

Kurt Ponsold und Dieter Klemm

Steroide, 32¹⁾

Stereospezifische Darstellung stickstoffhaltiger Steroide aus Aziridinen und vicinalen Azidoalkohol-methansulfonaten

Aus dem Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Jena, und der Sektion Chemie der Universität Jena (Eingegangen am 7. Februar 1972)

■
2 α .3 α - (6a) und 2 β .3 β -Diamino-cholestan (3a) werden aus den entsprechenden *trans*-diaxialen Azidoalkohol-sulfonaten (4, 1) über die *cis*-Diazide 5 und 2 synthetisiert. Das *trans*-diaxiale 2 β .3 α -Diamino-cholestan (9a) wird durch Ringöffnung von 2 α .3 α - und 2 β .3 β -Imino-cholestan und nachfolgende Reduktion der erhaltenen Azido-amine 8a und 11a dargestellt. Die Umsetzung der isomeren *N*-Benzoyl-aziridine 12 und 14 mit Natriumazid wird untersucht.

Steroids, 32¹⁾

Stereospecific Preparation of Nitrogen-containing Steroids from Aziridines and Vicinal Azidoalcohol Mesylates

2 α .3 α - (6a) and 2 β .3 β -Diaminocholestane (3a) are synthesized from the corresponding *trans*-diaxial azidoalcohol mesylates (4, 1) via the *cis*-diazides 5 and 2. The *trans*-diaxial 2 β .3 α -diaminocholestane (9a) is prepared by ring-opening of 2 α .3 α - and 2 β .3 β -iminocholestane and subsequent reduction of the obtained azidoamines 8a and 11a. The reaction of the isomeric *N*-benzoylaziridines 12 and 14 with sodium azide is studied.

■
Im Rahmen unserer Arbeiten über stickstoffhaltige Steroide hatten wir Verfahren zur Synthese von Azidoalkohol-sulfonaten^{2a-c)} und Aziridinen^{3a, 3a-e)} ausgearbeitet. Beide Substanzklassen erwiesen sich als gut geeignete Ausgangsmaterialien für die Darstellung von anderen, sonst nur schwer zugänglichen stickstoffhaltigen Steroiden.

In Weiterführung dieser Arbeiten untersuchten wir nun einige Möglichkeiten zur stereospezifischen Synthese von Steroiden mit zwei benachbarten stickstoffhaltigen Gruppen. Derartige Verbindungen sind für die Synthese von neuartigen heterocyclisch kondensierten Steroiden von Interesse.

¹⁾ 31. Mitteil.: M. Hübner und I. Noack, J. prakt. Chem., im Druck.

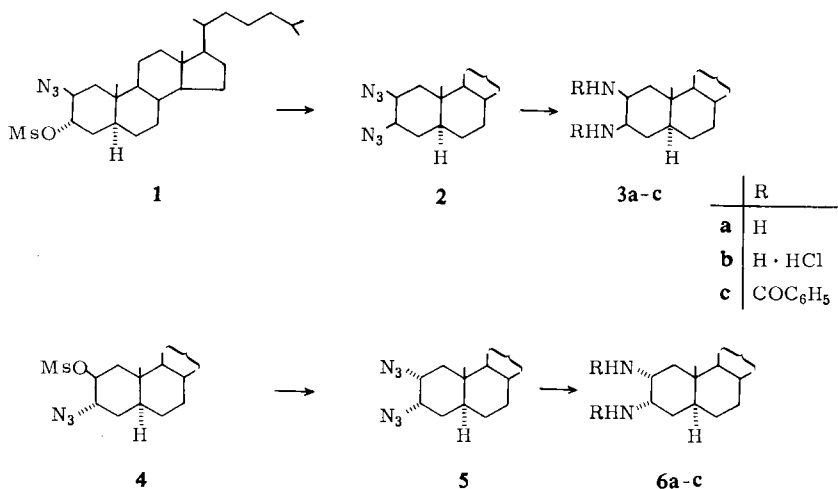
²⁾ 2a) G. Drefahl, K. Ponsold und G. Schubert, J. prakt. Chem. **311**, 919 (1969); 2b) B. Schönecker und K. Ponsold, Z. Chem. **11**, 148 (1971); 2c) K. Ponsold, Chem. Ber. **97**, 3524 (1964).

³⁾ 3a) K. Ponsold und D. Klemm, Chem. Ber. **99**, 1502 (1966); 3b) K. Ponsold und H. Groh, ebenda **98**, 1009 (1965); 3c) G. Drefahl, K. Ponsold und B. Schönecker, ebenda **98**, 186 (1965); 3d) K. Ponsold und D. Eichhorn, Z. Chem. **8**, 59 (1968); 3e) G. Drefahl, K. Ponsold und D. Eichhorn, Chem. Ber. **101**, 1633 (1968).

Steroide mit *trans*-diaxialer Stellung beider Stickstoffsubstituenten sollten durch Ringöffnung von Aziridinen mit stickstoffhaltigen Nucleophilen unter S_N2 -Bedingungen zugänglich sein⁴⁾. Für die Synthese der entsprechenden *cis*-Verbindungen kamen nucleophile Substitutionen der Azidoalkohol-sulfonate in Betracht^{3b)}. Es mußte hierbei aber berücksichtigt werden, daß diese Substitutionen auch unter Nachbargruppenbeteiligung der Azidgruppe⁵⁾ ablaufen können, wodurch Verbindungen mit *trans*-Konfiguration der funktionellen Gruppen entstehen.

Wir untersuchten zunächst die Umsetzung der *trans*-diaxialen Azidoalkohol-sulfonate mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid. Dabei wurden aus 2β -Azido-cholestanol-(3α)-mesylat (**1**) und 3α -Azido-cholestanol-(2β)-mesylat (**4**) zwei Diazide **2** und **5** erhalten. Die Bildung von zwei verschiedenen Diaziden zeigte bereits, daß zumindest in einem Falle die Substitution ohne Nachbargruppenbeteiligung abgelaufen war.

Durch Reduktion der Diazide mit Lithiumaluminiumhydrid entstanden die Diamine **3a** und **6a**, die beide nicht mit dem aus den Aziridinen **7** und **10** erhaltenen *trans*-diaxialen Diamin **9a** identisch waren.

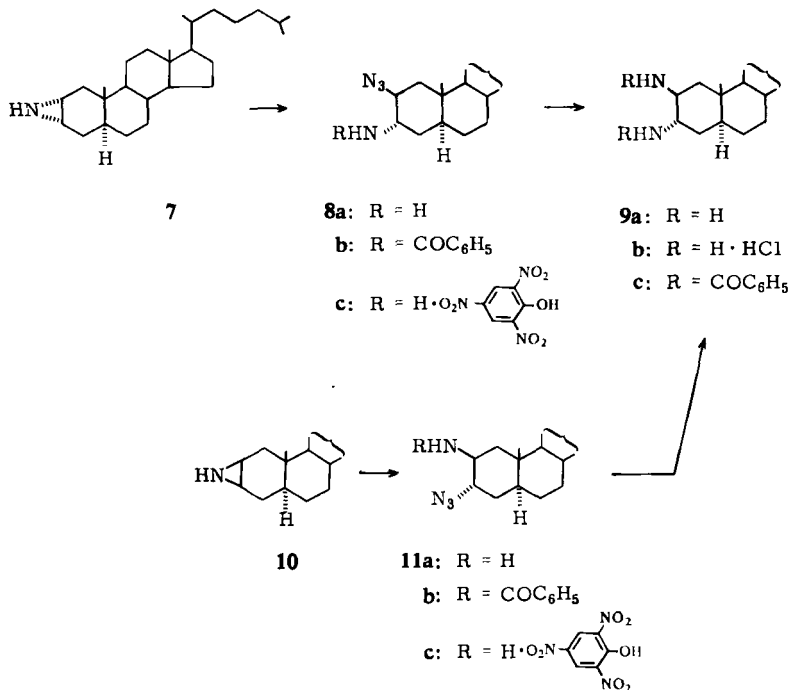


Damit war bewiesen, daß unter den angewandten Bedingungen die Substitution des Mesylats durch Azid ohne Nachbargruppenbeteiligung abläuft und Verbindungen mit *cis*-Stellung der funktionellen Gruppen entstehen. Das Diazid **2** sowie das Diamin **3a** besitzen also β -Konfiguration, die entsprechenden Verbindungen **5** und **6a** α -Konfiguration. Die Diamine **3a** und **6a** wurden als Dihydrochloride **3b** und **6b** isoliert und als Dibenzamide **3c** und **6c** charakterisiert.

Für die Darstellung von Steroiden mit *trans*-Stellung der benachbarten Stickstoffsubstituenten wählten wir als nucleophiles Reagenz zur Ringöffnung der Aziridine ebenfalls die Azidgruppe. Es wurden zunächst die gleichen Reaktionsbedingungen angewendet, Natriumazid in Dimethylsulfoxid, die sich bei früheren Untersuchungen über die Spaltung von Steroidepoxiden bewährt hatten⁴⁾.

⁴⁾ K. Ponsold, Chem. Ber. **95**, 1727 (1962).

⁵⁾ A. Streitwieser jr. und S. Pulver, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1587 (1964).



Aus 2 α ,3 α -Imino-cholestan (7) wurde 2 β -Azido-3 α -amino-cholestan (8a) und aus dem 2 β ,3 β -Isomeren 10 3 α -Azido-2 β -amino-cholestan (11a) in befriedigenden Ausbeuten erhalten. Nahezu quantitativ entstehen die Azidoamine 8a und 11a, wenn die Ringöffnung der Aziridine mit Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform bei Raumtemperatur erfolgt.

Zur Charakterisierung wurden aus 8a und 11a die Benzamide 8b und 11b sowie die Pikrate 8c und 11c dargestellt. Die *trans*-diaxiale Struktur der Azidoamine wurde in Analogie zum *trans*-diaxialen Reaktionsverlauf bei der Umsetzung der Iminocholestane mit Halogenwasserstoffsäuren bzw. allen anderen bisher zur Ringöffnung verwendeten Reagenzien^{3 a, 6, 7)} und in Anlehnung an die Ergebnisse von Guthrie und Murphy^{8, 9)} sowie von Swift und Swern¹⁰⁾ formuliert.

In Übereinstimmung mit der abgeleiteten diaxialen Konfiguration entsteht bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid aus beiden Azidoaminen 8a und 11a das gleiche Diamin, 2 β ,3 α -Diamino-cholestan (9a). Es wurde als Dihydrochlorid 9b und Dibenzamid 9c charakterisiert.

Im Zusammenhang mit der Ringöffnung der *N*-unsubstituierten Aziridine mit Natriumazid zu Azidoaminen war das reaktive Verhalten der entsprechenden *N*-Ben-

6) A. Hassner und C. Heathcock, Tetrahedron Letters [London] 1963, 363.

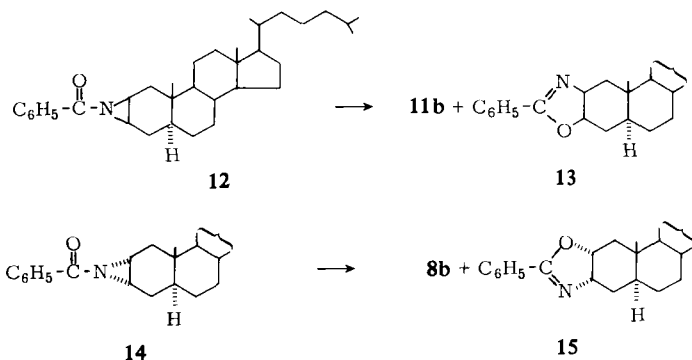
7) A. Hassner und C. Heathcock, J. org. Chemistry 30, 1784 (1965).

8) R. D. Guthrie und D. Murphy, J. chem. Soc. [London] 1965, 3828.

9) R. D. Guthrie und D. Murphy, ebenda 1963, 5288.

10) G. Swift und D. Swern, J. org. Chemistry 32, 511 (1967).

zoyl-aziridine gegenüber Natriumazid von Interesse. Untersuchungen an *N*-Benzoyl-aziridinen der Kohlenhydrate⁸⁾ hatten ergeben, daß bei der Umsetzung mit Natriumazid in Dimethylformamid Gemische aus Benzaminoaziden und Oxazolinen entstehen.



Wurde 2β,3β-Benzoylimino-cholestan (**12**) mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid bei 60° umgesetzt, so erfolgte sowohl *trans*-diaxiale Ringöffnung zu 3α-Azido-2β-benzamino-cholestan (**11b**) (40%) als auch Isomerisierung zu 2'-Phenyl-4'α,5'α-dihydro-cholestan[2.3-*d*]oxazol (**13**)^{11,12} (13%). Die analoge Reaktion von 2α,3α-Benzoylimino-cholestan (**14**) lieferte ein Produkt, das 76% 2β-Azido-3α-benzamino-cholestan (**8b**) enthielt. Die Isolierung des als Nebenprodukt gebildeten Oxazolins **15** (10%)^{11,12} gelang erst nach Reduktion des Azidobenzamids **8b** mit dem System Natriumborhydrid/Kobalt(II)-tris-2,2'-bipyridyl-bromid¹³⁾. Dabei wurde nach anschließender Benzoylierung 2β,3α-Bis-benzamino-cholestan (**9c**) erhalten.

Die Untersuchungen zeigen, daß Aziridine und Azidoalkohol-sulfonate ausgezeichnete Ausgangssubstanzen zur stereospezifischen Synthese von *trans*-Azidoaminen, *trans*-Diaminen, *cis*-Diaziden¹⁴⁾ und *cis*-Diaminen¹⁴⁾ der Steroidreihe darstellen.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die spezifische Drehung der Substanzen wurde in 1 proz. Chloroformlösung bei Raumtemperatur gemessen.

2β,3β-Diazido-cholestan (**2**): 5.00 g 2β-Azido-cholestanol-(3α)-methansulfonat (**1**)^{3a)} werden in 300 ccm Dimethylsulfoxid mit 25.0 g Natriumazid 8 Stdn. bei 100° gerührt. Man gießt in Wasser, äthert aus, wäscht, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in Petroläther (30–50°) an 100 g Aluminiumoxid chromatographiert. Durch Eluieren

¹¹⁾ K. Ponsold und B. Häfner, Chem. Ber. **98**, 1487 (1965).

¹²⁾ G. Drefahl, K. Ponsold und D. Klemm, J. prakt. Chem. **38**, 168 (1968).

¹³⁾ K. Ponsold, J. prakt. Chem. **36**, 148 (1967).

¹⁴⁾ Über die Darstellung von *cis*-2,3-Diazido- und -Diaminoderivaten von 5α-Androstanon-(17) berichtete kürzlich Klimstra in einem Patent¹⁵⁾.

¹⁵⁾ P. D. Klimstra, Amer. Pat. 3511859, C. A. **73**, 15112u (1970).

mit Benzol und Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 3.90 g (87%) farblose Nadeln vom Schmp. 72–75°. $[\alpha]_D^{20}$: +5°.

$C_{27}H_{46}N_6$ (454.7) Ber. C 71.32 H 10.20 N 18.48 Gef. C 71.42 H 10.20 N 18.56

2a.3a-Diazido-cholestan (5): 5.00 g 4^{3a}) werden wie vorstehend mit Natriumazid umgesetzt. Nach Säulenchromatographie erhält man aus Äthanol 3.15 g (70%) farblose Nadeln vom Schmp. 108–110°. $[\alpha]_D^{20}$: –2°.

$C_{27}H_{46}N_6$ (454.7) Ber. C 71.32 H 10.20 N 18.48 Gef. C 71.46 H 10.23 N 18.63

2β.3β-Diamino-cholestan-dihydrochlorid (3b): 0.50 g 2 werden in 65 ccm absol. Äther mit 1.00 g Lithiumaluminiumhydrid 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zersetzen wird ausgeäthert, getrocknet und in die eingeeengte Lösung Chlorwasserstoff eingeleitet. Die farblose Fällung wird aus salzsäurehaltigem verd. Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.23 g (44%), Schmp. 345–351° (Zers.).

2β.3β-Bis-benzamino-cholestan (3c): 1.00 g 2 werden wie vorstehend reduziert. Die nach der Aufarbeitung erhaltene Ätherlösung (40 ccm) wird im Gemisch mit 120 ccm absol. Äthanol und 2.00 g Benzoesäureanhydrid 40 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Durch Ausfällen mit Wasser erhält man 0.50 g (27%) farblose Nadeln, die aus wäbr. Aceton umkristallisiert werden. Schmp. 207–208°, $[\alpha]_D^{20}$: +22°.

$C_{41}H_{58}N_2O_2$ (610.9) Ber. C 80.60 H 9.57 N 4.59 Gef. C 80.05 H 9.59 N 4.52

2a.3a-Diamino-cholestan-dihydrochlorid (6b): 0.50 g 5 werden wie bei 3b umgesetzt. Ausb. 0.33 g (63%), Schmp. 358–363° (Zers.).

$C_{27}H_{52}N_2Cl_2$ (475.6) Ber. C 68.18 H 11.01 N 5.89 Cl 14.91
Gef. C 67.90 H 11.04 N 5.77 Cl 14.50

2a.3a-Bis-benzamino-cholestan (6c): 1.00 g 5 werden, wie für 3c beschrieben, reduziert und mit Benzoesäureanhydrid umgesetzt. Ausb. 973 mg (72%), Schmp. 284–287°, $[\alpha]_D^{20}$: +26°.

$C_{41}H_{58}N_2O_2$ (610.9) Ber. C 80.60 H 9.57 N 4.59 Gef. C 80.74 H 9.40 N 4.68

2β-Azido-3a-benzamino-cholestan (8b): 1.00 g 7^{3a}) werden mit etwa 8 g Stickstoffwasserstoffsäure in 200 ccm Chloroform 50 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Man gießt in wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung ein, extrahiert mit Chloroform, wäscht, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in 125 ccm absol. Äthanol mit 1.00 g Benzoesäureanhydrid, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt. Man erhält 1.30 g (94%) farblose Nadeln vom Schmp. 144–147°, $[\alpha]_D^{20}$: +53°.

$C_{34}H_{52}N_4O$ (532.8) Ber. C 76.64 H 9.83 N 10.51 Gef. C 76.41 H 9.98 N 10.55

2β-Azido-3a-amino-cholestan-pikrat (8c): 0.50 g 7^{3a}) werden wie vorstehend mit Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus verd. Methanol erhält man 0.54 g (81%) 8a in farblosen Nadeln vom Schmp. 72–76°. Nach Lösen in Äther wird mit Pikrinsäure versetzt, abgesaugt und aus verd. Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.32 g (37%), Schmp. 237–240° (Zers.).

$C_{27}H_{49}N_4C_6H_2N_3O_7$ (657.8) Ber. C 60.25 H 7.81 N 14.90 Gef. C 60.62 H 8.04 N 14.87

3a-Azido-2β-benzamino-cholestan (11b): 1.00 g 10^{3a}) werden, wie für 8b beschrieben, mit Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt und benzoiliert. Aus verd. Methanol erhält man unter Aktivkohlezusatz 1.00 g (72%) farblose Kristalle vom Schmp. 127–130°. $[\alpha]_D^{20}$: +49°.

$C_{34}H_{52}N_4O$ (532.8) Ber. C 76.64 H 9.83 Gef. C 76.98 H 10.08

3a-Azido-2β-amino-cholestan-pikrat (11c): 0.50 g 10^{3a}) werden, wie für 8c beschrieben, mit Stickstoffwasserstoffsäure zu 11a umgesetzt. Schmp. 63–65°. Mit Pikrinsäure in Äther erhält man aus der Base 0.28 g (33%) gelbe Nadeln vom Schmp. 209–211° (Zers.).

$C_{27}H_{49}N_4C_6H_2N_3O_7$ (657.8) Ber. C 60.25 H 7.81 N 14.90 Gef. C 60.82 H 8.07 N 14.94

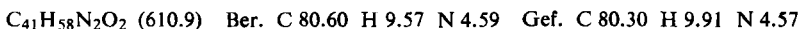
2 β .3 α -Diamino-cholestan-dihydrochlorid (9b)

a) 3.00 g **8a** werden, wie bei **3b** beschrieben, in 500 ccm absol. Äther mit 3.50 g *Lithiumaluminiumhydrid* reduziert. Nachfolgend wird mit *Chlorwasserstoff* behandelt und die farblose Fällung aus salzsäurehaltigem verd. Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.35 g (40%), Schmp. 346–348° (Zers.).

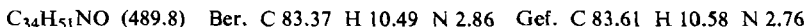
b) 0.50 g **11a** werden wie vorstehend umgesetzt. Man erhält farblose Nadeln vom Schmp. 345–348° (Zers.), Ausb. 0.20 g (36%).



2 β .3 α -Bis-benzamino-cholestan (9c): 0.70 g **8b** werden in 120 ccm absol. Äthanol mit 0.07 g wasserfreiem *Kobalt(II)-bromid*, 0.14 g *α . α' -Bipyridyl* und 0.19 g *Natriumborhydrid* 30 Min. bei Raumtemp. stengelassen. Man verdünnt mit Methanol auf ca. 300 ccm und gießt in Wasser. Es wird ausgeäthert, gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 140 ccm absol. Äthanol mit 0.70 g *Benzoessäureanhydrid* benzoiliert. Aus verd. Aceton erhält man 0.35 g (43%) farblose Kristalle vom Schmp. 177–182°. [α]_D²⁰: +95°.



3 α -Azido-2 β -benzamino-cholestan (11b) und 2'-Phenyl-4' α .5' α -dihydro-cholestan[2.3-d]-oxazol (13): 0.70 g **12**^{3a}) werden in 175 ccm Dimethylsulfoxid mit 7.00 g *Natriumazid* 10 Stdn. bei 60° gerührt. Durch Ausfällen mit Wasser erhält man 0.70 g Rohprodukt vom Schmp. 53–68°. Man löst das Rohprodukt in Petroläther (30–50°)/Benzol (1:1) und chromatographiert an 100 g Kieselgel. Mit Benzol/Petroläther (10:1) und Benzol isoliert man zuerst 0.09 g (13%) **13** vom Schmp. 140–144°.



Danach erhält man mit Gemischen aus Benzol und Äthanol 0.30 g (40%) **11b** vom Schmp. 108–122°.

2 β -Azido-3 α -benzamino-cholestan (8b) und 2'-Phenyl-4' β .5' β -dihydro-cholestan[3.2-d]-oxazol (15): 0.70 g **14**^{3a}) werden wie vorstehend mit *Natriumazid* zu 0.70 g Rohprodukt vom Schmp. 85–90° umgesetzt. Aus 0.30 g dieses Rohprodukts erhält man durch häufiges Umkristallisieren aus Methanol 0.25 g (76%) **8b** vom Schmp. 144–147°. [α]_D²⁰: +56°. Die restlichen 0.40 g des Rohprodukts werden wie bei **9c** reduziert und der Rückstand in Petroläther (30–50°)/Benzol (10:1) gelöst und an 40 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol/Äthanol (10:1) erhält man 0.04 g (10%) **15** vom Schmp. 80–85°.

