

Stickstoffsubstituierte Steroide. VI<sup>1)</sup>

## **Epoxydierung der epimeren 3-Acetamino-cholest-4-ene und Folgereaktionen**

VON K. PONSOLD UND W. PREIBSCH

Mit 1 Abbildung

### **Inhaltsübersicht**

Die epimeren 3-Acetamino-cholest-4-ene geben bei der Umsetzung mit Monoperphthalsäure von den möglichen Isomeren nur 3 $\beta$ -Acetamino-4,5 $\beta$ -epoxy-cholestan und 3 $\alpha$ -Acetamino-4,5 $\alpha$ -epoxy-cholestan. Die Sauerstoffaddition erfolgt also gerichtet. Die Acetaminoepoxyde werden mit Lithiumaluminiumhydrid und durch katalytische Hydrierung zu verschiedenen Acetaminoalkoholen reaktiv gespalten.

---

Bei früheren Untersuchungen über Steroidaminoalkohole<sup>2)</sup> war beobachtet worden, daß die Epoxydierung von 7 $\alpha$ -Acetamino-cholest-5-en-3 $\beta$ -ol 7 $\alpha$ -Acetamino-5,6 $\alpha$ -epoxy-cholestan-3 $\beta$ -ol gibt und daß aus 7 $\beta$ -Acetamino-cholest-5-en-3 $\beta$ -ol 7 $\beta$ -Acetamino-5,6 $\beta$ -epoxy-cholestan-3 $\beta$ -ol entsteht. Die Bildung des  $\beta$ -Epoxyds war überraschend, da bei der Umsetzung von ungesättigten Steroiden und Persäuren der Angriff normalerweise bevorzugt oder ausschließlich von der sterisch weniger gehinderten  $\alpha$ -Seite erfolgt, also  $\alpha$ -Epoxyde gebildet werden. Die Entstehung des  $\beta$ -Epoxyds deutete darauf hin, daß die Acetaminogruppe in ähnlicher Weise als Nachbargruppe an der Addition teilnimmt, wie es von H. HENBEST und R. WILSON<sup>3)</sup> sowie unabhängig davon von R. ALBRECHT und CH. TAMM<sup>4)</sup> bei der Epoxydierung von cyclischen Allylalkoholen beobachtet wurde. Der Richteffekt dürfte in der Weise zustande kommen, daß die Acetaminogruppe durch Wasserstoffbrückenbindung die Persäure an der Seite des Moleküls fixiert, an der sie

---

<sup>1)</sup> V. Mitteil.: K. PONSOLD u. W. PREIBSCH, J. prakt. Chem. **23**, 173 (1964).

<sup>2)</sup> G. DREFAHL u. K. PONSOLD, Chem. Ber. **91**, 271 (1958).

<sup>3)</sup> H. B. HENBEST u. R. L. A. WILSON, J. chem. Soc. [London] **1957**, 1958.

<sup>4)</sup> R. ALBRECHT u. CH. TAMM, Helv. chim. Acta **40**, 2216 (1957).

sich befindet, so daß aus  $\alpha$ -Acetamino-allylsteroiden  $\alpha$ -Epoxyde und aus  $\beta$ -Acetamino-allylsteroiden  $\beta$ -Epoxyde entstehen.

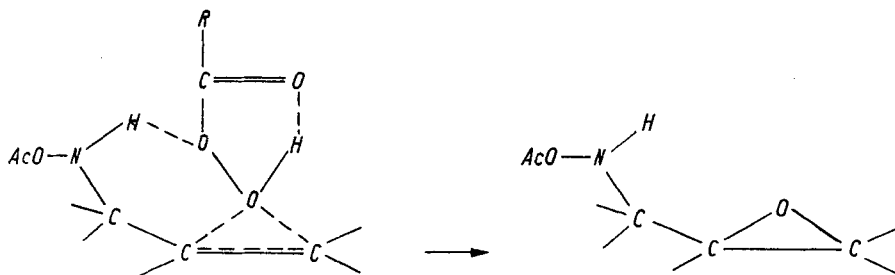


Abb. 1

Es soll nun an weiteren cyclischen Acetamino-allylverbindungen untersucht werden, ob dieser Richteffekt allgemein zu beobachten ist. Es wurden zunächst die epimeren 3-Acetamino-cholest-4-ene ausgewählt.  $3\alpha$ - und  $3\beta$ -Acetamino-cholest-4-ene sind von R.A.B. BANNARD und H. F. MCKAY<sup>5)</sup> beschrieben worden. Bei der Umsetzung einer Lösung von  $3\alpha$ -Acetamino-cholest-4-ene in Chloroform mit einer Lösung von Monoperphthalsäure in Äther entstand in 86proz. Ausbeute  $3\alpha$ -Acetamino-4,5 $\alpha$ -epoxy-cholestan. Das isomere  $\beta$ -Epoxyd konnte nicht nachgewiesen werden. Analog gab  $3\beta$ -Acetamino-cholest-4-ene nur  $3\beta$ -Acetamino-4,5 $\beta$ -epoxy-cholestan, das in einer Ausbeute von 88% isoliert werden konnte. Die sterische Zuordnung der beiden Acetamino-epoxyde erfolgte durch unabhängige Synthese<sup>6)</sup>. Diese Ergebnisse zeigen, daß auch in diesen Fällen die Acetaminogruppe als Nachbargruppe an der Addition teilnimmt und die Additionsrichtung festlegt.

Es wurde ferner die reduktive Spaltung der Acetaminoepoxyde zu Acetaminoalkoholen untersucht und gefunden, daß Lithiumaluminiumhydrid und katalytische Hydrierung den Epoxydring an verschiedenen Stellen öffnen.

Beide Acetaminoepoxyde konnten durch Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Äther in guten Ausbeuten zu Acetaminoalkoholen aufgespalten werden. Beide Acetaminoalkohole ließen sich durch Pyridin-Acetanhydrid unter den üblichen Bedingungen nicht acetylieren. Dies zeigte, daß eine tertiäre Hydroxylgruppe vorlag. Der Epoxydring wurde also an C<sub>4</sub> geöffnet und aus  $3\beta$ -Acetamino-4,5 $\beta$ -epoxycholestan war  $3\beta$ -Acetamino-coprostan-

<sup>5)</sup> R. A. B. BANNARD u. H. F. MCKAY, *Canad. J. Chem.* **33**, 1166 (1955), s. a. Zit. 1).

<sup>6)</sup> K. PONSOLD, *J. prakt. Chem.*, im Druck.

5 $\beta$ -ol und aus 3 $\alpha$ -Acetamino-4,5 $\alpha$ -epoxy-cholestan 3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan-5 $\alpha$ -ol entstanden. Diese Ergebnisse stimmen überein mit der von PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER und A. B. KULKARNI <sup>7)</sup> durchgeführten Lithiumaluminiumhydridspaltung der analogen 3-Hydroxy-4,5-epoxy-sterioide. Im Gegensatz zu der Lithiumaluminiumhydridspaltung wurden bei der katalytischen Hydrierung Acetaminoalkohole erhalten, die sich mit Pyridin-Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetylieren ließen. Die Hydroxylgruppe ist also sekundär und die Epoxydöffnung erfolgt unter diesen Bedingungen an C<sub>5</sub>. Die Reduktion wurde mit ADAMS-Katalysator in Eisessig bei 75 at durchgeführt. Dabei entstand aus 3 $\alpha$ -Acetamino-4,5 $\alpha$ -epoxy-cholestan 3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan-4 $\alpha$ -ol nur in einer Ausbeute von 20%. Außerdem wurde 3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan <sup>8)</sup> erhalten und ein Teil des Ausgangsmaterials zurückgewonnen. Verschärfung der Reduktionsbedingungen führte zur verstärkten Bildung von 3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan. Aus den Hydrierungsprodukten von 3 $\beta$ -Acetamino-4,5 $\beta$ -epoxy-cholestan wurde 3 $\beta$ -Acetamino-cholestan-4 $\beta$ -ol in einer Ausbeute von 55% isoliert. Auch hier entstand als Nebenprodukt die hydroxylfreie Verbindung 3 $\beta$ -Acetamino-cholestan <sup>8)</sup>. Die Konfiguration der erhaltenen Acetaminoalkohole an C<sub>5</sub> wurde aus der Bildung von 3 $\alpha$ - bzw. 3 $\beta$ -Acetamino-cholestan als Nebenprodukte der katalytischen Hydrierung abgeleitet.

Auch bei der katalytischen Hydrierung verhalten sich die Acetaminoepoxyde wie die entsprechenden 4,5-Epoxy-cholestan-3-ole <sup>9)</sup>.

## Beschreibung der Versuche

### 3 $\beta$ -Acetamino-4,5 $\beta$ -epoxy-cholestan

0,3 g 3 $\beta$ -Acetamino-cholest-4-en werden in 4 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst, mit 0,3 g Monoperphthalsäure in Äther versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschließend verdünnt man mit Äther, schüttelt mehrmals mit verdünnter Natronlauge und dann mit Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Der farblose, feste Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 0,27 g farblose Nadeln vom Schmp. 141–142°.

C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>2</sub> (443,7) ber.: C 78,52; H 11,13; N 3,11;  
gef.: C 78,92; H 11,28; N 3,52.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 37^{\circ}$  (c = 0,9; Pyridin).

<sup>7)</sup> PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER u. A. B. KULKARNI, *Helv. chim. Acta* **31**, 1885 (1948).

<sup>8)</sup> C. W. SHOPPEE, D. E. EVANS, H. C. RICHARDS u. G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc. [London]* **1956**, 1649.

<sup>9)</sup> PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER u. A. B. KULKARNI, *Helv. chim. Acta* **32**, 1070 (1949).

**3 $\alpha$ -Acetamino-4,5 $\alpha$ -epoxy-cholestan**

0,21 g 3 $\alpha$ -Acetamino-cholest-4-en werden in 5 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und wie bereits beschrieben, mit 0,3 g Monoperphthalsäure umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 0,2 g eines farblosen, festen Rückstandes, der aus Aceton in großen Kristallen vom Schmp. 151–152° kristallisiert. Ausbeute 0,18 g.

C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>2</sub> (443,7) ber.: C 78,52; H 11,13; N 3,16;  
gef.: C 78,83; H 11,14; N 3,37.

$[\alpha]_D^{20} + 130^\circ$  (c = 1, Pyridin).

**3 $\beta$ -Acetamino-coprostan-5 $\beta$ -ol**

0,6 g 3 $\beta$ -Acetamino-4,5 $\beta$ -epoxy-cholestan werden in 25 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und bei Zimmertemperatur zu einer Suspension von 1,2 g Lithiumaluminiumhydrid in 60 cm<sup>3</sup> Äther zugetropft. Anschließend wird 30 Minuten gerührt und dann unter Eiskühlung mit Wasser zersetzt. Den Niederschlag saugt man ab und wäscht ihn mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol erhält man 0,45 g farblose Blättchen vom Schmp. 187–189°. Durch weiteres Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel steigt der Schmelzpunkt auf 190–191°.

C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>2</sub> (445,7) ber.: C 78,14; H 11,53; N 3,14;  
gef.: C 78,36; H 11,19; N 3,60.

$[\alpha]_D^{20} + 56^\circ$  (c = 1; Pyridin).

**3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan-5 $\alpha$ -ol**

0,34 g 3 $\alpha$ -Acetamino-4,5 $\alpha$ -epoxy-cholestan werden in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst, zu einer Suspension von 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 50proz. Äther zugetropft und 45 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Es wird, wie bereits beschrieben, aufgearbeitet und der Rückstand aus n-Hexan-Äther 4:1 umkristallisiert. Man erhält 0,18 g feine Nadeln vom Schmp. 193–194°.

C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>2</sub> (445,7) ber.: C 78,14; H 11,53; N 3,14;  
gef.: C 78,08; H 11,61; N 3,53.

$[\alpha]_D^{20} - 18^\circ$  (c = 0,9; Pyridin).

**3 $\beta$ -Acetamino-cholestan-4 $\beta$ -ol**

0,7 g 3 $\beta$ -Acetamino-4,5 $\beta$ -epoxy-cholestan werden in 75 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, 0,25 g Platindioxyd zugegeben und 16 Stunden im Stahlautoklaven bei 75 at und Zimmertemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Öl erhitzt man mit 250 cm<sup>3</sup> Äther und filtriert nach dem Erkalten das ungelöst gebliebene und auskristallisierte Produkt ab. Man erhält so 0,28 g 3 $\beta$ -Acetamino-coprostan-5 $\beta$ -ol vom Schmp. 265–267°. Aus Methanol kristallisiert es in feinen Nadeln vom Schmp. 266–268°. Die ätherische Mutterlauge wird zur Trockne gebracht, der Rückstand in Petroläther/Benzol 1:1 gelöst und über 20 g Silikagel chromatographiert.

Mit Benzol werden 0,018 g Öl erhalten, das nicht näher untersucht wurde. Benzol/Äther 4:1 eluieren 0,13 g einer festen Substanz, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 239–241° schmilzt;  $[\alpha]_D^{20} + 11^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ) und mit 3 $\beta$ -Acetamino-cholestan identisch ist. Durch Benzol/Äther 1:1 werden schließlich noch 0,17 g 3 $\beta$ -Acetamino-coprostan-5 $\beta$ -ol vom Schmp. 253–255° eluiert, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 265–266° schmelzen. Gesamtausbeute 0,45 g.

$\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{NO}_2$  (445,7) ber.: C 78,14; H 11,53; N 3,14;  
gef.: C 78,09; H 11,19; N 3,02.

$[\alpha]_D^{20} - 36^\circ$  (c = 0,9; Pyridin).

### 3 $\beta$ -Acetamino-cholestan-4 $\beta$ -ol-acetat

0,2 g 3 $\beta$ -Acetamino-cholestan-4 $\beta$ -ol werden mit 4 cm<sup>3</sup> Pyridin/Acetanhydrid 1:1 versetzt und erwärmt bis sich alles gelöst hat. Nach 48 Stunden sind 0,07 g große Kristalle auskristallisiert, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden. Schmp. 233–234°. Die Mutterlauge wird mit Wasser verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Aus Methanol erhält man 0,06 g farblose Kristalle vom Schmp. 232–234°.

$\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{NO}_3$  (487,7) ber.: C 76,32; H 10,95; N 2,87;  
gef.: C 76,51; H 11,18; N 3,21.

$[\alpha]_D^{20} - 23^\circ$  (c = 1; Pyridin).

### 3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan-4 $\alpha$ -ol

0,7 g 3 $\alpha$ -Acetamino-4,5 $\alpha$ -epoxy-cholestan werden in 80 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 0,2 g Platindioxyd wie bereits beschrieben hydriert und aufgearbeitet. Es bleibt ein zähes Öl zurück. Aus n-Hexan kristallisieren 0,13 g 3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan-4 $\alpha$ -ol. Durch Umkristallisieren aus Methanol steigt der Schmp. auf 214–215°. Die Hexamutterlauge wird an 15 g Silikagel chromatographiert. Mit Benzol werden zuerst 0,05 g Öl eluiert, das nicht weiter untersucht wurde. Anschließend werden 0,09 g einer festen Substanz eluiert, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 213–216° schmilzt und mit 3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan identisch ist. Mit Benzol/Äther erhält man 0,22 g einer farblosen, festen Substanz, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 151–153° schmilzt. Es ist unverändertes Ausgangsmaterial. Benzol/Äther 3:1 eluieren schließlich noch 0,11 g 3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan-4 $\alpha$ -ol vom Schmp. 208–213°.

$\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{NO}_2$  (445,7) ber.: C 78,14; H 11,53; N 3,14;  
gef.: C 78,35; H 11,67; N 3,41.

$[\alpha]_D^{20} + 105^\circ$  (c = 1; Pyridin).

### 3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan-4 $\alpha$ -ol-acetat

0,07 g 3 $\alpha$ -Acetamino-cholestan-4 $\alpha$ -ol werden in 1 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid zugegeben und 48 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Es wird dann mit Wasser verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Aus Methanol kristallisieren 0,04 g farblose Blättchen vom Schmp. 241–242°.

$[\alpha]_D^{20} + 92^\circ$  (c = 0,7; Pyridin).

Von der Substanz konnte wegen Materialmangel keine Elementaranalyse angefertigt werden. Das IR-Spektrum besitzt aber keine Hydroxybande mehr bei  $3600\text{ cm}^{-1}$ , dafür neben der Acetamidbande bei  $1690\text{ cm}^{-1}$  eine Estercarbonylbande bei  $1750\text{ cm}^{-1}$  in verdünnter Lösung in Tetrachlorkohlenstoff.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 28. August 1963.