

Stickstoffhaltige Steroide. III¹⁾

Darstellung von vicinalen Aminoalkoholen durch Aufspaltung von Epoxyden mit Ammoniak

VON KURT PONSOLD

Inhaltsübersicht

Es wird ein Verfahren zur Synthese von vicinalen Aminoalkoholen der Steroidreihe beschrieben. Durch Aufspaltung von Steroidepoxyden mit Ammoniak in Äthylenglykol entstehen Aminoalkohole mit diaxialer Stellung der funktionellen Gruppen.

Stickstoffhaltige Steroide gewinnen sowohl in theoretischer Hinsicht²⁾ als auch wegen ihrer pharmakologisch interessanten Eigenschaften³⁾ zunehmendes Interesse. In Fortführung früherer Untersuchungen über stickstoffsubstituierte Steroide wurde die Synthese von vicinalen Aminoalkoholen mit den funktionellen Gruppen am Perhydrocyclopentanophenanthrenring näher untersucht. Derartige Verbindungen sind bisher nur in geringer Zahl beschrieben worden. Die Synthese erfolgte durch Reduktion der Oxime von α -Hydroxyketonen⁴⁾⁵⁾ sowie durch Umsetzung von acetylierten

¹⁾ II. Mitteil. K. PONSOLD, Chem. Ber., im Druck.

²⁾ R. J. W. CREMLYN, D. L. GERMAISE u. C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1847.

a) D. H. R. BARTON u. L. R. MORGAN jr., Proceedings of the Chem. Soc. **1961**, 206.

b) C. W. SHOPPEE, D. E. EVANS u. G. H. R. SUMMERS, J. chem. Soc. [London] **1957**, 97.

c) F. RAMIREZ u. S. STEFISJ, J. Amer. chem. Soc. **78**, 644 (1956).

d) M. SVOBODA, M. TICHÝ, J. FAJKOS u. J. SICHER, Tetrahedron Letters [London] **16**, 717 (1962).

³⁾ H. B. BROWN, H. R. MATZUK, D. R. HOFF u. H. SARETT, J. org. Chem. **26**, 5052 (1961); V. GEORGIAN, J. F. KERWIN u. M. E. WOLFF, U. S. 2983736 = Chem. Abstr. **55**, 21174 (1961). D. GOULD, E. L. SHAPIRO, L. E. FINCKENOR, F. GRUEN u. E. H. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3158 (1956); S. UCHINO, Y. HISAMI, Y. URSHIBARA, Y. KUROSOVA u. J. CHUMA, Jap. P. 12231 (60) = Chem. Abstr. **55**, 11470 (1961).

⁴⁾ L. RUZICKA u. H. F. MELDAHL, Helv. chim. Acta **24**, 1321 (1941); D. A. PRINS u. C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. [London] **1946**, 494, ferner Zit. 2.

⁵⁾ G. DREFAHL u. K. PONSOLD, Chem. Ber. **91**, 271 (1958).

Allylaminen mit Persäuren zu Acetaminoepoxyden, die anschließend durch verdünnte Mineralsäuren zu Acetaminoalkoholen⁵⁾ gespalten wurden.

In neuester Zeit wurde gefunden, daß die aus Epoxyden leicht zugänglichen Steroidazidohydrine in guten Ausbeuten zu vicinalen Aminoalkoholen reduziert werden können⁶⁾.

Der kürzeste Weg der Darstellung von vicinalen Aminoalkoholen sollte in der Spaltung von Steroidepoxyden mit Ammoniak bestehen. In früheren Versuchen war gefunden worden, daß Cholesterin- α -epoxyd von Ammoniak in Benzol- oder Dioxanlösung bei 160° im Bombenrohr nicht angegriffen wird. Auch 2,3- α - und 2,3- β -Epoxycholestan wurden unter diesen Bedingungen unverändert zurückgewonnen. Setzt man 2,3- α - sowie 2,3- β -Epoxycholestan jedoch in alkoholischer Lösung mit Ammoniak um, so entstehen stickstoffhaltige Produkte, die sich allerdings nur schwer reinigen lassen. Während diese Untersuchungen in Gang waren, beschrieben E. BATRES, G. MONROY und H. J. RINGOLD⁷⁾ erstmals die Öffnung eines Steroidepoxydes mit Aminen. Durch Erhitzen von 5,6 α -Epoxy-3-cycloäthylendioxy-androstan-17- β -ol mit den sekundären Basen Piperidin und Dimethylamin in Äthylenglykol wurden 6 β -Piperidino-3-cycloäthylendioxy-androstan-5 α ,17 β -diol bzw. die entsprechende 6 β -Dimethylaminoverbindung in guten Ausbeuten erhalten. Nachdem diese Untersuchungen abgeschlossen waren, erhielten wir von einer Arbeit von M. SVOBODA, M. TICHÝ, J. FAJKOS und J. SICHER^{2d)} Kenntnis, in der die Spaltung von 2,3 α -, 2,3 β - sowie 3,4 α -Epoxycholestan mit alkoholischem Ammoniak bei 180° beschrieben wird.

Für die eigenen Versuche wurde Äthylenglykol als Lösungsmittel verwendet, da hierbei etwas einheitlichere Produkte entstehen.

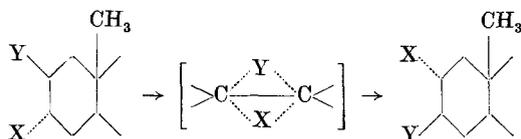
Es wurde die Spaltung einer größeren Zahl von Steroidepoxyden mit Ammoniak untersucht, einmal um das reaktive Verhalten von Epoxyden in verschiedenen Stellungen des Steroidringsystems kennen zu lernen, zum anderen um festzustellen, ob die nach der Regel der diaxialen Epoxydöffnung zu erwartenden diaxialen Aminoalkohole unter den recht scharfen Reaktionsbedingungen beständig sind oder ob sie sich weitgehend in die stabileren diäquatorialen Produkte umlagern. Diaxialdiäquatorial-Umlagerungen erfolgen in der Steroidreihe recht leicht bei Dihalogeniden. In neuer Zeit wurde von D. H. R. BARTON und J. F. KING⁸⁾ über die Umlagerung von Halogenhydrinestern beim Erhitzen auf 136° berichtet. Die Umlagerung erfolgte intramolekular unter Substituentenaustausch über folgende Zwi-

⁵⁾ K. PONSOLD, Chem. Ber., im Druck sowie in Vorbereitung.

⁷⁾ E. BATRES, G. MONROY u. H. J. RINGOLD, J. org. Chem. **26**, 878 (1961).

⁸⁾ D. H. R. BARTON u. J. F. KING, J. chem. Soc. [London] **1958**, 4398.

schenprodukte:



Aus den untersuchten Epoxyden wurde in allen Fällen als Hauptprodukte die diaxial-substituierten Aminoalkohole erhalten. Es erfolgt also auch unter den scharfen Reaktionsbedingungen keine Umlagerung. Erhitzt man 6,7 β -Epoxycholestan-3 β -ol-acetat⁹⁾ mit Glykol, das bei 0° mit Ammoniak gesättigt wurde, im Bombenrohr 20–24 Stunden auf 130–140°, so erhält man in guten Ausbeuten 7 α -Amino-cholestan-3 β ,6 β -diol. Das isomere 6,7 α -Epoxycholestan-3 β -ol-acetat¹⁰⁾ gibt 6 β -Amino-cholestan-3 β ,7 α -diol. Unter den gleichen Bedingungen werden auch 5,6 α -Epoxycholestan-3 β -ol¹¹⁾ und 5,6 β -Epoxycholestan-3 β -ol-acetat¹²⁾ zu 6 β -Amino-cholestan-3 β ,5 α -diol bzw. 5 α -Amino-cholestan-3 β -ol geöffnet. Aus 1,2 β -Epoxycholestan-3 β -ol¹³⁾ erhält man 1 α -Amino-cholestan-2 β ,3 β -diol. Die Reaktionsprodukte mit 2,3 α -Epoxycholestan¹⁴⁾ und 2,3 β -Epoxycholestan¹⁵⁾ sind weniger einheitlich. Da die chromatographische Reinigung der freien Basen nur schwierig durchführbar ist, wurden sie acetyliert und dann an Aluminiumoxyd chromatographiert. Auf diese Weise war es möglich, 2 β -Acetamino-cholestan-3 α -ol-acetat und 3 α -Acetaminocholestan-2 β -ol-acetat in befriedigender Ausbeute darzustellen. Aus dem Spaltprodukt von 4,5 α -Epoxycholestan¹⁶⁾ ließ sich 4 β -Amino-cholestan-5 α -ol chromatographisch abtrennen, aber auch dieser Aminoalkohol läßt sich besser über das Acetat reinigen. Während man aus 4,5 α -Epoxycholestan-3 β -ol-acetat¹⁷⁾ in guter Ausbeute 4 β -Aminocholestan-3 β ,5 α -diol erhält, läßt sich aus dem Reaktionsprodukt von 4,5 β -Epoxycholestan-3 β -ol-acetat¹⁸⁾ 4 ξ -Amino-coprostan-3 β ,5 β -diol erst nach wiederholtem Chromatographieren in mäßiger Ausbeute isolieren.

Bei allen untersuchten Verbindungen wurde bei der Öffnung der Epoxyde unter den angewandten Bedingungen im Molekül vorhandene Estergruppen

⁹⁾ H. B. HENBEST u. T. J. WRIGHLY, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5151 (1959).

¹⁰⁾ D. R. JAMES, R. W. REES u. C. W. SHOPPÉE, J. chem. Soc. [London] **1955**, 1370.

¹¹⁾ TH. WESTPHALEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **48**, 1064 (1915).

¹²⁾ L. F. FIESER u. M. FIESER, Steroids, S. 198, Reinhold Publ. Corp., New York 1959.

¹³⁾ H. B. HENBEST u. R. L. A. WILSON, J. chem. Soc. [London] **1957**, 1958.

¹⁴⁾ A. FÜRST u. PL. A. PLATTNER, Helv. chim. Acta **32**, 275 (1949).

¹⁵⁾ G. H. ALT u. D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. [London] **1954**, 4284.

¹⁶⁾ J. M. HEILBRONN, W. SHAW u. F. SPRING, Rec. trav. Chim. Pays-Bas **57**, 529 (1938).

¹⁷⁾ PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER u. A. B. KULKARIRI, Helv. chim. Acta **32**, 1070 (1949).

¹⁸⁾ PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER u. A. B. KULKARIRI, Helv. chim. Acta **31**, 1822 (1948).

vollständig verseift. Sollen diese Gruppen erhalten bleiben, so müssen die Epoxyde mit Natriumazid zu Azidohydrinen geöffnet und diese mit Hydrazinhydrat-RANEY-Nickel reduziert werden. Das letztgenannte Verfahren ist der direkten Öffnung mit Ammoniak ferner immer dann vorzuziehen, wenn bei der direkten Spaltung schwer zu reinigende Produkte entstehen; da bei dem Verfahren über die Azidohydrazine die Aminoalkohole in allen bisher untersuchten Fällen in reiner Form anfielen. Die Konfiguration der beschriebenen Verbindungen ergibt sich daraus, daß sie mit den Aminoalkoholen identisch sind, die aus Azidohydrinen dargestellt und durch Desaminierung sowie Auswertung der IR-Spektren zugeordnet wurden.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschriften zur Spaltung von Steroidepoxyden mit Ammoniak: 1 g des Epoxyds wird mit 40 cm³ bei 0° mit ammoniakgesättigtem Äthylenglykol 20–24 Stunden im Bombenrohr auf 130–140° erhitzt.

Aus 2,3 α -Epoxy-cholestan erhält man farblose Nadeln und ein gelbbraunes Produkt. Es wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Erhitzen mit 30 cm³ Petroläther bleibt ein farbloser Rückstand, der 3,3% Stickstoff enthält, zurück. Die braune Petrolätherlösung wird über Silikagel chromatographiert. Dabei werden mit Petroläther zuerst 0,19 g Ausgangsmaterial vom Schmp. 102–103° eluiert und anschließend mit Benzol-Äther 0,06 g einer stickstofffreien Verbindung vom Schmp. 227–233° die nicht näher untersucht wurde. Der Rückstand der Petrolätherextraktion wurde mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert, in Petroläther-Benzol 1:1 gelöst und über Silikagel chromatographiert. Durch Äther und Äther-Aceton werden 0,48 g 2 β -Acetamino-cholestan-3 α -ol-acetat vom Schmp. 185–186° eluiert.

$$[\alpha]_D^{20} + 54^\circ \text{ (c = 2; Chlf.) Lit. } ^6) \quad 186^\circ \quad [\alpha]_D^{20} + 55^\circ \text{ (c = 2; Chlf.)}$$

Das Reaktionsprodukt von 2,3 α -Epoxy-cholestan besteht aus farblosen Nadeln und braunen Schmierern. Durch die bereits beschriebene Aufarbeitung erhält man eine tiefbraune Petrolätherlösung und 0,79 g eines fast farblosen Rückstandes der 3,38% Stickstoff enthält. Nach der Acetylierung mit Pyridin-Acetanhydrid wird der Rückstand über Silikagel chromatographiert. Durch Äther werden 0,72 g 3 α -Acetamino-cholestan-2 β -ol-acetat eluiert, das nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 201° schmilzt.

$$[\alpha]_D^{20} + 38^\circ \text{ (c = 1; Chlf.) Lit. } ^6) \quad 201^\circ; \quad [\alpha]_D^{20} + 38^\circ \text{ (c = 1; Chlf.)}$$

Bei der Aufspaltung von 4,5 α -Epoxy-cholestan erhält man schwach gelbe Kristalle. Sie werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und in Petroläther gelöst. Beim Chromatographieren der Petrolätherlösung über Silikagel erhält man zuerst 0,12 g Ausgangsmaterial vom Schmp. 99–100°. Mit Benzol-Äther werden 0,05 g eines Produktes vom Schmp. 206–208° eluiert, das nicht identifiziert werden konnte. Durch Methanol-Äther erhält man schließlich 0,67 g einer schwach gelben Verbindung, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol farblos ist und bei 113–121° schmilzt. Es handelt sich um 4 β -Amino-cholestan-5 α -ol, welches jedoch durch Umkristallisieren nicht vollständig gereinigt werden kann. Mit Pyridin-Acetanhydrid erhält man daraus 4 β -Acetamino-cholestan-5 α -ol vom Schmp. 216°.

$$[\alpha]_D^{20} + 41^\circ \text{ (c = 1; Chlf.) Lit. } ^6) \quad 217^\circ; \quad [\alpha]_D^{20} + 43^\circ \text{ (c = 1; Chlf.)}$$

Bei der Umsetzung von 5,6 α -Epoxy-cholestan-3 β -ol-acetat fallen schwach gelbe Nadeln an. Sie werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 0,75 g. 6 β -Amino-cholestan-3 β ,5 α -diol vom Schmp. 198–199°.

$$[\alpha]_D^{20} + 1 \text{ (c = 1; Pyridin) Lit. } ^9) 199\text{--}200^\circ; [\alpha]_D^{20} + 1 \text{ (c = 1; Pyridin).}$$

5,6 β -Epoxy-cholestan-3 β -ol-acetat liefert glänzende Blättchen, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet werden. Zweimaliges Umkristallisieren aus Isopropyläther gibt 0,72 g. 5 α -Amino-cholestan-3 β ,6 β -diol vom Schmp. 240–241°.

$$[\alpha]_D^{20} - 5^\circ \text{ (c = 1; Pyridin) Lit. } ^6) 242\text{--}243^\circ [\alpha]_D^{20} - 6^\circ \text{ (c = 2; Pyridin).}$$

Die Spaltung von 6,7 α -Epoxy-cholestan-3 β -ol-acetat gibt 0,8 g 6 β -Amino-cholestan-3 β ,7 α -diol vom Schmp. 184–186°. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol steigt der Schmp. auf 190–191°.

$$[\alpha]_D^{20} + 21^\circ \text{ (c = 1; Pyridin) Lit. } ^6) 191\text{--}192^\circ [\alpha]_D^{20} + 21^\circ \text{ (c = 1; Pyridin).}$$

Das Reaktionsprodukt von 6,7 β -Epoxy-cholestan-3 β -ol-acetat besteht aus schwach gelben Nadeln. Aus Methanol kristallisiert 7 α -Amino-cholestan-3 β ,6 β -diol in großen farblosen Nadeln vom Schmp. 214–215°.

$$[\alpha]_D^{20} + 14^\circ \text{ (c = 1; Pyridin Lit. } ^6) 217\text{--}218^\circ [\alpha]_D^{20} + 14^\circ \text{ (c = 1; Pyridin).}$$

Aus 4,5 α -Epoxy-cholestan-3 β -ol-acetat erhält man farblose Kristalle und wenig dunkelbraunes zähes Öl. Werden die Kristalle abgetrennt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert, so erhält man 0,55 g 4 β -Amino-cholestan-3 β ,5 α -diol, das bei 190° schmilzt, aber erst bei 204° eine klare Schmelze gibt.

$$[\alpha]_D^{20} + 42^\circ \text{ (c = 1; Pyridin).}$$

Der aus 4 β -Azido-cholestan-3 β ,5 α -diol dargestellte Aminoalkohol besitzt das gleiche Schmelzpunktsverhalten. $(\alpha)_D^{20} + 43^\circ$ [c = 1; Pyridin].

Bei der Umsetzung von 4,5 β -Epoxy-cholestan-3 β -ol-acetat mit Ammoniak entsteht ein gelbes amorphes Produkt. Es wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, gut getrocknet und über Silikagel chromatographiert. Durch Äther werden nur gelbbraune, stickstofffreie Produkte eluiert, die nicht näher untersucht wurden. Mit Äther:Methanol 10:1 erhält man 0,025 g einer festen, in fast allen Lösungsmitteln sehr schwer lösliche Substanz. Wegen ihrer geringen Menge konnte sie nicht identifiziert werden. Äther:Methanol 5:1 bis 2:1 eluieren 0,22 g einer festen, schwach gelben Verbindung vom Schmp. 160–166°, die nach nochmaligem Chromatographieren und Umkristallisieren aus verdünntem Methanol bei 166–168° schmilzt.

$$[\alpha]_D^{20} + 8^\circ \text{ (c = 1; Pyridin).}$$

Durch Acetylieren entsteht daraus ein Acetamin-diol-mono-acetat, das aus Aceton in Prismen kristallisiert und bei 212–214° schmilzt. Die Verbindung vom Schmp. 166–168° ist mit dem über das Azidohydrin dargestellte 4 ξ -Amino-coprostan-3 β ,5 β -diol vom Schmp. 169–170° $[\alpha]_D^{20} + 11^\circ$ (c = 1; Pyridin) und das Acetamin-diol-mono-acetat mit 4 ξ -Acetamino-coprostan-3 β ,5 β -diol-3-acetat vom Schmp. 212–214°; $[\alpha]_D^{20} - 36^\circ$ (c = 1; Pyridin) identisch⁶⁾.

Die Spaltung von 1,2 β -Epoxy-cholestan-3 β -ol gibt farblose Kristalle. Aus Methanol erhält man 0,72 g 1 α -Amino-cholestan-2 β ,3 β -diol in farblosen Blättchen vom Schmp. 188–189°.

$[\alpha]_D^{20} + 31^\circ$ (c = 1; Pyridin) Lit.⁶⁾ 188–189° $[\alpha]_D^{20} + 33^\circ$ (c = 2; Pyridin).

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

Bei der Redaktion eingegangen am 13. Dezember 1962.

Verantwortlich

für die Schriftleitung: Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. E. Leibnitz, Leipzig O 5, Permoserstraße 15; für den Anzeigenteil DEWAG-Werbung Leipzig, Leipzig C 1, Friedrich-Ebert-Str. 116, Ruf 7851. Z. Z. gilt Anzeigenpreisliste 4; Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig C 1, Salomonstraße 18 B; Fernruf 27681 und 27682. Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 1395 des Presseamtes beim Vorsitzenden des Ministerrates der DDR

Printed in Germany



Druck: Paul Dünnhaupt, Köthen (IV/5/1) L 116/63