

KURT PONSOLD

Vicinale Azidoalkohole der Cholestanreihe

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 13. Januar 1962)

Die Aufspaltung verschiedener Epoxyde des Cholestans zu Azidohydrinen wird beschrieben und die Umsetzung vicinaler Cholestan-diol-mono-toluolsulfonsäureester mit Natriumazid untersucht.

J. FRIED und E. F. SABO¹⁾ machten 1953 die bedeutende Entdeckung, daß durch Einführung von Chlor oder Fluor in die 9-Stellung der Hormone Cortison und Hydrocortison die physiologische Wirkung dieser Verbindungen in therapeutisch erwünschter Weise verändert wird. Bald danach fanden E. B. HERSHBERG und Mitarbb.²⁾, daß die entsprechenden Δ^1 -Dehydrohormone in ihrer antirheumatischen und antiallergischen Wirkung die natürlichen Hormone bedeutend übertreffen und weniger Nebenwirkungen entfalten. In den folgenden Jahren wurden durch Substitution von Wasserstoffatomen durch Fluor-, Chlor-, Hydroxy- und Methylgruppen, insbesondere in den Stellungen 2, 4, 6, 9, 12 und 16, physiologisch sehr interessante und therapeutisch wertvolle Verbindungen erhalten³⁾.

Angesichts dieser Erfolge schien es wünschenswert, nach Methoden zu suchen, die es gestatteten, weitere Substituenten in das Steroidringsystem einzuführen. Wegen ihrer Abwandlungsfähigkeit — insbesondere wenn sie in Nachbarschaft zu einer Hydroxylgruppe steht — wurde die Azidogruppe als gut geeigneter Substituent angesehen. Derartige Azidohydrine und daraus darstellbare Substanzen, wie vicinale Aminoalkohole, heterocyclische Derivate usw., sollten unter diesen Gesichtspunkten von Interesse sein.

In der Steroidreihe sind derartige Verbindungen unseres Wissens noch nicht dargestellt worden. Lediglich 3β -Azido- Δ^5 -cholesten und $3\beta.20\alpha$ -Diazido-pregnan wurden in neuester Zeit von D. H. R. BARTON und L. R. MORGAN JR.⁴⁾ durch Umsetzung der entsprechenden Toluolsulfonsäureester mit Lithiumazid im Rahmen ihrer Arbeiten über die Synthese des Conessins dargestellt und ihr Verhalten bei Bestrahlung untersucht. Ferner wurde aus Cholestanol-toluolsulfonsäureester über das Azid 3α -Acetamino-cholestan synthetisiert, ohne jedoch die Zwischenprodukte zu isolieren⁵⁾.

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung der Azidohydrine kamen neben den Diolmono-sulfonsäureestern die Epoxyde in Betracht. Diese ließen sich jedoch nicht in der üblichen Weise durch Erhitzen mit wäßriger Natriumazidlösung in Äthanol, Aceton und Dioxan umsetzen. Erst Dimethylsulfoxyd bei Gegenwart von wenig 100-proz.

1) J. Amer. chem. Soc. **75**, 2273 [1953]; **76**, 1455 [1954].

2) Science [Washington] **121**, 176 [1955].

3) Zusammenfassende Darstellung: M. EHRENSTEIN, Pharmaz. Ztg. **1959**, 51.

4) Proc. chem. Soc. [London] **1961**, 206.

5) W. R. HERTLER und E. J. COREY, J. org. Chemistry **23**, 1221 [1958].

Schwefelsäure führte zum Ziel. 2.3 β -, 2.3 α - und 4.5 α -Epoxy-cholestan ließen sich auf diese Weise mit Natriumazid zu Azidohydrinen aufspalten. Aber auch Steroidepoxyde, die noch Hydroxy- und Estergruppen enthalten, wurden unter diesen Bedingungen ohne Verseifung der Ester zum größten Teil in sehr guten Ausbeuten geöffnet.

Die Konfiguration der Azidohydrine ergibt sich aus dem Syntheseweg nach der sehr streng geltenden Regel, daß Steroidepoxyde unter Inversion der Konfiguration an der Spaltungsstelle zu diaxial substituierten Verbindungen geöffnet werden⁶⁾. Es sind nur sehr wenige Epoxyde bekannt, die dieser Regel nicht folgen und Produkte mit diäquatorialer Stellung der Substituenten liefern^{7,8)}. Nach BARTON⁷⁾ darf man annehmen, daß in diesen Fällen Epoxyde der Wannensform vorliegen. Bei der Spaltung entstehen zunächst diaxial substituierte Verbindungen der Wannensform, die sich anschließend in die Sesselform mit diäquatorialer Stellung der Substituenten umlagern.

Von den nachfolgend untersuchten Epoxyden ist bekannt, daß die Ringöffnung normal erfolgt und zu Verbindungen mit diaxialer Stellung der Substituenten führt⁹⁾. Man darf daher annehmen, daß aus 2.3 β -Epoxy-cholestan¹⁰⁾ 3 α -Azido-cholestanol-(2 β), aus 2.3 α -Epoxy-cholestan¹¹⁾ 2 β -Azido-cholestanol-(3 α) und aus 4.5 α -Epoxy-cholestan¹²⁾ 4 β -Azido-cholestanol-(5 α) entstanden sind. Die Öffnung von 5.6 β -Epoxy-cholestanol-(3 β)-acetat¹³⁾ gibt dementsprechend 5 α -Azido-cholestan-diol-(3 β .6 β)-3-acetat und aus 5.6 α -Epoxy-cholestanol-(3 β)-acetat¹⁴⁾ wird 6 β -Azido-cholestan-diol-(3 β .5 α)-3-acetat erhalten. In Übereinstimmung damit kann die erste Verbindung zu 5 α -Azido-cholestan-diol-(3 β .6 β)-diacetat acetyliert werden, während das aus dem α -Epoxyd erhaltene Azidohydrin sich unter den gleichen Bedingungen nicht verestern läßt. 6.7 β -Epoxy-cholestanol-(3 β) wird aus Δ^6 -Cholestenol-(3 β)-acetat¹⁵⁾ durch Umsetzung mit *N*-Dibrom-benzolsulfonamid zu 7 α -Brom-cholestan-diol-(3 β .6 β)-3-acetat¹⁶⁾ und anschließende Verseifung dargestellt. Durch Aufspaltung des Acetats entsteht 7 α -Azido-cholestan-diol-(3 β .6 β)-3-acetat. Entsprechend gibt 6.7 α -Epoxy-cholestanol-(3 β)-acetat¹⁷⁾ 6 β -Azido-cholestan-diol-(3 β .7 α)-3-acetat.

Werden vicinale, diaxiale Cholestan-diol-mono-*p*-toluolsulfonsäureester bzw. Methansulfonsäureester mit Natriumazid 4—6 Stdn. auf 80—100° erhitzt — Bedingungen, unter denen einfache Cholestanol-*p*-toluolsulfonsäureester vollständig umgesetzt werden —, so erhält man je nach der Reaktionsfähigkeit der als Zwischen-

6) D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. [London] 1953, 1027.

7) D. H. R. BARTON und D. A. LEWIS, J. chem. Soc. [London] 1957, 2907.

8) N. L. WENDLER, D. TAUB, S. DOBRINER und D. K. FUKUSHIMA, J. Amer. chem. Soc. 78, 5027 [1956].

9) J. F. EASTHAM, G. B. MILES und C. A. KRAUT, J. Amer. chem. Soc. 81, 3114 [1959], ferner I. c. 7, 17).

10) L. F. FIESER und WEI-YUAN HUANG, J. Amer. chem. Soc. 75, 4837 [1953]; G. H. ALT und D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. [London] 1954, 4284.

11) A. FÜRST und PL. A. PLATTNER, Helv. chim. Acta 32, 275 [1949].

12) J. M. HEILBRON, W. SHAW und F. S. SPRING, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 57, 529 [1938]; PL. A. PLATTNER, TH. PETRZILKA und W. LANG, Helv. chim. Acta 27, 513 [1944].

13) L. F. FIESER und M. FIESER, Steroids, S. 198, Reinhold Publ. Corp., New York 1959.

14) TH. WESTPHALEN, Ber. dtsh. chem. Ges. 48, 1064 [1915].

15) E. J. COREY und R. A. SNEEN, J. Amer. chem. Soc. 78, 6269 [1956].

16) D. R. JAMES und C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. [London] 1954, 4227, ferner I. c. 17).

17) D. R. JAMES, R. W. REES und C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. [London] 1955, 1370; S. J. ANGYAL und R. J. YOUNG, J. Amer. chem. Soc. 81, 5251 [1959].

produkte entstehenden Epoxyde diaxiale Azidohydrine, ein Gemisch aus Azidohydrin und Epoxyd oder praktisch reine Epoxyde. So wird aus Cholestan-diol-(2 β .3 α)-3-tosylat¹⁸⁾ in guter Ausbeute 3 α -Azido-cholestanol-(2 β) erhalten. Ebenso glatt reagiert Cholestan-triol-(3 β .5 α .6 β)-6-mesylat-3-acetat¹⁹⁾ zu 6 β -Azido-cholestan-diol-(3 β .5 α)-3-acetat. Aus Cholestan-diol-(2 β .3 α)-2-tosylat¹⁹⁾ dagegen entsteht unter den gleichen Bedingungen neben wenig 2 β -Azido-cholestanol-(3 α) hauptsächlich 2.3 α -Epoxycholestan. Auch Cholestan-triol-(3 β .6 β .7 α)-6-tosylat-3-acetat, das aus 6.7 α -Epoxycholestanol-(3 β)-acetat durch Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäure in Äther erhalten wurde, gibt als Hauptprodukt das Epoxyd. Das nach der gleichen Methode aus 6.7 β -Epoxycholestanol-(3 β)-acetat dargestellte Cholestan-triol-(3 β .6 β .7 α)-7-tosylat-3-acetat liefert in befriedigenden Ausbeuten 7 α -Azido-cholestan-diol-(3 β .6 β)-3-acetat. Auch in den Fällen, wo unter den angeführten Bedingungen als Hauptprodukt die Epoxyde entstehen, können durch verlängerte Reaktionszeit befriedigende Ausbeuten an Azidohydrinen erreicht werden. Da die Umsetzung der vicinalen, diaxialen Cholestan-diol-mono-toluolsulfonsäureester über die Stufe des Epoxydes führt, sind beide Substanzgruppen gleich gut für die Synthese von Azidohydrinen geeignet, und die Wahl des Ausgangsmaterials richtet sich nach der Verfügbarkeit.

Alle dargestellten Azidohydrine haben im IR-Spektrum eine starke Azidbande bei 2095–2105/cm. Sie lassen sich in normaler Reaktion verestern und verseifen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeine Vorschrift zur Aufspaltung der Epoxyde: Die Epoxyde werden mit der dreifachen Gewichtsmenge reinem Natriumazid und einigen Tropfen 100-proz. Schwefelsäure in trockenem Dimethylsulfoxyd unter Rühren auf dem siedenden Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die Menge des Lösungsmittels und die Reaktionsdauer ist von der Löslichkeit des Epoxyds und seiner Reaktionsbereitschaft abhängig.

Das Reaktionsprodukt wird in Eiswasser eingerührt und in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wird mehrmals mit Wasser, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und erneut mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abdestilliert (s. Tab.).

Allgemeine Vorschrift zur Acetylierung der Azidohydrine: Das Azidohydrin läßt man mit der 20fachen Menge Pyridin/Acetanhydrid (1:1) 48 Stdn. bei Raumtemp. stehen, verdünnt dann mit Eiswasser und nimmt das Reaktionsprodukt in Äther auf. Die äther. Lösung wird mit eiskalter verd. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und erneut mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert (s. Tab.).

7 α -Brom-cholestan-diol-(3 β .6 β)-3-acetat: 4.4 g 3 β -Acetoxy- Δ^6 -cholesten werden in 150 ccm Aceton gelöst, 3 ccm Eisessig sowie 25 ccm Wasser zugegeben und schnell abgekühlt. Es bildet sich ein feinkrist. Niederschlag. Schüttelt man diese Suspension ungefähr 1 Min. mit 2 g *N.N*-Dibrom-benzolsulfonamid, so entsteht eine klare Lösung, aus der nach kurzer Zeit farbl. Nadeln auskristallisieren. Nach einigen Stdn. wird der Niederschlag abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man 2.6 g farbl. Nadeln vom Schmp. 179–180°. Aus 6.7 β -Epoxycholestanol-(3 β)-acetat durch Auf-

¹⁸⁾ C. W. SHOPPEE, D. N. JONES und G. H. R. SUMMERS, J. chem. Soc. [London] 1957, 3100.

¹⁹⁾ A. FÜRST und F. KOLTER, Helv. chim. Acta 30, 1454 [1947].

Aufspaltung von Epoxycholestanen zu Azidocholestanolen mit Natriumazid

Epoxycholestan	Azidocholestanol	Ausb. %	Schmp. (Lösungsmittel*)	$[\alpha]_D^{20}$ in Chlf.	Analyse	C	H	N
2.3 α -	2 β -Azido-ol-(3 α)	58	142°** (Me)	+40° (c = 1)	Ber. 75.46 Gef. 75.53	11.02	9.78	9.78
	2 β -Azido-ol-(3 α)-acetat	76	133° (Ac)	+58° (c = 2)	Ber. 73.84 Gef. 73.71	10.47	8.91	8.85
2.3 β -	3 α -Azido-ol-(2 β)	75	141–142° (E)	+69° (c = 1)	Ber. 75.46 Gef. 75.67	11.02	9.78	9.96
	3 α -Azido-ol-(2 β)-acetat	82	81° (A/Me)	+64° (c = 2)	Ber. 73.84 Gef. 74.14	10.47	8.91	9.08
4.5 α -	4 β -Azido-ol-(5 α)	76	122° (Me)	+70° (c = 2)	Ber. 75.46 Gef. 75.49	11.02	9.78	9.85
5.6 β -ol-(3 β)-	5 α -Azido-diol-(3 β .6 β)	40	171–172° (Me)	–2° (c = 2)	Ber. 72.75 Gef. 72.51	10.64	9.43	9.31
5.6 β -ol-(3 β)-acetat	5 α -Azido-diol-(3 β .6 β)-3-acetat	51	188° (Me)	–25° (c = 2)	Ber. 71.41 Gef. 71.44	10.13	8.62	8.92
	5 α -Azido-diol-(3 β .6 β)-diacetat	80	146° (Me)	–70° (c = 1)	Ber. 70.28 Gef. 70.41	9.71	7.93	8.35
5.6 α -ol-(3 β)-acetat	6 β -Azido-diol-(3 β .5 α)-3-acetat	80	154° (Me)	–66° (c = 2)	Ber. 71.41 Gef. 71.49	10.13	8.62	8.63
6.7 α -ol-(3 β)-acetat	6 β -Azido-diol-(3 β .7 α)-3-acetat	85	136° (Me)	–26° (c = 2)	Ber. 71.41 Gef. 71.80	10.13	8.62	8.50
	6 β -Azido-diol-(3 β .7 α)-diacetat	90	166–167° (Me)	+2° (c = 2)	Ber. 70.28 Gef. 70.48	9.71	7.93	8.08
6.7 β -ol-(3 β)-acetat	7 α -Azido-diol-(3 β .6 β)-3-acetat	89	146° (Me)	–24° (c = 2)	Ber. 71.41 Gef. 71.60	10.13	8.62	8.59
	7 α -Azido-diol-(3 β .6 β)-diacetat	77	116° (Me)	0° (c = 2)	Ber. 70.28 Gef. 70.53	9.71	7.93	8.22

*) Abkürzungen: Me = Methanol, Ac = Aceton, E = Essigsäure, Ä = Äther.

**) Nach vorheriger Chromatographie an Aluminiumoxyd.

spaltung mit Eisessig/Bromwasserstoff hergestelltes 7 α -Brom-cholestan-diol-(3 β .6 β)-3-acetat schmilzt bei 178–180° und gibt mit vorstehender Substanz keine Schmelzpunktsdepression.

6.7 β -Epoxy-cholestanol-(3 β): 3 g 7 α -Brom-cholestan-diol-(3 β .6 β)-3-acetat werden in 200 ccm Methanol mit 5 g Kaliumhydroxyd 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die beim Verdünnen mit Wasser ausfallenden Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.1 g. Schmp. 157–158° (Lit.: 157.5–158.5°²⁰, 154–156°²¹). Durch Acetylieren mit Pyridin/Acetanhydrid erhält man daraus 6.7 β -Epoxy-cholestanol-(3 β)-acetat vom Schmp. 137–138° (Lit.²⁰): 137–139°.

Umsetzung von vicinalen Dihydroxy-cholestan-monotosylaten

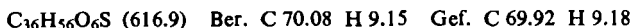
1.3 g Cholestan-diol-(2 β .3 α)-2-tosylat werden in 40 ccm Dimethylsulfoxyd mit 3 g Natriumazid 6 Stdn. unter Rühren auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Öl kristallisiert aus Eisessig in farbl. Blättchen vom Schmp. 139–142°. Ausb. 0.7 g. $[\alpha]_D^{20}$: +73° ($c = 1$, in Chlf.).

Das IR-Spektrum dieser Verbindung ist mit dem des 3 α -Azido-cholestanol-(2 β), das man aus 2.3-Epoxy-cholestan durch Spaltung mit Natriumazid erhält, identisch.

Durch Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin entsteht das bereits beschriebene 3 α -Azido-cholestanol-(2 β)-acetat vom Schmp. 80°.

2.5 g Cholestan-diol-(2 β .3 α)-2-tosylat werden, wie oben beschrieben, mit Natriumazid umgesetzt. Die Aufarbeitung gibt eine feste Substanz, die sich durch Umkristallisieren nicht reinigen läßt. Es werden deshalb 1.4 g des Reaktionsproduktes an 30 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. II) chromatographiert. Mit Petroläther und Petroläther/Benzol werden zuerst 0.15 g eines stickstofffreien Öles, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann, eluiert und dann 1 g einer festen Substanz. Diese kristallisiert aus Methanol in farbl. Nadeln vom Schmp. 101–102° und ist 2.3 α -Epoxy-cholestan. Mit Benzol/Äther werden noch 0.12 g farbl. Kristalle vom Schmp. 135–137° eluiert. Das IR-Spektrum zeigt, daß es sich um 2 β -Azido-cholestanol-(3 α) handelt. $[\alpha]_D^{20}$: +46° ($c = 1$, in Chlf.).

Cholestan-triol-(3 β .6 β .7 α)-6-tosylat-3-acetat: 5 g 6.7 α -Epoxy-cholestanol-(3 β)-acetat werden in 200 ccm absol. Äther gelöst und zu der gerührten Lösung 2.5 g fein gepulverte *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach kurzer Zeit kristallisieren farbl. Nadeln aus, die nach einigen Stdn. abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen werden. Schmp. 170° (Zers.). Die vereinigten äther. Mutterlaugen wäscht man mit eiskalter Natriumcarbonatlösung und Wasser, trocknet sie mit Natriumsulfat und engt auf dem Wasserbad bis zur Abscheidung von Kristallen ein. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropyläther erhält man insgesamt 4.8 g farbl. Nadeln vom Schmp. 186° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: –12° ($c = 1$, in Chlf.).



2.2 g des vorstehenden Toluolsulfonsäureesters werden mit 7 g Natriumazid in 150 ccm Dimethylsulfoxyd 6 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad gerührt. Die übliche Aufarbeitung gibt eine feste Substanz, deren IR-Spektrum nur eine sehr schwache Azidbande zeigt. Ein Vergleich mit der Azidbande des 6 β -Azido-cholestan-diol-(3 β .7 α)-3-acetats (dargestellt durch Spaltung von 3 β -Acetoxy-6.7 α -epoxy-cholestan mit Natriumazid) zeigt, daß höchstens 10% Azid vorliegen. Durch zweimaliges Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Methanol erhält man reines 6.7 α -Epoxy-cholestanol-(3 β)-acetat vom Schmp. 176°.

Cholestan-triol-(3 β .6 β .7 α)-7-tosylat-3-acetat: 4.4 g 6.7 β -Epoxy-cholestanol-(3 β)-acetat und 2.1 g *p*-Toluolsulfonsäure werden in 150 ccm absol. Äther gelöst und 20 Stdn. bei Raum-

²⁰) E. J. COREY, J. Amer. chem. Soc. 76, 175 [1954].

²¹) H. B. HENBEST und T. I. WRIGLEY, J. chem. Soc. [London] 1957, 4596.

temp. stehengelassen. Die äther. Lösung wird dann mit Eiswasser, kalter Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und auf dem Wasserbad eingengt. Es kristallisieren 4.1 g farbl. Nadeln aus, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus wenig Äther bei 163° (Zers.) schmelzen. $[\alpha]_D^{20}$: -25° ($c = 1$, in Chlf.).

$C_{36}H_{56}O_6S$ (616.9) Ber. C 70.08 H 9.15 Gef. C 69.62 H 8.84

3 g des vorstehenden *Toluolsulfonsäureesters* werden in 120 ccm Dimethylsulfoxyd mit 9 g *Natriumazid* 6 Stdn. auf dem Wasserbad bei 80–90° gerührt und dann in Eiswasser eingegossen. Das gelbliche Reaktionsprodukt wird nach einigen Stdn. abgesaugt und gut mit Wasser ausgewaschen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 1.5 g farbl. Kristalle vom Schmp. 141–143°. $[\alpha]_D^{20}$: -25° ($c = 1$, in Chlf.).

0.5 g davon werden in 5 ccm Pyridin mit 5 ccm *Acetanhydrid* acetyliert. Aus Methanol kristallisieren 0.4 g farbl. Kristalle vom Schmp. 114–115°.

Die Substanz vom Schmp. 141–143° gibt mit *7 α -Azido-cholestan-diol-(3 β ,6 β)-3-acetat* vom Schmp. 146° — dargestellt aus 6.7 β -Epoxy-cholestanol-(3 β)-acetat mit *Natriumazid* — keine Schmelzpunktsdepression. Das Acetylierungsprodukt ist identisch mit *7 α -Azido-cholestan-diol-(3 β ,6 β)-diacetat* vom Schmp. 116°.

6 β -Azido-cholestan-diol-(3 β ,5 α)-3-acetat: 3 g *Cholestan-triol-(3 β ,5 α ,6 β)-6-mesylat-3-acetat* werden in 230 ccm Dimethylsulfoxyd mit 20 g *Natriumazid* 6 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad gerührt. Beim Verdünnen mit Eiswasser fällt ein farbl. Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Aus Methanol kristallisieren Nadeln, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel bei 155° schmelzen. Die Verbindung ist identisch mit *6 β -Azido-cholestan-diol-(3 β ,5 α)-3-acetat*, das aus 5.6 α -Epoxy-cholestanol-(3 β)-acetat durch Spaltung mit *Natriumazid* dargestellt werden konnte.