

Stickstoffhaltige Steroide. V¹⁾**Über die epimeren 3-Acetamino-cholest-4-ene**

VON KURT PONSOLD UND WOLFGANG PREIBSCH

Inhaltsübersicht

Bei der Reduktion von Cholest-4-en-3-on-oxim mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließender Acetylierung erhält man 3 β -Acetamino-cholest-4-en in befriedigender Ausbeute, das 3 α -Epimere dagegen nur in geringer Menge. Ein besseres Verfahren zur Darstellung von 3 α -Acetamino-cholest-4-en besteht in der Umsetzung von 3 β -Chlor-cholest-4-en zum Azid, partieller Reduktion und Acetylierung.

Für Untersuchungen über Steroidaminoalkohole wurden die epimeren 3-Acetamino-cholest-4-ene benötigt. Von R. A. B. BAUNNARD und A. F. MCKAY²⁾ wurde die Darstellung dieser Verbindungen beschrieben. Die Synthese erfolgte durch Reduktion von Cholest-4-en-3-on-oxim mit Lithiumaluminiumhydrid, und die Zuordnung wurde nach der Methode der Rotationsdifferenzen vorgenommen. Wir wiederholten diese Versuche und konnten bei der chromatographischen Aufarbeitung der Reduktionsprodukte aus den entsprechenden Fraktionen Substanzen mit den angegebenen Schmelzpunkten und Drehwerten isolieren. Die infrarotspektroskopische Untersuchung beider Substanzen zeigte jedoch, daß nur das 3 β -Acetamino-cholest-4-en die für ein Acetamid zu erwartenden Banden besaß. (Nujol NH-Banden bei 3280, 3080 und 1560 cm⁻¹; C=O-Banden 1650 cm⁻¹; in stark verdünnter CCl₄-Lösung NH-Banden 3450 cm⁻¹; C=O-Bande 1693 cm⁻¹.)

Die als 3 α -Acetamino-cholest-4-en beschriebene Verbindung vom Schmp. 163–164° und $[\alpha]_D^{24} + 105^\circ$ zeigte keine Amidbanden, dafür aber in Chloroformlösung eine intensive OH-Bande bei 3600 cm⁻¹ und eine C=N-Bande bei 1645 cm⁻¹. Dies ließ vermuten, daß es sich um unverändertes Ausgangsmaterial handelt. Tatsächlich schmilzt Cholest-4-en-3-on-oxim nach chromatographischer Reinigung und Umkristallisation aus Hexan bei 163 bis 164°, $[\alpha]_D^{20} + 101^\circ$, und das IR-Spektrum ist vollkommen identisch mit dem

¹⁾ K. PONSOLD, Chem. Ber. **96**, 1855 (1963).

²⁾ R. A. B. BAUNNARD u. A. F. MCKAY, Cand. J. Chem. **33**, 1166 (1955).

des als 3α -Acetamino-cholest-4-en beschriebenen Produkts. Der Mischschmelzpunkt gibt keine Depression.

Zur Isolierung des wirklichen 3α -Acetamino-cholest-4-en wurden die angefallenen Mutterlaugen und die übrigen Fraktionen der ersten Chromatographie weiter untersucht. Dabei konnte schließlich aus der Mutterlauge der Fraktion des 3β -Acetaminocholest-4-ens nach Chromatographie an Silikagel und Umkristallisation aus Methanol 3α -Acetaminocholest-4-en vom Schmp. $192-193^\circ$ $[\alpha]_D^{20} + 157^\circ$ (Pyridin) erhalten werden. Die Verbindung besitzt im IR-Spektrum die charakteristischen Amidbanden (Nujol NH-Banden $3240, 3200, 3055$ und 1565 cm^{-1} , C=O-Banden 1650 mit Schulter bei 1670 cm^{-1} ; CCl_4 NH-Bande 3455 cm^{-1} , C=O-Bande 1685 cm^{-1}) Die Ausbeute an 3α -Acetamino-cholest-4-en betrug nur 1% und ließ sich durch Erhöhung des Überschusses an Lithiumaluminiumhydrid bei der Reduktion von Cholest-4-en-3-on-oxim nur wenig steigern.

Es wurde deshalb nach besseren Verfahren zur Darstellung von 3α -Acetamino-cholest-4-en gesucht. Geeignet schien die Umsetzung von 3β -Chlorcholest-4-en³⁾ mit Natriumazid zu 3α -Azido-cholest-4-en und anschließende partielle Reduktion sowie Acetylierung zu sein. Das dabei als Nebenprodukt zu erwartende Cholesta-2,4-dien sollte chromatographisch leicht abzutrennen sein. Bei 3stündigem Erhitzen von 3β -Chlor-cholest-4-en mit Natriumazid in Dimethylsulfoxyd auf dem siedenden Wasserbad wurde ein braunes Öl erhalten, aus dem sich Cholesta-2,4-dien leicht abtrennen läßt, die Azidfraktion konnte jedoch nicht zur Kristallisation gebracht werden. Es wurde deshalb das Rohprodukt durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat in Alkohol in Gegenwart von etwas Raney-Nickel reduziert und acetyliert. Bei der chromatographischen Aufarbeitung konnte neben recht viel Cholesta-2,4-dien und 6% 3β -Acetamino-cholest-4-en in 17proz. Ausbeute 3α -Acetaminocholest-4-en vom Schmp. $192-193^\circ$ erhalten werden. Die Konfiguration der epimeren Acetamino-cholest-4-ene ergab sich aus der Umsetzung zu Acetaminoepoxyden und hydrierenden Spaltung, wobei 3α - bzw. 3β -Acetaminocholestan als Nebenprodukt der reduktiven Epoxydspaltung isoliert werden konnte⁴⁾.

Beschreibung der Versuche

Cholest-4-en-3-on-oxim

10 g Cholest-4-en-3-on wurden in alkoholischer Lösung 50 Stunden mit 3,5 g Hydroxylaminhydrochlorid und 4,2 g wasserfreiem Natriumacetat am Rückfluß erhitzt, mit Wasser

³⁾ W. G. YOUNG, R. E. INSELAND, T. J. WRIGHLEY, B. O. AGASHE u. G. H. R. SUMMERS, J. Amer. chem Soc. **81**, 1452 (1959).

⁴⁾ K. PONSOLD u. W. PREIBSCH, J. prakt. Chem. im Druck.

verdünnt und abfiltriert. Nach dem Trocknen wurde das Rohprodukt in Äther gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus Hexan erhält man 6,5 g farblose Kristalle vom Schmp. 163—164°. Lit.²⁾ 157—158°. $[\alpha]_D^{20} + 101^\circ$. ($c = 1$, Chlf.).

3 α - und 3 β -Acetamino-cholest-4-en

11 g Cholest-4-en-3-on-oxim werden nach Literaturvorschrift mit Lithiumaluminiumhydrid in absol. Äther reduziert und anschließend acetyliert. Das erhaltene Produkt erhitzt man mit 300 cm³ Petroläther und filtriert nach dem Erkalten das ungelöste und wieder auskristallisierte 3 β -Acetamino-cholest-4-en ab. Es wird dann auf 200 cm³ eingengt und die Petrolätherlösung an Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe II) chromatographiert. Die ersten 9 Fraktionen, die mit Petroläther/Benzol, Benzol und Benzol/Äther 3 : 1 eluiert wurden, enthielten kein Säureamid. Mit Benzol/Äther 1 : 1 (Fraktionen 10—13) wurden 1,35 g einer festen, farblosen Substanz erhalten. Aus Methanol kristallisierten 0,7 g 3 β -Acetamino-cholest-4-en. Durch Äther (Fraktion 14—18) wurden 2,6 g Öl eluiert, das aus n Hexan in farblosen Kristallen vom Schmp. 163—164° kristallisiert und als Cholest-4-en-3-on-oxim identifiziert werden konnte. Die restlichen Fraktionen bestanden aus gelben Ölen, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Sie wurden nicht eingehend untersucht, da gefunden wurde, daß sich das gesuchte 3 α -Acetamino-cholest-4-en in den Mutterlaugen der Fraktionen 10—13 befand. Die Mutterlaugen wurden zur Trockne gebracht, der Rückstand in Petroläther/Benzol 4 : 1 gelöst und an 5 g Silikagel chromatographiert. Petroläther/Benzol 1 : 1 gaben 0,030 g Kristalle vom Schmp. 175—185°. Mit Petroläther/Benzol 1 : 2 wurden 0,140 g farblose Kristalle vom Schmp. 189—191° eluiert. Durch Umkristallisieren dieser beiden Fraktionen aus Methanol wurden insgesamt 0,1 g 3 α -Acetamino-cholest-4-en vom Schmp. 192—193° $[\alpha]_D^{21} + 157^\circ$ ($c = 1$; Pyridin)⁴⁾ erhalten. Durch Benzol konnten schließlich noch 0,03 g unreines 3 β -Acetamino-cholest-4-en vom Schmp. 210—215° eluiert werden.

3 α -Acetamino-cholest-4-en aus 3 β -Chlor-cholest-4-en

2,1 g 3 β -Chlorcholest-4-en wurden mit 5 g NaN₃ in 70 cm³ Dimethylsulfoxyd 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad gerührt und dann mit Wasser verdünnt. Das abgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es blieb ein gelbbraunes Öl zurück, das in 90 cm³ siedendem Äthanol gelöst und mit 8 cm³ 80proz. Hydrazinhydrat und einer Spatelspitze Raney-Nickel bis zur Beendigung der Gasentwicklung am Rückfluß erhitzt wurde. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde mit Wasser verdünnt, das Produkt mit Äther isoliert, die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Acetylierung erfolgte durch 24stündiges Stehenlassen mit 40 cm³ Pyridin/Acetanhydrid 1 : 1 bei Zimmertemperatur. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene zähe Öl wurde in 100 cm³ Petroläther gelöst und an 50 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe II) chromatographiert. Mit Petroläther wurden zuerst 0,8 g Cholesta-2,4-dien vom Schmp. 67° eluiert. Benzol gab 0,35 g eines Produkts, das im IR-Spektrum keine Amidbanden besaß und deshalb nicht näher untersucht wurde. Benzol/Äther 2 : 1 und 1 : 1 eluierten 0,75 g 3 α - und 3 β -Acetamino-cholest-4-en. Die Trennung erfolgt wie vorstehend beschrieben durch Chromatographie an Silikagel und Umkristallisieren aus Methanol. Dabei wurden 0,13 g 3 β -Acetamino-cholest-4-en vom Schmp. 218—220° und 0,41 g 3 α -Acetamino-cholest-4-en vom Schmp. 192—193° erhalten.

$C_{29}H_{49}NO$ (427,7) ber.: C 81,44; H 11,55; N 3,28;
gef.: C 81,14; H 11,66; N 3,58.

$[\alpha]_D^{20} + 157^\circ$ (c = 1; Pyridin).

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

Bei der Redaktion eingegangen am 11. Juli 1963