mit Platinkatalysator reduziert. Die Hydrierung ist gegenüber der von RUZICKA beschriebenen Reduktion des  $\Delta^5$ -3.17a-Dihydroxy-17a-methyl-D-homo-androstan-on-(17)-oxims im Ring D wesentlich erschwert. Für die entstehende Aminogruppe ist auf Grund des Reaktionsmilieus und der sterischen Behinderung mit axialer Stellung zu rechnen.

Zur Festlegung der Konfiguration wurde der Aminoalkohol mit salpetriger Säure desaminiert, wobei mit guter Ausbeute das  $\alpha$ -Cholesterinoxid vom Schmp. 145° erhalten wurde. Dessen Identität mit der von TH. WESTPHALEN<sup>6)</sup> beschriebenen Verbindung wurde durch Misch-Schmelzpunkt und durch Verseifung zum 3 $\beta$ .5.6 $\beta$ -Tri-

1) I. Mittel.: G. DREFAHL und K. PONSOLD, Chem. Ber. **91**, 266 [1958], vorstehend.

2) Helv. chim. Acta **24**, 1325 [1941]. 3) J. Amer. chem. Soc. **77**, 4789 [1955].

4) J. Amer. chem. Soc. **77**, 137 [1955].

5) L. F. FIESER und S. RAJAGOPALAN, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3938 [1949].

6) Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 1064 [1915].

hydroxy-cholestan gesichert. Das Auftreten des Epoxyds als Reaktionsprodukt beweist die axiale Stellung beider Substituenten.

Der Aminoalkohol reagiert in Essigester sofort mit Acetanhydrid zum 3 $\beta$ .5-Dihydroxy-6 $\beta$ -acetamino-cholestan; mit Acetanhydrid in Pyridin erhält man das 3 $\beta$ -Acetoxy-5-hydroxy-6 $\beta$ -acetamino-cholestan. Für die mit Benzaldehyd entstehende Verbindung ist auf Grund der axialen Stellung der Amino- und Hydroxygruppe mit der Struktur einer echten Schiffischen Base zu rechnen. Durch Umsetzung nach LEUCKART-WALLACH erhält man das 3 $\beta$ .5-Dihydroxy-6 $\beta$ -dimethylamino-cholestan. Versuche einer Umlagerung mit Thionylchlorid zur Koprostanreihe über das Oxazolin führen unter Reaktion der tertiären Hydroxylgruppe zu nicht definierten Dehydratisierungsprodukten.

Für die Darstellung weiterer Aminoalkohole in der Gruppe der Steroide wurden die Möglichkeiten der Überführung von Allylaminen in Aminoalkohole durch direkte Addition von Hydroxygruppen bzw. über die Epoxyde geprüft.

Ein Allylamin der Sterinreihe, das 7-Acetamino-cholesterin, wurde von H. J. ECKARDT<sup>7)</sup> durch Reduktion des  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-cholesten-on-(7)-oxims dargestellt und in die Diastereomeren getrennt. Die Zuordnung zur  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Reihe wurde hierbei willkürlich vorgenommen.

Das 7 $\beta$ -Acetamino-cholesterin konnte mit Phthalmonopersäure zu 3 $\beta$ -Hydroxy-5.6-epoxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan umgesetzt werden, dessen Spaltung mit verdünnter Schwefelsäure das 3 $\beta$ .5.6 $\beta$ -Trihydroxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan ergab. Die Konfiguration dieser Verbindung wurde aus der Tatsache abgeleitet, daß beim Öffnen des Oxydringes Verbindungen mit axialer Stellung der Substituenten zu erwarten sind. Das ist aber im Ring B nur möglich, wenn die Substituenten an C-5  $\alpha$ - und C-6  $\beta$ -Konfiguration haben. Die gleiche Verbindung wurde auch durch Einwirkung von 30-proz. Wasserstoffperoxyd in 85-proz. Ameisensäure auf 7 $\beta$ -Acetamino-cholesterin und anschließende Verseifung mit Natronlauge erhalten. Durch Erhitzen des Trihydroxyacetamino-cholestans mit Acetanhydrid in Dioxan wird nur eine der drei Hydroxylgruppen verestert. Da die Hydroxygruppe an C-3 am wenigsten behindert ist, war anzunehmen, daß hierbei das 3 $\beta$ -Acetoxy-5.6 $\beta$ -dihydroxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan entstanden war. Die Stellung der Acetoxygruppe ließ sich damit beweisen, daß durch Umsetzung des Epoxyds mit Acetanhydrid zum 3 $\beta$ -Acetoxy-5.6-epoxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan und anschließende Spaltung des Epoxydringes mit Dioxan-Wasser bei 150–160° die gleiche Verbindung erhalten wird.

Durch Oxydation des 7 $\alpha$ -Acetamino-cholesterins mit Phthalmonopersäure zu 3 $\beta$ -Hydroxy-5.6-epoxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan und Öffnen des Oxydringes mit verd. Schwefelsäure wurde das 3 $\beta$ .5.6 $\beta$ -Trihydroxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan dargestellt. Die gleiche Verbindung entstand auch bei der Umsetzung von 7 $\alpha$ -Acetamino-cholesterin mit Ameisensäure-Wasserstoffperoxyd und Verseifen der dabei entstehenden Formylverbindung. Sowohl durch Veresterung des Acetamino-alkohols in Dioxan mit Acetanhydrid als auch durch Erhitzen von 3 $\beta$ -Acetoxy-5.6-epoxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan mit Dioxan-Wasser im Bombenrohr auf 150–160° wurde das 3 $\beta$ -Acetoxy-5.6 $\beta$ -dihy-

<sup>7)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 464 [1938].

droxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan erhalten. Mit Acetanhydrid in Pyridin entstand dagegen ein Triacetat, für das die Struktur eines 3 $\beta$ .6 $\beta$ -Diacetoxy-5-hydroxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestans angenommen werden muß, da unter diesen Bedingungen die tertiäre Hydroxylgruppe am C-5 nicht verestert wird.

Zur Festlegung der Konfiguration der Epoxydringe wird 3 $\beta$ -Acetoxy-5.6-epoxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan mit Eisessig im Bombenrohr zum 3.6 $\beta$ -Diacetoxy-5-hydroxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan acetylierend gespalten. Da beim Öffnen von Oxydringen Inversion der Konfiguration erfolgt, ist der Ring  $\alpha$ -ständig und somit die Verbindung als 3 $\beta$ -Hydroxy-5.6 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan zu bezeichnen.

Das 3 $\beta$ -Hydroxy-5.6-epoxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan wurde in guter Ausbeute erhalten durch Umsetzung des 7 $\beta$ -Acetamino-cholesterins mit *N*-Brom-succinimid und Kochen des Reaktionsproduktes mit methanolischer Natronlauge. Epoxyde werden unter diesen Bedingungen nur aus Halogenhydrinen mit axialer Stellung der Substituenten leicht gebildet. Bei anderer Anordnung ist die Umsetzung selbst nach mehrstündigem Kochen noch unvollständig. Da sowohl unter Normalbedingungen wie auch unter Berücksichtigung einer Einwirkung der benachbarten Acetaminogruppe das Halogen an C-5 addiert wird und axiale Stellung nur bei 5 $\alpha$ .6 $\beta$ -Konfiguration verwirklicht ist, wird das Epoxyd als 3 $\beta$ -Hydroxy-5.6 $\beta$ -epoxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan zugeordnet.

WINSTEIN<sup>8)</sup> hat gezeigt, daß bei der Darstellung von Halogenhydrinen der Acylallylamine die Acylaminogruppe in der Weise an der Addition teilnimmt, daß zunächst ein Bromoxazolinsalz entsteht, das mit verdünntem Alkali zu einem Acylaminohalogenhydrin mit *cis*-ständiger Acylamino- und Hydroxylgruppe und *trans*-ständigem Hydroxyl und Halogen aufgespalten wird. Nimmt bei der Reaktion der 7-Acetamino-cholesterine mit *N*-Brom-succinimid die Acylaminogruppe an der Addition teil, so dürfte nur das äquatoriale Diastereomere ein leicht in das Epoxyd überführbares diaxiales Bromhydrin bilden, während aus dem axialen Diastereomeren ein diäquatoriales Bromhydrin entstehen müßte. Es wurde nun gefunden, daß das Reaktionsprodukt des 7 $\alpha$ -Acetamino-cholesterins mit *N*-Brom-succinimid nach einstündigem Kochen mit 10-proz. methanolischer Kalilauge noch 14.56% Brom enthielt und somit kein diaxiales Bromhydrin sein kann. Diese Befunde deuten sehr darauf hin, daß die von ECKARDT willkürlich festgelegte Konfiguration der 7-Acetamino-cholesterine zutreffend ist.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3 $\beta$ .5-Dihydroxy-cholestan-on-(6)-oxim: 18 g 3 $\beta$ .5-Dihydroxy-cholestan-on-(6) werden in 600 ccm Methanol mit einer filtrierten Lösung von 17 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 40 g Natriumacetat in 50 ccm Wasser und 150 ccm Methanol 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung kristallisieren 14 g farblose Nadeln, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 248–250° (Zers.) schmelzen.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-49.5^\circ$ ,  $\alpha = -0.99^\circ$  ( $c = 1.998$ ;  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$ , 1:1)

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_3$  (433.7) Ber. C 74.77 H 10.93 N 3.23 Gef. C 74.51 H 11.05 N 3.24

<sup>8)</sup> S. WINSTEIN, L. GOODMAN und R. BOSCHAN, J. Amer. chem. Soc. 72, 2311 [1950].

*3 $\beta$ .5-Dihydroxy-6 $\beta$ -amino-cholestan*: 6 g des Oxims werden in 60 ccm Eisessig und 40 ccm absol. Methanol mit 0.3 g PtO<sub>2</sub> 4 Stdn. bei 50° und 50at hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte farblose Lösung wird i. Vak. eingeengt, mit Wasser verdünnt und mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht. Die ausgefallene amorphe Base wird 2–3 mal aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 4 g farblose Nadeln vom Schmp. 203–204°.

$[\alpha]_D^{25}$ : +5.8°,  $\alpha$  = +0.08° ( $c$  = 1.374; CHCl<sub>3</sub>/Methanol 1:1)

C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>2</sub> (419.7) Ber. C 77.26 H 11.77 N 3.34 Gef. C 77.37 H 11.82 N 3.47

*Hydrochlorid*: Durch Lösen der Base in heißem Methanol und Zusatz von heißer verd. Salzsäure bis zur Trübung erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 278° (Zers.).

C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>2</sub>·HCl (456.2) Ber. N 3.07 Gef. N 3.11

*3 $\beta$ .5-Dihydroxy-6 $\beta$ -acetamino-cholestan*: Beim Versetzen von 1 g *3 $\beta$ .5-Dihydroxy-6 $\beta$ -amino-cholestan* in 20 ccm heißem Essigester mit 0.6 g *Acetanhydrid* kristallisieren sofort farblose Blättchen aus, die nach dem Abkühlen abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert werden. Ausb. 0.7 g, Schmp. 263–264°.

$[\alpha]_D^{25}$ : –20.2°,  $\alpha$  = –0.43° ( $c$  = 2.128; CHCl<sub>3</sub>/Methanol 1:1)

C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>3</sub> (461.7) Ber. C 75.44 H 11.14 N 3.03 Gef. C 75.66 H 11.08 N 3.19

*3 $\beta$ -Acetoxy-5-hydroxy-6 $\beta$ -acetamino-cholestan*: 0.5 g *3 $\beta$ .5-Dihydroxy-6 $\beta$ -amino-cholestan* läßt man mit 15 ccm Pyridin und 5 ccm *Acetanhydrid* 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Äther gelöst, mit verd. Salzsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt und das Lösungsmittel abdestilliert. Aus Aceton erhält man Säulen, die bei 153–160° erweichen, wieder kristallisieren und bei 195–196° schmelzen. Aus Benzin (80–90°) farblose Kristalle vom Schmp. 195–196°. Ausb. 0.35 g.

$[\alpha]_D^{25}$ : –11.6°,  $\alpha$  = –0.51° ( $c$  = 4.402; CHCl<sub>3</sub>/Methanol 1:1)

C<sub>31</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>4</sub> (503.7) Ber. C 73.91 H 10.61 N 2.78 Gef. C 74.02 H 10.67 N 3.00

*Schiffsche Base des 3 $\beta$ .5-Dihydroxy-6 $\beta$ -amino-cholestans*: 0.42 g *3 $\beta$ .5-Dihydroxy-6 $\beta$ -amino-cholestan* und 0.11 g *Benzaldehyd* werden in 15 ccm Methanol mit einem Tropfen verd. Natronlauge 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Durch Versetzen mit Wasser kristallisieren farblose Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus verd. Methanol und Trocknen i. Vak. bei 115° bei 136–137° schmelzen. Ausb. 0.35 g.

$[\alpha]_D^{25}$ : –96.4°,  $\alpha$  = –0.93° ( $c$  = 0.964; CHCl<sub>3</sub>/Methanol 1:1)

C<sub>34</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>2</sub> (507.8) Ber. C 80.41 H 10.52 N 2.76 Gef. C 80.29 H 10.45 N 2.86

*3 $\beta$ .5-Dihydroxy-6 $\beta$ -dimethylamino-cholestan-hydrochlorid*: 2.1 g *3 $\beta$ .5-Dihydroxy-6 $\beta$ -amino-cholestan* werden mit 15 ccm Ameisensäure und 10 ccm 36-proz. *Formalin* 12 Stdn. auf 90–100° erhitzt, mit Wasser verdünnt und mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht. Die ausgefallene Base wird in 75 ccm Methanol gelöst und mit 7 ccm 25-proz. Natronlauge 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel destilliert man weitgehend ab, verdünnt mit Wasser und äthert aus. Der nach dem Abdunsten verbleibende schwach gelbe Rückstand wird in heißem Methanol gelöst und mit heißer verd. Salzsäure bis zur Trübung versetzt. Es kristallisieren farblose Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 232° (Zers.) schmelzen. Ausb. 1.5 g.

C<sub>29</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>2</sub>·HCl (484.2) Ber. N 2.89 Gef. N 3.00

*Die freie Base* wird erhalten durch Lösen des Hydrochlorids in heißem Methanol und Zusatz von verd. Natronlauge. Aus Methanol erhält man 0.7 g farblose Säulen vom Schmp. 158°.

$[\alpha]_D^{25}$ : –45.5°,  $\alpha$  = –1.05° ( $c$  = 2.306; CHCl<sub>3</sub>/Methanol 1:1)

C<sub>29</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>2</sub> (447.7) Ber. C 77.79 H 11.94 N 3.13 Gef. C 77.96 H 12.10 N 3.33

*3 $\beta$ -Acetoxy-5-hydroxy-6 $\beta$ -dimethylamino-cholestan*: 0.5 g der freien Base werden in 5 ccm Pyridin mit 2.5 ccm *Acetanhydrid* über Nacht stengelassen und dann in Eiswasser eingetragen. Der Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert: 0.43 g farblose Blättchen vom Schmp. 156°.

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-51.40^\circ$ ,  $\alpha = -0.84^\circ$  ( $c = 1.634$ ;  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol } 1:1$ )

$\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{NO}_3$  (489.8) Ber. C 76.01 H 11.32 N 2.86 Gef. C 75.90 H 11.16 N 2.97

Zur *Desaminierung* wird 1 g *3 $\beta$ ,5-Dihydroxy-6-amino-cholestan* in 50 ccm 10-proz. Essigsäure gelöst und mit 1.5 g  $\text{NaNO}_2$  in 10 ccm Wasser versetzt. Unter stürmischer Gasentwicklung bildet sich sofort ein schleimiger Niederschlag. Am nächsten Tag wird der körnig gewordene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 0.7 g farblose Nadeln vom Schmp. 144–145°, die mit  *$\alpha$ -Cholesterin-oxyd* keine Schmelzpunktsdepression geben. 0.5 g davon werden in 15 ccm Aceton mit einer Lösung von 0.3 g Perjodsäure-dihydrat in 5 ccm Wasser 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die auskristallisierten Blättchen schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 234 bis 235° und geben mit *3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -Trihydroxy-cholestan* keine Schmelzpunktsdepression.

#### $\beta$ -Reihe

*3 $\beta$ -Hydroxy-5,6 $\beta$ -epoxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan*: 0.44 g fein gepulvertes *7 $\beta$ -Acetamincholesterin* werden, in 20 ccm Dioxan suspendiert, mit einer äther. Lösung von 0.36 g *Phthalmonopersäure* versetzt und im Wasserbad auf 50–60° erwärmt. Die nach 30–45 Min. klare Lösung wird weitere 7 Stdn. auf der gleichen Temperatur gehalten. Dann setzt man 300 ccm Wasser zu und nimmt den ausgeschiedenen Niederschlag in Äther auf. Die äther. Lösung wird mit  $\text{NaHCO}_3$  und Wasser durchgeschüttelt, getrocknet und stark eingeengt. Es scheiden sich 0.35 g farblose Kristalle aus. Aus Essigester bzw. Methanol erhält man große farblose Kristalle vom Schmp. 248–250°.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $+80.46^\circ$ ,  $\alpha = +1.59^\circ$  ( $c = 1.976$ ;  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol } 1:1$ )

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_3$  (459.7) Ber. C 75.77 H 10.75 N 3.05 Gef. C 75.60 H 10.77 N 3.19

*3 $\beta$ -Acetoxy-5,6 $\beta$ -epoxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan*: 0.5 g Epoxyd werden mit 7 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. im Wasserbad erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Aus Methanol kommen farblose Nadeln, die nach dem Trocknen i. Vak. bei 120° den Schmp. 186° zeigen.

$[\alpha]_D^{25}$ :  $+65.48^\circ$ ,  $\alpha = +2.31^\circ$  ( $c = 3.528$ ;  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol } 1:1$ )

$\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_4$  (501.8) Ber. C 74.20 H 10.25 N 2.79 Gef. C 74.25 H 10.00 N 2.80

#### *3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -Trihydroxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan*

a) 0.3 g Epoxyd werden in 40 ccm Aceton mit 25 ccm 2-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und über Nacht stengelassen. Die auskristallisierten Nadeln werden scharf abgesaugt, mit Wasser gewaschen und zweimal aus verd. Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 271–272°. Ausb. 150 mg.

b) Eine Suspension von 1 g *7 $\beta$ -Acetamincholesterin* in 50 ccm 88-proz. *Ameisensäure* wird unter Rühren 15 Min. auf 70° erhitzt. Nach ungefähr 5 Min. entsteht eine klare Lösung, aus der das Formylderivat in feinen Nadeln auskristallisiert. Es wird auf 30° abgekühlt, 1.5 ccm 30-proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$  zugegeben und bei dieser Temperatur weiter gerührt. Die Kristalle lösen sich in 4–6 Stdn. auf. Nach 15 Stdn. werden 300 ccm Wasser zugegeben, mehrmals ausgeäthert, die äther. Lösung mit Wasser und  $\text{NaHCO}_3$  geschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ccm Methanol gelöst, mit 5 ccm 25-proz. Natronlauge versetzt und 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die schwach gelbe Lösung wird filtriert, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit heißem Wasser bis zur starken Trübung versetzt. Es kristallisieren 0.8 g gelbliche Nadeln aus, die nach zweimaligem Um-

krystallisieren farblos werden, Schmp. 271–272°, und mit der auf anderem Wege erhaltenen Verbindung keine Schmelzpunktsdepression geben.

$[\alpha]_D^{25}$ : +53.64°,  $\alpha$  = +0.56° ( $c$  = 1.044;  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$  1:1)

$\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{NO}_4$  (477.7) Ber. C 72.91 H 10.76 N 2.93 Gef. C 72.64 H 10.87 N 3.06

*3 $\beta$ -Acetoxy-5.6 $\beta$ -dihydroxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan*

a) 0.4 g *3 $\beta$ .5.6 $\beta$ -Trihydroxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan* werden in 30 ccm absol. Dioxan mit 5 ccm *Acetanhydrid* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus verd. Methanol umkristallisiert. Man erhält 0.33 g farblose Nadeln, die nach weiterem Umkristallisieren aus Methanol bei 205–206° schmelzen.

$[\alpha]_D^{25}$ : +33.17°,  $\alpha$  = +0.54° ( $c$  = 1.628;  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$  1:2)

$\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{NO}_5$  (519.7) Ber. C 71.64 H 10.28 N 2.69 Acetyl 16.57

Gef. C 71.94 H 10.13 N 2.87 Acetyl 16.37

b) 0.75 g *3 $\beta$ -Acetoxy-5.6 $\beta$ -epoxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan* werden in 10 ccm Dioxan gelöst und mit 5 ccm Wasser und einem Tonscherben 5 Tage im Bombenrohr auf 150–160° erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Die farblosen Nadeln (0.4 g) vom Schmp. 205–206° geben mit der beschriebenen Verbindung keine Schmelzpunktsdepression.

*$\alpha$ -Reihe*

*3 $\beta$ -Hydroxy-5.6 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan*: 0.9 g *7 $\alpha$ -Acetamino-cholesterin* werden in 70 ccm Dioxan mit 0.73 g *Phthalmonopersäure* in Äther bei 50–60° umgesetzt. Nach 8 Stdn. wird die Dioxanlösung langsam mit 600 ccm Wasser versetzt, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gut ausgewaschen. Aus Methanol erhält man 0.82 g farblose Nadeln vom Schmp. 232°.

$[\alpha]_D^{25}$ : –9.315°,  $\alpha$  = –1.06° ( $c$  = 11.38;  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$  1:1)

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_3$  (459.7) Ber. C 75.77 H 10.75 N 3.05 Gef. C 76.18 H 10.52 N 3.02

*3 $\beta$ -Acetoxy-5.6 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan*: 1 g Epoxyd wird in 20 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung kristallisieren aus Methanol große farblose Nadeln vom Schmp. 212°. Ausb. 0.9 g.

$[\alpha]_D^{25}$ : –106.68°,  $\alpha$  = –2.62° ( $c$  = 2.456;  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$  1:1)

$\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_4$  (501.8) Ber. C 74.21 H 10.25 N 2.79 Gef. C 74.31 H 10.36 N 2.76

*3 $\beta$ .5.6 $\beta$ -Trihydroxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan*

a) 0.25 g Epoxyd werden in 60 ccm Aceton mit 26 ccm 2-proz. Schwefelsäure 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und über Nacht stehengelassen. Die auskristallisierten Nadeln saugt man ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert zweimal aus verd. Methanol um. Schmp. 326–328° (Zers.).

b) 1 g *7 $\alpha$ -Acetamino-cholesterin* wird in 150 ccm 88-proz. *Ameisensäure* 20 Min. auf 70° erwärmt, nach dem Abkühlen auf 30° mit 2 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt und 24 Stdn. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Verbindung der  $\beta$ -Reihe. Durch Umkristallisieren aus Methanol werden farblose Kristalle vom Schmp. 326–328° erhalten, die mit obiger Verbindung keine Schmelzpunktsdepression geben. Ausb. 0.8 g.

$[\alpha]_D^{25}$ : +21.02°,  $\alpha$  = +0.24° ( $c$  = 1.142; Pyridin)

$\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{NO}_4$  (477.7) Ber. C 72.91 H 10.76 N 2.94 Gef. C 72.74 H 10.89 N 3.02

*3 $\beta$ -Acetoxy-5.6 $\beta$ -dihydroxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan*

a) 0.5 g *3 $\beta$ .5.6 $\beta$ -Trihydroxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan* werden in 50 ccm Dioxan mit 5 ccm *Acetanhydrid* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, dann 30 ccm Dioxan abdestilliert und der Rück-

stand langsam in Eiswasser eingerührt. Der Niederschlag wird in Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit  $\text{NaHCO}_3$  und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol und anschließend aus Essigester führt zu 0.2 g farbloser Kristalle vom Schmp. 249–250°.

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-7.14^\circ$ ,  $\alpha = -0.10^\circ$  ( $c = 1.4$ ;  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol } 1:1$ )

$\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{NO}_5$  (519.7) Ber. C 71.64 H 10.28 N 2.69 Acetyl 16.57

Gef. C 71.61 H 10.34 N 2.68 Acetyl 15.76

b) 0.5 g  $3\beta$ -Acetoxy-5.6 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan werden in 16 ccm Dioxan gelöst, mit 15 ccm Wasser versetzt und mit einem Tonscherben 5 Tage auf 150–160° erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand mehrmals aus verd. Methanol umkristallisiert. Man erhält 0.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 248–250°, die mit obiger Verbindung keine Schmelzpunktsdepression geben.

#### *3 $\beta$ ,6 $\beta$ -Diacetoxy-5-hydroxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan*

a) 0.5 g  $3\beta$ ,5.6 $\beta$ -Trihydroxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan werden in 20 ccm Pyridin mit 20 ccm Acetanhydrid 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, dann das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und die auskristallisierten Nadeln mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen. 2–3 maliges Umkristallisieren aus Methanol liefert 0.35 g farblose Nadeln vom Schmp. 280 bis 282°.

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-33.94^\circ$ ,  $\alpha = -0.78^\circ$  ( $c = 2.298$ ;  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol } 1:1$ )

$\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{NO}_6$  (561.8) Ber. C 70.55 H 9.86 N 2.49 Acetyl 22.98

Gef. C 70.43 H 9.68 N 2.69 Acetyl 22.59

b) 0.5 g  $3\beta$ -Acetoxy-5.6 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ -acetamino-cholestan werden in 10 ccm Eisessig 15 Stdn. im Bombenrohr auf 140° erhitzt, die gelbe Lösung mit Äther verdünnt, mit  $\text{NaHCO}_3$  und Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Umlösen des Rückstandes aus Aceton und anschließend aus Methanol ergibt 0.3 g große, farblose Nadeln vom Schmp. 278–280°, die mit vorstehender Verbindung keine Schmelzpunktsdepression geben.

#### *Umsetzung der diastereomeren 7-Acetamino-cholesterine mit N-Brom-succinimid*

a) 0.67 g 7 $\beta$ -Acetamino-cholesterin werden in 15 ccm heißem Eisessig gelöst und mit 3.5 ccm Wasser durch schnelles Abkühlen wieder feinkristallin abgeschieden. Durch Zugabe von 0.3 g N-Brom-succinimid entsteht sofort eine klare Lösung, die nach 2 Stdn. mit Wasser verdünnt und mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht wird. Der entstandene Niederschlag wird scharf abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in 10-proz. methanol. Kalilauge gelöst und 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man erhält 0.4 g farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 248–250° schmelzen und mit  $3\beta$ -Hydroxy-5.6 $\beta$ -epoxy-7 $\beta$ -acetamino-cholestan keine Schmelzpunktsdepression geben.

b) 1.35 g 7 $\alpha$ -Acetamino-cholesterin werden in 100 ccm heißem Eisessig gelöst und mit 20 ccm Wasser durch Abkühlen feinkristallin ausgeschieden. Die nach Zusatz von 0.6 g N-Brom-succinimid erhaltene klare Lösung wird nach 2 Stdn. mit Wasser verdünnt und mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht. Der Niederschlag wird in 10-proz. methanol. Kalilauge 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt: 0.85 g farblose Nadeln, die sich nach Umkristallisieren aus Benzin (80–90°) stürmisch bei 171–173° zersetzen und noch 14.56% Brom enthalten.