

KURT PONSOLD

Stickstoffhaltige Steroide, VIII¹⁾

Darstellung von Aziridinen

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 24. Juni 1964)

Die Reduktion von vicinalen Azidoalkohol-methansulfonsäureestern mit Hydrazinhydrat/Raney-Nickel führt zu Aziridinen. Die Struktur der Aziridine wurde durch Desaminierung mit salpetriger Säure zu den entsprechenden ungesättigten Verbindungen gesichert. Einige Derivate der Aziridine wurden dargestellt.

In Fortführung früherer Arbeiten über stickstoffsubstituierte Steroide wurde die Darstellung von Aziridinen untersucht. Diese Substanzen besitzen einerseits Interesse als einfachste *N*-heterocyclisch kondensierte Steroide; darüber hinaus sollten sie ein gutes Ausgangsmaterial für die Synthese von verschieden substituierten Aminosteroidderivaten sein.

Diese interessante Verbindungsklasse ist bisher in der Steroidreihe kaum untersucht worden. Unseres Wissens ist erst ein Aziridin beschrieben worden, bei dem der Stickstoff mit 2 Valenzen an das Steroidgerüst gebunden ist. Es ist dies das 2 β .3 β -Iminocholestan, welches von A. HASSNER und C. HEATHCOCK²⁾ durch Addition von Jodisocyanat an Δ^2 -Cholesten, Verseifung des Additionsproduktes zum Jodurethan und anschließende Alkalibehandlung erhalten wurde. Es ist zu erwarten, daß sich nach diesem Verfahren nur Aziridine mit β -Konfiguration gut darstellen lassen, da die Addition wohl immer so erfolgen wird, daß das Jod hauptsächlich von der weniger gehinderten α -Seite angreift und der Isocyanatrest in β -Stellung eintritt. Bei einem so reaktionsfähigen Reagenz wie Jodisocyanat muß ferner damit gerechnet werden, daß beim Vorhandensein von weiteren funktionellen Gruppen wie Hydroxy-, Ester- oder Ketogruppen die Addition an die Doppelbindung nicht mehr ohne weiteres durchführbar ist. Wir haben daher nach anderen Verfahren zur Darstellung von Steroidaziridinen gesucht.

Eine Möglichkeit zur Synthese von 16.17-Aziridino-Derivaten der Pregnanreihe besteht darin, an Δ^{16} -20-Ketosteroide Alkoxyamine zu addieren und das Additionsprodukt mit Alkalialkoholat zu behandeln³⁾.

Gut geeignete Ausgangssubstanzen für die Darstellung von Aziridinen der verschiedensten Stellungen des Steroidsystems sollten ferner die von uns vor kurzem beschriebenen vicinalen Azido-⁴⁾ und Aminoalkohole⁵⁾ sein. Es wurden im wesentlichen zwei Möglichkeiten zur Darstellung von Aziridinen aus diesen Substanzen in Betracht

¹⁾ VII. Mittell.: K. PONSOLD, J. prakt. Chem., im Druck.

²⁾ Tetrahedron Letters [London] 1963, 393.

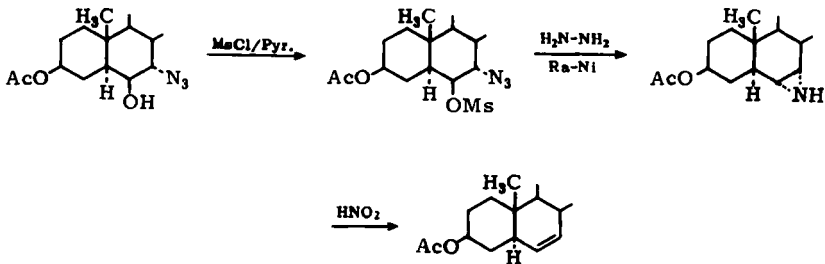
³⁾ G. DREFAHL, K. PONSOLD und B. SCHÖNECKER, erscheint in Kürze in dieser Zeitschrift.

⁴⁾ K. PONSOLD, Chem. Ber. 95, 1727 [1963].

⁵⁾ K. PONSOLD, Chem. Ber. 96, 1411, 1855 [1964].

gezogen. Einmal die Umsetzung der Aminoalkohole zu Halogenaminen oder Aminoalkohol-sulfonsäureestern, die mit Alkali glatt zu Aziridinen reagieren sollten und zum anderen die Veresterung der Azidoalkohole mit *p*-Toluol- oder Methansulfonsäurechlorid, anschließend Reduktion des Azidrestes und Ringschluß mit Alkali. Orientierende Versuche zeigten, daß der letzte Weg schnell zum Ziel führt. Die diaxialen Azidoalkohole lassen sich in hohen Ausbeuten mit Methansulfochlorid in Pyridin zu Azidoalkohol-methansulfonsäureestern umsetzen. Reduziert man diese Substanzen nach der gleichen Methode, die wir für die Reduktion der freien Azidoalkohole angewandt hatten, mit Hydrazinhydrat und Raney-Nickel in Äthanol, so erhält man sofort die gewünschten Aziridine. Die als Zwischenprodukte zu erwartenden Aminoalkohol-sulfonsäureester konnten unter den angewandten Reaktionsbedingungen in keinem Fall isoliert werden. Nach einem analogen Verfahren wurden vor kurzem von R. D. GUTHRIE und D. MURPHY⁶⁾ Aziridine der Kohlenhydrate dargestellt.

Setzt man 7 α -Azido-cholestan-diol-(3 β .6 β)-3-acetat in Pyridin mit Methansulfochlorid bei Raumtemperatur um, so erhält man in guter Ausbeute 7 α -Azido-cholestan-diol-(3 β .6 β)-3-acetat-6-mesyilat. Durch Erhitzen mit 80-proz. Hydrazinhydrat und Raney-Nickel in Äthanol entsteht daraus in glatter Reaktion 6 α .7 α -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat:



Vollkommen analog erhält man aus 6 β -Azido-cholestan-diol-(3 β .7 α)-3-acetat 6 β .7 β -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat und aus 5 α -Azido-cholestan-diol-(3 β .6 β)-3-acetat 5 α .6 α -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat. Die Iminocholestanolacetate können durch kurzes Erhitzen mit 5-proz. methanolischem Kaliumhydroxyd oder Lithiumaluminiumhydrid in absol. Äther bei Raumtemperatur in 3-Stellung verseift werden, ohne daß der Iminring angegriffen wird. Die Imino-cholestanole lassen sich in Äther mit Acetanhydrid partiell zu den *N*-Acylverbindungen acetylieren. Mit Pyridin/Acetanhydrid erhält man die *O,N*-Diacylverbindungen.

Zur Sicherung der Struktur wurden die dargestellten Aziridine in Essigsäure mit Natriumnitrit umgesetzt. Dabei entstanden in guter Ausbeute aus 6 α .7 α - und 6 β .7 β -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat Δ^6 -Cholestenol-(3 β)-acetat und aus 5 α .6 α -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat Cholesterylacetat. Diese Ergebnisse entsprechen den Untersuchungen von C. L. BUMGARDNER, K. S. MCCALLUM und J. P. FREEMAN⁷⁾, die bei analoger Reaktion aus Äthylenimin Äthylen und Distickstoffoxid erhalten hatten, und

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1963, 5288.

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 83, 4417 [1961].

unseren Untersuchungen⁸⁾ an einer größeren Auswahl von Äthylenimininen, bei denen ebenfalls die Umsetzung mit salpetriger Säure zu entsprechenden ungesättigten Verbindungen führte. Auch die IR-Spektren stimmen mit der abgeleiteten Struktur überein. Die Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetate besitzen neben der Esterbande bei 1730/cm eine nur schwache Iminbande, die für die Charakterisierung wenig geeignet ist. Dagegen haben die *O.N*-Diacetate neben der Estercarbonylbande bei 1730/cm eine intensive Amidcarbonylbande bei 1700/cm, jedoch keine NH-Bande nahe 3400/cm, was mit Sicherheit ausschließt, daß bei der Reduktion der Methansulfonsäurerest reaktiv entfernt worden ist und primäre axiale Amine vorliegen, die bei der Desaminierung ebenfalls erhebliche Mengen der ungesättigten Verbindungen liefern könnten.

Die Konfiguration der Iminogruppen ergibt sich aus der bekannten Konfiguration der Azidogruppe. Die Reaktion läßt sich auch auf andere Stellungen des Steroidringes übertragen. Hierüber und über die Spaltungsreaktion wird in Kürze berichtet werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

7 α -Azido-cholestan-diol-(3 β ,6 β)-3-acetat-6-mesylat: 2.0 g *7 α -Azido-cholestan-diol-(3 β ,6 β)-3-acetat* werden in 20 ccm Pyridin gelöst und mit 1.5 ccm *Methansulfochlorid* 48 Stdn. bei 0° stehengelassen. Es wird dann auf Eis gegossen, der schwach gelbe Niederschlag abgesaugt, mit Wasser zerrieben, erneut abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen kristallisiert man aus Aceton um und erhält 1.9 g farbl. Kristalle vom Schmp. 158–159°. [α]_D²⁰: –21° (*c* = 1; CHCl₃).

C₃₀H₅₁N₃O₅S (565.8) Ber. C 63.68 H 9.08 N 7.42 Gef. C 64.01 H 9.12 N 7.15

6 β -Azido-cholestan-diol-(3 β ,7 α)-3-acetat-7-mesylat: Werden 3.0 g *6 β -Azido-cholestan-diol-(3 β ,7 α)-3-acetat* wie beschrieben mit 2.0 ccm *Methansulfochlorid* umgesetzt, so erhält man ein Öl, das nach kurzer Zeit erstarrt. Nach einigen Stdn. wird dekantiert, der Rückstand zerrieben, abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und aus Hexan umkristallisiert. Ausb. 3.1 g große, farbl. Kristalle vom Schmp. 103–104°. Zur Analyse wird weiter aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert. Schmp. 107–108°. [α]_D²⁰: –23° (*c* = 1; CHCl₃).

C₃₀H₅₁N₃O₅S (565.8) Ber. C 63.68 H 9.08 N 7.42 Gef. C 63.94 H 9.37 N 7.08

5 α -Azido-cholestan-diol-(3 β ,6 β)-3-acetat-6-mesylat: Werden 3.5 g *5 α -Azido-cholestan-diol-(3 β ,6 β)-3-acetat* wie beschrieben mit 2.5 ccm *Mesylchlorid* umgesetzt, so erhält man ein schwach gelbes, festes Produkt, das aus Aceton in farbl. Nadeln kristallisiert. Ausb. 3 g, Schmp. 125–126°. [α]_D²⁰: –65° (*c* = 1; CHCl₃).

C₃₀H₅₁N₃O₅S (565.8) Ber. C 63.68 H 9.08 N 7.42 Gef. C 64.01 H 9.02 N 7.25

6 α ,7 α -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat: 1.00 g *7 α -Azido-cholestan-diol-(3 β ,6 β)-3-acetat-6-mesylat* werden in 40 ccm siedendem Äthanol gelöst, 4 ccm 80-proz. *Hydrazinhydrat* und eine Spatelspitze *Raney-Nickel* zugegeben und bis zur Beendigung der Gasentwicklung unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird mit Wasser verdünnt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand kristallisiert aus Hexan in farbl. Kristallen vom Schmp. 165°, Ausb. 0.62 g. [α]_D²⁰: –46° (*c* = 1; CHCl₃).

C₂₉H₄₉NO₂ (443.7) Ber. C 78.50 H 11.13 N 3.15 Gef. C 78.27 H 11.27 N 3.30

6 α ,7 α -Imino-cholestanol-(3 β): Werden 0.30 g *6 α ,7 α -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat* mit 3.5 ccm 5-proz. methanol. Kaliumhydroxyd zum Sieden erhitzt, so geht die Substanz in Lösung, und kurz darauf kristallisieren Nadeln aus. Nach 8 Min. wird die Reaktion abgebro-

⁸⁾ G. DREFAHL, K. PONSOLD und B. SCHÖNECKER, Chem. Ber. 97, 2014 [1964].

chen, nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus Methanol erhält man 0.24 g farbl. Nadeln vom Schmp. 187–188°. $[\alpha]_D^{20}$: -45° ($c = 1$; CHCl_3).

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}$ (401.7) Ber. C 80.72 H 11.79 N 3.48 Gef. C 80.57 H 11.64 N 3.71

6 α .7 α -Acetimino-cholestanol-(3 β): 0.15 g 6 α .7 α -Imino-cholestanol-(3 β) werden in 5 ccm siedendem Äther suspendiert und 1 Tropfen Acetanhydrid zugegeben. Es entsteht eine klare Lösung, aus der nach kurzer Zeit farbl. Kristalle ausfallen. Nach einigen Stdn. im Kühlschrank wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem Äther gewaschen. Ausb. 0.11 g. Schmp. 199–200°. $[\alpha]_D^{20}$: -26° ($c = 1$; CHCl_3).

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_2$ (443.7) Ber. C 78.50 H 11.13 N 3.15 Gef. C 78.40 H 11.12 N 3.22

6 β .7 β -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat: 2.0 g 6 β -Azido-cholestan-diol-(3 β .7 α)-3-acetat-7-mesyilat werden in 25 ccm Äthanol gelöst und wie beschrieben mit 6 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat und Raney-Nickel reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird mit Wasser verdünnt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Aus Methanol erhält man 1.2 g farbl. Blättchen vom Schmp. 109–110°. $[\alpha]_D^{20}$: -47° ($c = 1$; CHCl_3).

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_2$ (443.7) Ber. C 78.50 H 11.13 N 3.15 Gef. C 78.88 H 11.16 N 3.33

6 β .7 β -Imino-cholestanol-(3 β): 0.25 g 6 β .7 β -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat werden in 50 ccm absol. Äther gelöst und mit 0.2 g Lithiumaluminiumhydrid 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Es wird dann mit Wasser zersetzt, der Äther abgetrennt und der Rückstand mehrmals mit Äther gerührt. Die vereinigten Ätherlösungen wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Aus verd. Methanol erhält man farbl. Kristalle vom Schmp. 140°. $[\alpha]_D^{20}$: -25° ($c = 1$; CHCl_3).

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}$ (401.7) Ber. C 80.72 H 11.79 N 3.48 Gef. C 80.42 H 11.82 N 3.65

6 β .7 β -Acetimino-cholestanol-(3 β)-3-acetat: 0.15 g 6 β .7 β -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat werden in 1.5 ccm Pyridin gelöst und mit 1.5 ccm Acetanhydrid 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gibt einen festen Rückstand, der aus Aceton in farbl. Kristallen vom Schmp. 140° kristallisiert. Ausb. 0.11 g. $[\alpha]_D^{20}$: -45° ($c = 1$; CHCl_3).

$\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_3$ (485.8) Ber. C 76.66 H 10.58 N 2.88 Gef. C 76.47 H 10.99 N 3.07

5 α .6 α -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat: 1.2 g 5 α -Azido-cholestan-diol-(3 β .6 β)-3-acetat-6-mesyilat werden in 15 ccm siedendem Äthanol gelöst und wie beschrieben mit Hydrazinhydrat und Raney-Nickel reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators kristallisieren beim Erkalten farbl. Nadeln aus, die nach weiterem Umkristallisieren aus Methanol bei 146–147° schmelzen. Ausb. 0.8 g. $[\alpha]_D^{20}$: -48° ($c = 1$; CHCl_3).

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_2$ (443.7) Ber. C 78.50 H 11.13 N 3.15 Gef. C 78.84 H 11.16 N 3.38

5 α .6 α -Imino-cholestanol-(3 β): 0.35 g 5 α .6 α -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat werden in 10 ccm 5-proz. methanol. Kaliumhydroxyd gelöst und 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Verdünnen mit Wasser fallen farbl. Kristalle aus, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden. Ausb. 0.29 g, Schmp. 213°. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man Blättchen vom Schmp. 214°. $[\alpha]_D^{20}$: -49° ($c = 1$; CHCl_3).

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}$ (401.7) Ber. C 80.72 H 11.79 N 3.48 Gef. C 80.80 H 11.95 N 3.64

5 α .6 α -Acetimino-cholestanol-(3 β)-3-acetat: Läßt man 0.30 g 5 α .6 α -Imino-cholestanol-(3 β)-3-acetat in 8 ccm Acetanhydrid/Pyridin über Nacht bei Raumtemp. stehen und verdünnt dann mit Eiswasser, so fällt ein kristalliner Niederschlag aus, der abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen wird. Aus Methanol erhält man 0.26 g farbl. Kristalle vom Schmp. 160°. $[\alpha]_D^{20}$: -95° ($c = 1$; CHCl_3).

$\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_3$ (485.7) Ber. C 76.66 H 10.58 N 2.88 Gef. C 76.70 H 10.58 N 3.10

Desaminierung: 0.10 g des *Imins* werden in 2 ccm 50-proz. Essigsäure gelöst und mit der wäßr. Lösung von 0.07 g *Natriumnitrit* versetzt. Es entsteht sofort ein gelber Niederschlag, der nach kurzer Zeit farblos wird. Nach einigen Stdn. wird abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen.

Aus *6β.7β-Imino-cholestanol-(3β)-3-acetat* und *6α.7α-Imino-cholestanol-(3β)-3-acetat* werden 0.06 bzw. 0.07 g *Δ⁶-Cholestenol-(3β)-acetat* vom Schmp. 108–109° (Methanol) erhalten (Lit.⁹⁾: 106–107°). *5α.6α-Imino-cholestanol-(3β)-3-acetat* liefert 0.056 g *Cholesteryl-acetat* vom Schmp. 114–115° (Methanol) (Lit.¹⁰⁾: 116°).

⁹⁾ L. F. FIESER und M. FIESER, *Steroide*, S. 288, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961.

¹⁰⁾ L. F. FIESER und M. FIESER, *Steroide*, S. 32, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961.