

# Notiz zur Darstellung und Zuordnung der epimeren 3-Acetamino-cholest-1-ene

VON GÜNTHER DREFAHL, KURT PONSOLD und HERMANN SCHULZE

## Inhaltsübersicht

Die Darstellung und Trennung der epimeren 3-Acetamino-cholest-1-ene wird beschrieben. Ihre Zuordnung erfolgt durch Hydrierung zu den bekannten 3-Acetamino-cholestanen.

Im Rahmen von Untersuchungen über den Richteffekt der Acetaminogruppe bei Additionen an acetylierte Allylamine wurden die isomeren 3-Acetamino-cholest-1-ene benötigt. Zur Synthese dieser Verbindungen ist das aus 2 $\alpha$ -Bromcholestan-3-on<sup>1)</sup> leicht zugängliche Cholest-1-en-3-on<sup>2)</sup> gut geeignet. Es läßt sich in normaler Reaktion in das Oxim überführen, das allerdings infolge seiner guten Löslichkeit nur mit großen Verlusten analysenrein erhalten werden kann. Es ist deshalb vorteilhaft, das rohe Cholest-1-en-3-on-oxim zu reduzieren. Die partielle Reduktion der Oximgruppe gelingt mit Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Äther unter den von R. A. B. BANNARD und A. F. McKAY<sup>3)</sup> für analoge Verbindungen angegebenen Bedingungen. Nach Acetylierung mit Pyridin-Acetanhydrid erhält man die isomeren 3-Acetamino-cholest-1-ene in 84proz. Ausbeute. Beim Erhitzen des Acetylierungsproduktes mit wenig Petroläther bleibt ein einheitliches Acetamin vom Schmp. 237° zurück. Durch Chromatographie der Petroläthermutterlaugen über Aluminiumoxyd erhält man zunächst noch eine geringe Menge der Verbindung vom Schmp. 237° und anschließend ein Acetamin, das nach nochmaligem Chromatographieren bei 166–167° schmilzt.

Die Zuordnung der erhaltenen 3-Acetamino-cholest-1-ene war durch Hydrierung zu den bekannten 3 $\alpha$ - und 3 $\beta$ -Acetamino-cholestanen möglich. Dabei erhält man aus der Substanz vom Schmp. 237° 3 $\beta$ -Acetaminocholestan vom Schmp. 241–242° (lit. 243°)<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> L. F. FIESER u. X. A. DOMINGUEZ, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1706 (1953); A. BUTENANDT u. A. WOLFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2093 (1935).

<sup>2)</sup> A. BUTENANDT, L. MAMOLI, H. DANNENBERG, L.-W. MASCH u. J. PALAND, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1620 (1939).

<sup>3)</sup> R. A. B. BANNARD u. A. F. McKAY, Canad. J. chem. **33**, 1166 (1955).

<sup>4)</sup> C. W. SHOPPEE, D. E. EVANS, H. C. RICHARDS u. G. H. R. SUMMERS, J. chem. Soc. [London] **1956**, 1649.

Das Acetamin vom Schmp. 166–167° gibt 3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan mit einem Schmelzpunkt von 213° (Lit. 216°)<sup>2)</sup>. Bei der Synthese entstehen 3 $\beta$ - und 3 $\alpha$ -Acetaminocholest-1-en im Verhältnis 2:1.

Das IR-Spektrum von 3 $\beta$ -Acetamino-cholest-1-en in KBr zeigt eine starke Carbonylbande bei 1652 cm<sup>-1</sup>, eine NH-Deformationsbande bei 1570 cm<sup>-1</sup>, gebundene NH-Banden bei 3280 cm<sup>-1</sup>, 3200 cm<sup>-1</sup> und 3075 cm<sup>-1</sup>. Die CH-Valenzschwingung der Doppelbindung liegt bei 3025 cm<sup>-1</sup>. Die entsprechenden Banden von 3 $\alpha$ -Acetamino-cholest-1-en liegen bei 1668 cm<sup>-1</sup>, 1555 cm<sup>-1</sup>, 3290 cm<sup>-1</sup> und 3190 cm<sup>-1</sup> sowie bei 3042 cm<sup>-1</sup>.

## Beschreibung der Versuche

### Cholest-1-en-3-on-oxim

5 g Cholest-1-en-3-on (0,013 Mol) werden in 175 cm<sup>3</sup> Äthanol gelöst und nach Zugabe von 1,4 g Hydroxyaminhydrochlorid (0,02 Mol) und 1,6 g wasserfreiem Natriumacetat (0,02 Mol) 12 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Stehen über Nacht gießt man die Lösung langsam unter kräftigem Rühren in 1250 cm<sup>3</sup> Wasser, wobei das Oxim ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 62%. Eine Probe davon schmolz nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 132–133°.

C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO (399,7) ber.: C 81,14; H 11,35; N 3,51;  
gef.: C 80,78; H 11,36; N 3,71.

$[\alpha]_D^{20} = + 86^\circ$  (c = 1,2; CHCl<sub>3</sub>)

### Reduktion des Cholest-1-en-3-on-oxims

Zu einer schwach siedenden, ätherischen Suspension von 0,86 g (0,023 Mol) LiAlH<sub>4</sub> tropft man langsam unter Hindurchleiten von Stickstoff eine Lösung von 1 g (0,0025 Mol) rohem Cholest-1-en-3-on-oxim in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äther. Das Reaktionsgemisch wird weitere 6 Stunden zum Sieden erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Anschließend hydrolysiert man wie üblich, filtriert die entstandenen Hydroxyde ab und extrahiert sie einige Male mit Äther. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die zurückbleibende fast farblose Substanz hat sirupähnliche Konsistenz und kristallisiert nicht.

### Acetylierung der epimeren 3-Amino-cholest-1-ene

Das Reduktionsprodukt wird in Pyridin gelöst, das gleiche Volumen Acetanhydrid hinzugefügt, und das Gemisch eine Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die 3-Acet-amino-cholest-1-ene fallen direkt aus der Lösung aus, werden scharf abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Ausbeute 84%.

### Trennung der 3 $\alpha$ - und 3 $\beta$ -Acetamino-cholest-1-ene

a) 1 g Isomerenmischung wird mit 12 cm<sup>3</sup> Petroläther (Sdp. 57–59°) 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt, die Suspension filtriert, der Rückstand (0,6 g) noch 2mal mit je 5 cm<sup>3</sup>

siedendem Petroläther gewaschen und anschließend getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man seidenglänzende Blättchen vom Schmp. 237°.

$C_{29}H_{49}NO$  (427,7) ber.: C 81,44; H 11,55; N 3,28;  
gef.: C 81,26; H 11,45; N 3,22.

$[\alpha]_D^{20} = + 23,75$  ( $c = 0,8$ ;  $CHCl_3$ ).

b) Die Petroläthermutterlauge wird an Aluminiumoxyd (neutral, Aktivitätsstufe II) chromatographiert. Durch Eluieren mit Benzol erhält man eine geringe Menge einer gelbbraunen Substanz, die nicht identifiziert wurde. Die anschließende Verwendung von Benzol/Äther (5:1) ergibt zunächst 30 mg der Verbindung von Schmp. 237° und darauf 290 mg eines Stoffes vom Schmp. 144–148°. Das Hauptprodukt wird zur weiteren Reinigung nochmals an Aluminiumoxyd chromatographiert. Nach dem Eluieren mit Benzol/Äther, Abdampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Aceton hat die Verbindung den Schmp. 166–167°.

$C_{29}H_{49}NO$  (427,7) ber.: C 81,44; H 11,55; N 3,28;  
gef.: C 81,04; H 12,07; N 3,56.

$[\alpha]_D^{20} = + 77,5$  ( $c = 0,8$ ;  $CHCl_3$ ).

### Hydrierung der 3-Acet-amino-cholest-1-ene

Man löst 0,25 g der Verbindung vom Schmp. 237° in Eisessig und hydriert nach Zugabe von 0,25 g ADAMS-Katalysator unter Normaldruck bei Zimmertemperatur. In 15 Minuten ist die Hydrierung beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Stehen über Nacht kristallisiert 3  $\beta$ -Acetamino-cholestan in sternchenförmigen Kristallen aus. Schmp. 241–242° (aus Methanol  $[\alpha]_D^{20} = + 12$ ; ( $c = 1,6$ ;  $CHCl_3$ ) (Lit. 243°).  $[\alpha] = + 12^\circ$  ( $CHCl_3$ )<sup>4</sup>).

Unter den gleichen Bedingungen werden 75 mg der Verbindung vom Schmp. 166–167° in 30 Minuten zu 3  $\alpha$ -Acetamino-cholestan hydriert. Schmp. 213° (aus Aceton) (Lit. 216°)<sup>4</sup>).

Jena, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 5. Juni 1962.