

## CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der  
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN  
GESELLSCHAFT

98. Jahrg. Nr. 4

S. 1009—1358

KURT PONSOLD und HELMUT GROH

Stickstoffhaltige Steroide, X<sup>1)</sup>

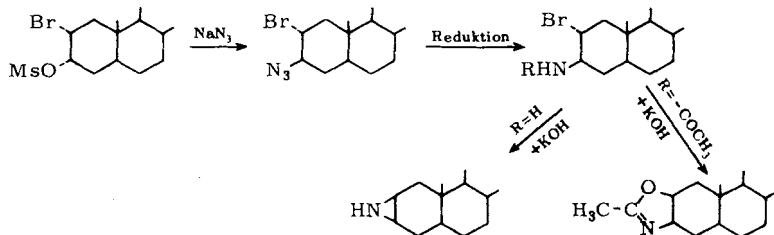
### Über die Umsetzung von Halogenhydrinen zu Aziridinen und Oxazolinen

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 29. September 1964)

2 $\alpha$ -Brom-cholestanol-(3 $\alpha$ )-methansulfonsäureester läßt sich mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid zu 2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -azido-cholestan umsetzen. Durch katalytische Reduktion oder über das Triphenylphosphinimin erhält man 2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -amino-cholestan, welches mit Alkali 2 $\beta$ .3 $\beta$ -Imino-cholestan gibt. Aus 2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -acetamino-cholestan entsteht bei der Umsetzung mit Alkali 2'-Methyl-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan. — Die Reaktion des diaxialen 2 $\beta$ -Brom-cholestanol-(3 $\alpha$ )-mesylats mit Natriumazid liefert nicht das erwartete diaxiale Halogenazid, sondern es entsteht ein ungesättigtes Azid.

Im Rahmen unserer Arbeiten über stickstoffhaltige Steroide interessierte die Darstellung von Aziridinen und Oxazolinen aus Halogenhydrinen, da die Halogenhydrine der Steroidreihe relativ leicht zugänglich sind. Ein geeigneter Weg schien die Umsetzung der Halogenhydrin-methansulfonsäureester mit Natriumazid zu Halogenaziden und anschließende Reduktion zu Halogenaminen zu sein. Die Halogenamine können dann mit Alkali zu Aziridinen und die entsprechenden acetylierten Halogenamine zu Oxazolinen umgesetzt werden.



Hierzu müssen allerdings bestimmte stereochemische Bedingungen erfüllt sein. Der Ringschluß erfolgt leicht, wenn beide Substituenten axial stehen. Aber auch aus *trans*-diäquatorialen Halogenaminen sollten Aziridine bzw. Oxazoline darstellbar sein, wenn auch unter schärferen Reaktionsbedingungen.

<sup>1)</sup> IX. Mitteil.: G. DREFAHL, K. PONSOLD und B. SCHÖNECKER, Chem. Ber. **98**, 186 [1965].

Bei der Umsetzung von *cis*-Halogenaminen war dagegen mit der Bildung von Enaminen zu rechnen, analog der Bildung von Ketonen aus *cis*-Halogenhydrinen. Da die Reduktion des Azidrestes unter Erhalt der Konfiguration erfolgt, mußte die Reaktion so geführt werden, daß *trans*-Halogenazide anfallen.

*trans*-Diäquatoriale Halogenazide sind aus *cis*-Halogenhydrin-methansulfonsäureestern mit äquatorialem Halogen und axialem Methansulfonsäurerest zu erwarten, da bei der Umsetzung mit Natriumazid kein Nachbargruppeneffekt auftreten wird und die Substitution nach dem  $S_N2$ -Mechanismus erfolgen muß. In vollkommen analoger Reaktion sollten aus *cis*-Halogenhydrinen mit axialem Halogen und äquatorialer Hydroxygruppe *trans*-diaxiale Halogenazide darstellbar sein. Diaxiale Halogenazide sind aber auch dann zu erwarten, wenn bei der Substitution von diaxialen Halogenhydrin-methansulfonsäureestern das Halogen als Nachbargruppe an der Reaktion teilnimmt. Die Substitution von Halogenhydrinen mit Nachbargruppenbeteiligung wurde in der Steroidreihe bereits beschrieben<sup>2)</sup>.

Wir untersuchten zuerst die Umsetzung des diaxialen 3 $\alpha$ -Brom-cholestanols-(2 $\beta$ )<sup>3)</sup>. Das Halogenhydrin ließ sich in Pyridin mit Methansulfochlorid in guter Ausbeute verestern. Bei der Umsetzung mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid bei 80° wurde jedoch nicht das erwartete Halogenazid, sondern ein ungesättigtes Azid mit Schmp. 99° und  $[\alpha]_D^{20}$ : -85° (Azidbande 2095/cm; =C-H 3030/cm) neben  $\Delta^2$ -Cholesten erhalten. Auch aus 5 $\alpha$ -Brom-cholestandiol-(3 $\beta$ .6 $\beta$ )-3-acetat-6-mesylat entstand kein Halogenazid. Durch Variieren der Reaktionsbedingungen konnten keine besseren Ergebnisse erzielt werden. Lediglich die Menge des gebildeten  $\Delta^2$ -Cholestens nahm beispielsweise bei Verwendung von Lithiumazid in Methanol zu. Deshalb versuchten wir, aus 2 $\alpha$ -Brom-cholestanol-(3 $\alpha$ )<sup>4)</sup> das *trans*-diäquatoriale Halogenazid zu erhalten. Die Veresterung mit Methansulfochlorid zu 2 $\alpha$ -Brom-cholestanol-(3 $\alpha$ )-mesylat verlief glatt. Beim Erwärmen mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid entstand daraus in sehr guter Ausbeute 2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -azido-cholestan. Aber bei der Reduktion zum Halogenamin mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther bei Raumtemperatur wurde neben der Azidgruppe teilweise auch das Halogen reduktiv entfernt. In guter Ausbeute erhält man 2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -amino-cholestan jedoch durch katalytische Reduktion des Bromazids in Essigester mit Platindioxid.

Eine weitere Möglichkeit, die Azidgruppe in die Aminogruppe zu überführen, besteht darin, daß man das Bromazid in Benzol mit Triphenylphosphin erwärmt. Dabei entsteht in quantitativer Ausbeute das Phosphinimin, ohne daß das Halogen angegriffen wird. Die Spaltung des Phosphinimins gelingt mit Bromwasserstoff in Essigsäure.

Versuche, das 2 $\beta$ .3 $\beta$ -Imino-cholestan mit Kaliumhydroxid in Äthanol/Äther aus dem 2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -amino-cholestan, analog der Bildung von 2 $\beta$ .3 $\beta$ -Epoxy-cholestan aus 2 $\alpha$ -Brom-cholestanol-(3 $\beta$ ) zu erhalten, waren erfolglos. Das Halogenamin wurde nahezu quantitativ zurückgewonnen. Unter drastischen Bedingungen läßt sich der Ringschluß jedoch erzwingen. In guter Ausbeute erhält man das Imin durch kurzes Erhitzen mit Kaliumhydroxid in Äthylenglykol-monomethyläther. Die Substanz stimmt in Schmelzpunkt, dünn-schichtchromatographisch und spektroskopisch mit

<sup>2)</sup> G. H. ALT und D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. [London] 1954, 4284.

<sup>3)</sup> E. J. COREY, J. Amer. chem. Soc. 75, 4832 [1953].

<sup>4)</sup> L. F. FIESER und W. Y. HUANG, J. Amer. chem. Soc. 75, 4837 [1953].

dem von A. HASSNER und C. HEATHCOCK<sup>5)</sup> beschriebenen 2 $\beta$ .3 $\beta$ -Imino-cholestan überein und ist identisch mit dem von uns aus 2 $\beta$ -Azido-cholestanol-(3 $\beta$ )-methansulfosäureester gewonnenen 2 $\beta$ .3 $\beta$ -Imino-cholestan<sup>6)</sup>. Durch Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin erhält man 2 $\beta$ .3 $\beta$ -Acetimino-cholestan, das im IR-Spektrum eine starke Amidbande bei 1705/cm (CCl<sub>4</sub>) besitzt und jenseits von 3000/cm nicht mehr absorbiert.

Es wurde ferner die Umsetzung von 2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -amino-cholestan zum Oxazolin untersucht. Das Halogenamin wurde in Pyridin mit Acetanhydrid zu 2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -acetamino-cholestan acetyliert und dieses unter den üblichen Bedingungen mit Alkali behandelt. Auch hier wird zunächst das Ausgangsmaterial unverändert zurückgewonnen. Erst durch Erhitzen mit Kaliumhydroxid in Äthylenglykol-monomethyläther erhält man eine halogenfreie Verbindung. Daß das erwartete 2'-Methyl-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan entstanden ist, zeigt das IR-Spektrum. Die Substanz besitzt in Tetrachlorkohlenstoff bei 1660/cm eine C=N-Bande, dagegen keine Amidbanden bei 1680–1700 und 3400–3450/cm. Das Oxazolin wurde ferner als Pikrat charakterisiert.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2 $\alpha$ -Brom-cholestanol-(3 $\alpha$ )-methansulfosäureester:* Zu 3.0 g *2 $\alpha$ -Brom-cholestanol-(3 $\alpha$ )* in 60 ccm Pyridin werden unter Eiskühlung 2.0 ccm *Methansulfochlorid* getropft. Es wird 48 Stdn. bei 0° stehengelassen, dann mit Eiswasser verdünnt, wobei ein kristalliner Niederschlag entsteht, der abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und getrocknet wird. Man löst in siedendem Chloroform und gibt bis zur beginnenden Kristallabscheidung Aceton zu. Ausb. 3.1 g farblose Blättchen vom Schmp. 232–233°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +52° ( $c = 2$  in CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>BrO<sub>3</sub>S (545.7) Ber. C 61.63 H 9.05 Gef. C 61.85 H 8.97

*2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -azido-cholestan:* 2.5 g *2 $\alpha$ -Brom-cholestanol-(3 $\alpha$ )-methansulfosäureester* in 150 ccm Dimethylsulfoxid und 7.0 g *Natriumazid* werden 4 Stdn. bei 80° gerührt. Dann wird in Eiswasser gegossen. Es scheidet sich ein zähes Öl ab, das in Äther gelöst wird. Nach mehrmaligem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wird die Lösung stark eingengt und Methanol zugegeben, bis sich Kristalle abscheiden. Ausb. 1.95 g farblose Kristalle vom Schmp. 81–83°. Durch weiteres Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch steigt der Schmp. auf 84°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +10° ( $c = 2$  in CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>BrN<sub>3</sub> (492.6) Ber. C 65.82 H 9.41 N 8.53 Gef. C 66.04 H 9.12 N 8.74

#### *2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -amino-cholestan*

a) 2.0 g *2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -azido-cholestan* werden in 16 ccm Benzol gelöst und mit 1.1 g *Triphenylphosphin* erhitzt, bis sich die berechnete Menge Stickstoff (100 ccm) entwickelt hat (ca. 30 Min.). Es wird dann das Lösungsmittel abdestilliert, das rohe *Triphenylphosphinimin* in 15 ccm siedendem Eisessig gelöst und mit 5 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* 1 Stde. im Metallbad unter Rückfluß erhitzt. Nach kurzer Zeit beginnt sich das *Bromaminhydrobromid* kristallin abzuscheiden. Nach dem Erkalten wird weiter *Bromwasserstoffsäure* zugegeben und nach einigen Stdn. der kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus Äthanol 0.96 g farblose Kristalle vom Schmp. 285°.

C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>BrN]Br (547.5) Ber. N 2.56 Br 29.19 Gef. N 2.64 Br 29.14

<sup>5)</sup> Tetrahedron Letters [London] 1963, 393.

<sup>6)</sup> Diplomarb. D. KLEMM, Univ. Jena 1964.

Um die freie Base zu erhalten, wird die Suspension von 0.5 g des *Hydrobromids* in 50 ccm siedendem Äthanol mit 0.5 g *Kaliumhydroxid* in wenig Äthanol versetzt. Das Hydrobromid geht in Lösung und Kaliumbromid scheidet sich aus. Es wird dann mit Wasser verdünnt, das ausgefallene *Bromamin* abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.25 g, Schmp. 116°.

b) 3.0 g *2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -azido-cholestan* werden in 100 ccm Essigester gelöst und über 0.4 g Platindioxid 2 Stdn. bei Raumtemp. hydriert. Um den freiwerdenden Stickstoff zu beseitigen, wird der *Wasserstoff* 3 mal erneuert. Nach dieser Zeit zeigte eine Probe der Substanz im IR-Spektrum keine Azidbande bei 2100/cm mehr. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.5 g, Schmp. 112–114°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +5° ( $c = 1$  in Pyridin).

$C_{27}H_{48}BrN$  (466.6) Ber. C 69.53 H 10.37 Br 17.11 N 3.00  
Gef. C 69.89 H 10.55 Br 16.75 N 3.37

*2 $\beta$ .3 $\beta$ -Imino-cholestan*: 0.90 g *2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -amino-cholestan* werden mit 10 ccm Äthylenglykol-monomethyläther und 1 g *Kaliumhydroxid* zum Sieden erhitzt. Nach ca. 5 Min. beginnt Kaliumbromid auszufallen. Nach 20 Min. wird davon abfiltriert und nach einsetzender Kristallisation einige Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Man erhält 0.55 g farblose Kristalle vom Schmp. 99–102°. Durch weiteres Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel steigt der Schmp. auf 104–105° (Lit.<sup>5)</sup>: 105–106°).

*2 $\beta$ .3 $\beta$ -Acetimino-cholestan*: 0.20 g *2 $\beta$ .3 $\beta$ -Imino-cholestan* in 2 ccm Pyridin werden mit 2 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. bei Raumtemperatur stehengelassen. Es wird dann mit Eis versetzt, der feinkristalline Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 0.18 g farblose Kristalle vom Schmp. 134–135°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +37° ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ).

$C_{29}H_{49}NO$  (427.7) Ber. C 81.44 H 11.55 N 3.28 Gef. C 81.13 H 11.57 N 3.44

*2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -acetamino-cholestan*: 0.5 g *2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -amino-cholestan* in 5 ccm Pyridin werden mit 5 ccm *Acetanhydrid* über Nacht stehengelassen. Es wird dann mit Eis zersetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Aus Aceton kristallisieren 0.45 g farblose Nadeln vom Schmp. 193° (Zers.); aus Äther Schmp. 199° (Zers.).  $[\alpha]_D^{25}$ : –9° ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ).

$C_{29}H_{50}BrNO$  (508.7) Ber. C 68.47 H 9.91 Br 15.71 N 2.75  
Gef. C 68.67 H 10.16 Br 14.33 N 3.25

*2'-Methyl-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan*: 0.50 g *2 $\alpha$ -Brom-3 $\beta$ -acetamino-cholestan* werden mit einer Lösung von 1 g *Kaliumhydroxid* in 10 ccm Äthylenglykol-monomethyläther 15 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser und äthert aus. Die äther. Lösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es bleibt ein blaßgelbes Öl zurück, das mit einem Tropfen Aceton kristallin erstarrt. Aus Aceton erhält man 0.34 g farblose Nadeln vom Schmp. 83 bis 84°. Durch weiteres Umkristallisieren steigt der Schmp. auf 89°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +52° ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ).

$C_{29}H_{49}NO$  (427.7) Ber. C 81.44 H 11.55 N 3.28 Gef. C 81.49 H 11.63 N 3.10

*Pikrat*: Löst man 0.1 g des Oxazolins in siedendem Äther und versetzt mit einer gesätt. Lösung von *Pikrinsäure* in Äther, so fällt sofort ein gelber Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt und mit wenig kaltem Äther gewaschen. Ausb. 0.11 g, Schmp. 192° nach vorheriger Braunfärbung. Aus Aceton feine Nadeln vom Schmp. 204–205°.  $[\alpha]_D^{20}$ : –30° ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ).

$C_{29}H_{50}NO]C_6H_2N_3O_7$  (656.8) Ber. C 64.00 H 7.87 N 8.54 Gef. C 64.02 H 8.15 N 8.25