

KURT PONSOLD und BARBARA HÄFNER

Stickstoffhaltige Steroide, XI¹⁾

Umsetzung von *trans*-Aminoalkoholen zu Oxazolinen und *cis*-Aminoalkoholen

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 25. November 1964)

Die Umsetzung von *trans*-2 β -Benzamino-cholestanol-(3 α) und *trans*-3 α -Benzamino-cholestanol-(2 β) mit Thionylchlorid führt zu Oxazolinen, die auch aus den Sulfonsäureestern dieser Acylamine mit Alkali gewonnen werden können. Durch kurzes Erhitzen mit Salzsäure entstehen aus den Oxazolinen *cis*-Aminoalkoholester-hydrochloride und bei energischer Verseifung die freien Aminoalkohole. Die *cis*-Aminoalkohole geben O \rightarrow N- und N \rightarrow O-Acylwanderung.

Bei unseren früheren Untersuchungen über stickstoffhaltige Steroide waren zwei Verfahren zur Darstellung von vicinalen Aminoalkoholen gefunden worden. Das eine Verfahren bestand in der Aufspaltung von Steroid-epoxiden mit Ammoniak²⁾, das andere in der Umsetzung von Epoxiden oder diaxialen Dioldisulfonsäureestern mit Natriumazid zu Hydroxyaziden mit anschließender Reduktion der Azidgruppe³⁾. Bei beiden Methoden entstanden — entsprechend der Regel der diaxialen Epoxidspaltung — diaxiale Aminoalkohole. Von den verschiedenen Möglichkeiten zur Darstellung der *cis*-Aminoalkohole untersuchten wir zunächst die Umlagerung der entsprechenden *trans*-Verbindungen am Beispiel des 2 β -Amino-cholestanols-(3 α) und des 3 α -Amino-cholestanols-(2 β). Am besten geeignet erschien die Umlagerung über die entsprechenden Oxazoline, da hierbei gleichzeitig heterocyclisch kondensierte Steroide erhalten werden. Unseres Wissens ist das Oxazolinringssystem noch nicht an das Sterangerüst ankondensiert worden.

Wir untersuchten die beiden wichtigsten Methoden zur Überführung von *trans*-Aminoalkoholen in Oxazoline: Die Umsetzung der Sulfonsäureester von Acylaminoalkoholen mit Alkali und von Thionylchlorid mit *N*-Acylverbindungen der Aminoalkohole. 3 α -Amino-cholestanol-(2 β) liefert mit Benzoylchlorid die *N*-Benzoylverbindung in unbefriedigender Ausbeute; dagegen verläuft die Reaktion glatt bei Einwirkung von Benzoesäureanhydrid in Äthanol bei Raumtemperatur. Die Veresterung der Hydroxygruppe wurde mit *p*-Toluolsulfochlorid sowie Methansulfochlorid in Pyridin versucht. Läßt man *p*-Toluolsulfochlorid 4 Tage bei Raumtemperatur einwirken, so findet man dünnschichtchromatographisch neben 3 α -Benzamino-cholestanol-(2 β)-*p*-toluolsulfonsäureester auch bereits das 2'-Phenyl-(2 α .3 α)-oxazolino-

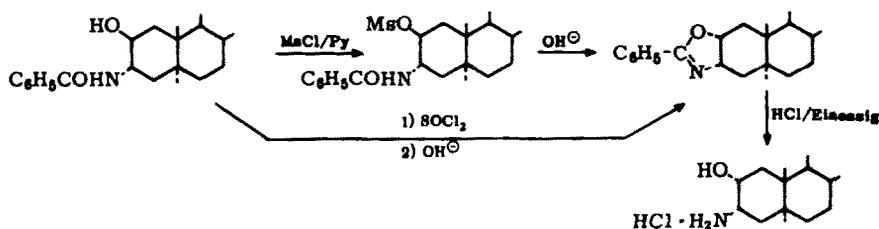
¹⁾ X. Mittel.: K. PONSOLD und H. GROH, Chem. Ber. **98**, 1009 [1965].

²⁾ K. PONSOLD, J. prakt. Chem. **20**, 331 [1963].

³⁾ K. PONSOLD, Chem. Ber. **95**, 1727 [1962]; **96**, 1411, 1855 [1963].

[5'.4':2.3]-cholestan und ferner Ausgangsmaterial. Selbst nach zehn Tagen ist noch nicht alles 3 α -Benzamino-cholestanol-(2 β) umgesetzt. Schneller verläuft die Veresterung mit dem kleineren Methansulfochloridmolekül. Nach 4 Tagen bei 0° ist der Benzaminoalkohol verbraucht. Auch hier entsteht neben dem Mesylat bereits das Oxazolin. Zum einheitlichen Oxazolin gelangt man durch kurzes Erhitzen des anfallenden Rohproduktes mit methanolischer Kaliumhydroxidlösung.

Sehr glatt verläuft auch die Umsetzung des 3 α -Benzamino-cholestanol-(2 β) mit Thionylchlorid. Trägt man den Benzaminoalkohol unter Kühlung in überschüssiges Thionylchlorid ein, erhitzt anschließend 1 Stde. auf 40–50° und entfernt das überschüssige Thionylchlorid, so erhält man beim Digerieren mit Äther das kristalline Oxazolinhydrochlorid in guter Ausbeute. Das freie Oxazolin ist mit dem aus 3 α -Benzamino-cholestanol-(2 β)-methansulfonsäureester erhaltenen Produkt identisch.



Durch analoge Umsetzungen erhält man aus 2 β -Benzamino-cholestanol-(3 α) 2'-Phenyl-(2 β .3 β)-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan.

Die Oxazoline zeigen im IR-Spektrum die für die C=N-Doppelbindung charakteristische Bande bei 1654/cm (CCl $_4$), Amid-, Hydroxyl- bzw. Sulfonsäureesterbanden treten nicht mehr auf. Die Verbindungen wurden auch als Pikrate charakterisiert.

Läßt man auf 2'-Phenyl-(2 α .3 α)-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan bzw. 2'-Phenyl-(2 β .3 β)-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan kurze Zeit 5-proz. Salzsäure einwirken, so entsteht in guter Ausbeute 3 α -Amino-cholestanol-(2 α)-benzoat-hydrochlorid bzw. 2 β -Amino-cholestanol-(3 β)-benzoat-hydrochlorid. Die Produkte zeigen im IR-Spektrum die charakteristische Esterbande bei 1750/cm. Die freien *cis*-Aminoalkohole 2 β -Amino-cholestanol-(3 β) und 3 α -Amino-cholestanol-(2 α) entstehen durch achtstündiges Erhitzen der Esterhydrochloride oder der Oxazoline in Essigsäure mit 20-proz. Salzsäure. Die IR-spektroskopische Auswertung dieser beiden *cis*-Aminoalkohole, die wegen der zu erwartenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung interessant ist, stieß zunächst auf Schwierigkeiten, da in Chloroform oder Tetrachlorkohlenstofflösung sofort nach der Auflösung Niederschlagsbildung erfolgte. Diese Reaktion wurde auch von anderen Autoren bei der Untersuchung von Aminen und Aminoalkoholen in Chloroform- oder Tetrachlorkohlenstofflösung⁴⁾ beobachtet.

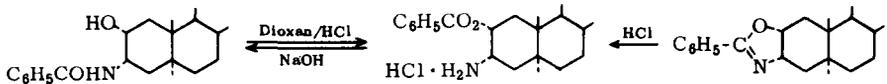
Die *cis*-Aminoalkohole lassen sich in Essigester mit Acetanhydrid partiell zu 3 α -Acetamino-cholestanol-(2 α) bzw. 2 β -Acetamino-cholestanol-(3 β) umsetzen.

Es wurde weiterhin die N \rightarrow O- und O \rightarrow N-Acywanderung untersucht. Wie für *cis*-Aminoalkohole zu erwarten ist, tritt in absol. Dioxan, das 5 Mol HCl/l enthält,

⁴⁾ G. DREFAHL und G. HEUBLEIN, J. prakt. Chem. **20**, 323 [1963].

bei Raumtemperatur innerhalb von 4 Tagen praktisch quantitative N→O-Acylwanderung ein. Die erhaltenen *O*-Benzoyl-aminoalkohol-hydrochloride stimmen in allen Eigenschaften mit den Produkten überein, die durch kurzes Erhitzen der Oxazoline mit Salzsäure erhalten worden waren.

Die O→N-Acylwanderung erfolgt sehr schnell und praktisch quantitativ, wenn eine alkoholische Lösung der Aminoalkoholester-hydrochloride mit Alkali versetzt wird.



Die entsprechenden *trans*-diaxialen Aminoalkohole geben, wie zu erwarten, die Reaktion nicht.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3α-Benzamino-cholestanol-(2β): 5.0 g *3α-Amino-cholestanol-(2β)* werden in 100 ccm warmem Äthanol suspendiert und 4.0 g *Benzoessäureanhydrid* zugegeben. Es entsteht eine klare Lösung, die nach Stehenlassen über Nacht mit Wasser versetzt wird. Den Niederschlag saugt man ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus verd. Aceton um. Ausb. 4.8 g farblose Nadeln vom Schmp. 190–192°; $[\alpha]_D^{20}$: +48° ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{NO}_2$ (507.8) Ber. C 80.47 H 10.47 N 2.76 Gef. C 80.51 H 10.69 N 3.07

2β-Benzamino-cholestanol-(3α): Aus 3.0 g *2β-Amino-cholestanol-(3α)* erhält man, wie oben beschrieben, mit 2.5 g *Benzoessäureanhydrid* in Äthanol 2.2 g farblose Nadeln vom Schmp. 110–112°; $[\alpha]_D^{20}$: +5° ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{NO}_2$ (507.8) Ber. C 80.47 H 10.47 N 2.76 Gef. C 80.60 H 10.21 N 2.91

2'-Phenyl-(2α,3α)-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan: In 8.0 ccm frisch gereinigtes *Thionylchlorid* werden bei 0° unter Rühren 2.0 g *3α-Benzamino-cholestanol-(2β)* eingetragen, anschließend erwärmt man die rote Lösung 1 Stde. auf dem Wasserbad auf 40°. Das überschüss. Thionylchlorid wird dann i. Vak. abdestilliert. Es bleibt ein öliges Rückstand, der beim Versetzen mit Äther kristallin erstarrt. Es wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 1.8 g *Oxazolinhydrochlorid* vom Schmp. 233–235°; $[\alpha]_D^{20}$: +77° ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{NO}_2\text{Cl}$ (526.3) Ber. C 76.27 H 9.84 N 2.65 Gef. C 76.27 H 9.92 N 2.96

Das freie *Oxazolin* erhält man durch Lösen des Hydrochlorids in warmem Äthanol und Versetzen mit 5-proz. Natronlauge. Aus Methanol Schmp. 122–123°.

Das gleiche Produkt wird erhalten, wenn man *3α-Benzamino-cholestanol-(2β)* in Pyridin mit überschüss. *Methansulfochlorid* 4 Tage bei 0° stehen läßt und das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt 15 Min. mit 1-proz. methanol. Kaliumhydroxidlösung unter Rückfluß erhitzt.

Pikrat: Durch Hinzufügen einer alkohol. *Pikrinsäure*-Lösung zum *Oxazolinhydrochlorid* in Äthanol. Aus Chloroform/Petroläther Schmp. 156–158°.

$\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (718.9) Ber. N 7.79 Gef. N 7.94

2'-Phenyl-(2β,3β)-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan: Werden, wie vorstehend beschrieben, 2.0 g *2β-Benzamino-cholestanol-(3α)* mit *Thionylchlorid* umgesetzt, so erhält man nach der Aufarbeitung mit Äther 1.5 g *Oxazolinhydrochlorid* vom Schmp. 225–228°; $[\alpha]_D^{20}$: +27° ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{NO}_2\text{Cl}$ (526.3) Ber. C 76.27 H 9.84 N 2.65 Gef. C 76.02 H 9.94 N 2.91

Die freie Base erhält man durch Versetzen einer alkohol. Lösung des *Hydrochlorids* mit überschüss. 5-proz. methanol. *Kaliumhydroxid*-Lösung. Aus Methanol Schmp. 124–126°.

Pikrat: Es wird analog wie beim 2 α .3 α -Oxazolin erhalten, Schmp. 190°.

$C_{34}H_{52}NO]C_6H_2N_3O_7$ (718.9) Ber. N 7.79 Gef. N 7.77

3 α -Amino-cholestanol-(2 α)-benzoat-hydrochlorid: 1.0 g 2'-Phenyl-(2 α .3 α)-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan-hydrochlorid werden in 40 ccm siedendem Methanol gelöst, 2 ccm 5-proz. *Salzsäure* zugegeben, die Mischung wird noch 2 Min. erhitzt und dann schnell abgekühlt. Es fallen farblose Kristalle aus, die nach dem Aufbewahren im Kühlschrank abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert werden. Ausb. 0.80 g, Schmp. 230–232°, $[\alpha]_D^{20}$: +74° ($c = 1$ in $CHCl_3$).

$C_{34}H_{54}NO_2]Cl$ (544.3) Ber. C 75.00 H 9.95 N 2.61 Gef. C 75.24 H 10.00 N 2.67

3 α -Benzamino-cholestanol-(2 α): 0.3 g *3 α -Amino-cholestanol-(2 α)-benzoat-hydrochlorid* werden in 10 ccm warmem Äthanol gelöst und mit 5-proz. *Natronlauge* bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird mit Wasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag aus verd. Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.27 g farblose Nadeln vom Schmp. 188–190°; $[\alpha]_D^{20}$: +31° ($c = 1$ in $CHCl_3$).

$C_{34}H_{53}NO_2$ (507.8) Ber. C 80.47 H 10.47 N 2.76 Gef. C 80.25 H 10.20 N 2.53

3 α -Amino-cholestanol-(2 α): Zu 0.5 g 2'-Phenyl-(2 α .3 α)-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan-hydrochlorid in 30 ccm 80-proz. Essigsäure gibt man 3 ccm 20-proz. *Salzsäure* und erhitzt 8 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen und Aufbewahren im Kühlschrank wird das ausgefallene *3 α -Amino-cholestanol-(2 α)-hydrochlorid* abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.35 g, Schmp. 241–243°.

$C_{27}H_{50}NO]Cl$ (440.2) Ber. C 75.75 H 11.39 N 3.19 Gef. C 75.28 H 11.23 N 3.17

Zur Gewinnung der freien Base wird das *Hydrochlorid* in Äthanol gelöst und mit überschüss. *Natronlauge* versetzt. Der ausgefallene Niederschlag schmilzt aus Äthanol bei 200–202°; $[\alpha]_D^{20}$: +15° ($c = 1$ in $CHCl_3$).

3 α -Acetamino-cholestanol-(2 α): 0.15 g *3 α -Amino-cholestanol-(2 α)* werden in 5 ccm siedendem Essigester gelöst und mit einem Tropfen *Acetanhydrid* versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und einige Min. mit alkohol. Kaliumhydroxid erhitzt. Die beim Abkühlen ausgefallenen Blättchen schmelzen aus verd. Aceton bei 164–165°. Ausb. 0.11 g.

$C_{29}H_{51}NO_2$ (445.7) Ber. N 3.14 Gef. N 2.84

2 β -Amino-cholestanol-(3 β)-benzoat-hydrochlorid: 0.5 g 2'-Phenyl-(2 β .3 β)-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan-hydrochlorid werden in 15 ccm siedendem Methanol gelöst, 1 ccm 20-proz. *Salzsäure* wird zugegeben und 4 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich farblose Kristalle ab, die abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert werden. Man erhält 0.38 g farblose Nadeln vom Schmp. 235–238°; $[\alpha]_D^{20}$: +84° ($c = 1$ in $CHCl_3$).

$C_{34}H_{54}NO_2]Cl$ (544.3) Ber. C 75.00 H 9.95 N 2.61 Gef. C 74.90 H 10.02 N 2.66

2 β -Benzamino-cholestanol-(3 β): 0.5 g *2 β -Amino-cholestanol-(3 β)-benzoat-hydrochlorid* werden in 15 ccm warmem Äthanol gelöst und mit überschüss. *Natronlauge* versetzt. Der ausgefallene Niederschlag schmilzt aus verd. Aceton bei 208–210°, Ausb. 0.42 g; $[\alpha]_D^{20}$: –10° ($c = 1$ in $CHCl_3$).

$C_{34}H_{53}NO_2$ (507.8) Ber. C 80.47 H 10.47 N 2.76 Gef. C 80.19 H 10.25 N 2.57

2 β -Amino-cholestanol-(3 β): 0.5 g 2'-Phenyl-(2 β .3 β)-oxazolino-[5'.4':2.3]-cholestan-hydrochlorid werden in 20 ccm Eisessig und etwas Wasser gelöst und mit 2 ccm 20-proz. *Salzsäure*

unter Rückfluß erhitzt. Nach 4 Stdn. gibt man nochmal 20-proz. Salzsäure zu und erhitzt weitere 4 Stdn. Nach Aufbewahren über Nacht im Kühlschrank wird das auskristallisierte *2β-Amino-cholestanol-(3β)-hydrochlorid* abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.3 g farblose Kristalle vom Schmp. 250–253°.

$C_{27}H_{50}NO]Cl$ (440.2) Ber. C 75.75 H 11.39 N 3.19 Gef. C 75.85 H 11.09 N 3.49

Die *freie Base* erhält man durch Lösen von 0.2 g des *Hydrochlorids* in 10 ccm Äthanol und Versetzen mit überschüss. *Natronlauge*. Der ausgefallene Niederschlag schmilzt aus verd. Äthanol bei 209–211°, Ausb. 0.12 g; $[\alpha]_D^{20}$: +10° ($c = 1$ in $CHCl_3$).

2β-Acetamino-cholestanol-(3β): Werden 0.1 g *2β-Amino-cholestanol-(3β)*, wie bei der *2α-Verbindung* beschrieben, in Essigester mit *Acetanhydrid* acetyliert, so erhält man aus verd. Aceton 0.06 g farblose Kristalle vom Schmp. 198–200°.

$C_{29}H_{51}NO_2$ (445.7) Ber. N 3.14 Gef. N 2.96