

Stickstoffsubstituierte Steroide VII¹⁾

Darstellung von vicinalen Azido- und Acetamino-epoxyden des Cholestans

Von K. PONSOLD

Inhaltsübersicht

Vicinale Epoxy-cholestanol-methansulfonsäureester lassen sich mit Natriumazid partiell zu Azido-epoxyden umsetzen. Die Azido-epoxyde können mit Hydrazinhydrat in Gegenwart von RANEY-Nickel zu Amino-epoxyden reduziert und mit Acetanhydrid zu Acetamino-epoxyden acetyliert werden. Beim Erhitzen mit wäßrigen Mineralsäuren entstehen daraus Acetamino-diole.

Bei Untersuchungen über die Synthese von stickstoffsubstituierten Steroiden war gefunden worden, daß sowohl Epoxyde als auch Diolmono-sulfonsäureester in guten Ausbeuten zu Azido-steroiden umgesetzt werden können²⁾. Es schien nun interessant zu untersuchen, ob Steroide, die beide funktionellen Gruppen enthalten, partiell zur Reaktion gebracht werden können. Man würde so zu stickstoffsubstituierten Steroiden gelangen, die noch eine reaktionsfreudige Gruppe enthalten und deshalb besonderes Interesse besitzen. Es war zu erwarten, daß in Epoxy-sulfonsäureestern der Sulfonsäureester reaktionsfähiger als der Epoxydring ist. Es sollte deshalb unter geeigneten Bedingungen möglich sein, Epoxy-sulfonsäureester mit Natriumazid zu Azido-epoxyden umzusetzen, ohne daß dabei der Epoxydring allzu stark angegriffen wird.

Für diese Untersuchungen wurden zunächst die 4 isomeren 4,5-Epoxy-cholestan-3-ole verwendet. Die Epoxy-alkohole ließen sich in Pyridin mit Methansulfonsäurechlorid in guten Ausbeuten verestern. Die Epoxy-cholestanol-methansulfonsäureester waren als Rohprodukte recht unbeständig, ließen sich aber gut gereinigt längere Zeit aufbewahren. Durch 3—5stündiges Erhitzen mit Natriumazid in Dimethylsulfoxyd auf 80—90° entstanden daraus in recht guten Ausbeuten Azido-epoxyde. Da keine Nachbargruppen-

¹⁾ VI. Mitteil.: K. PONSOLD u. W. PREIBSCH, J. prakt. Chem. **25**, 26 (1964).

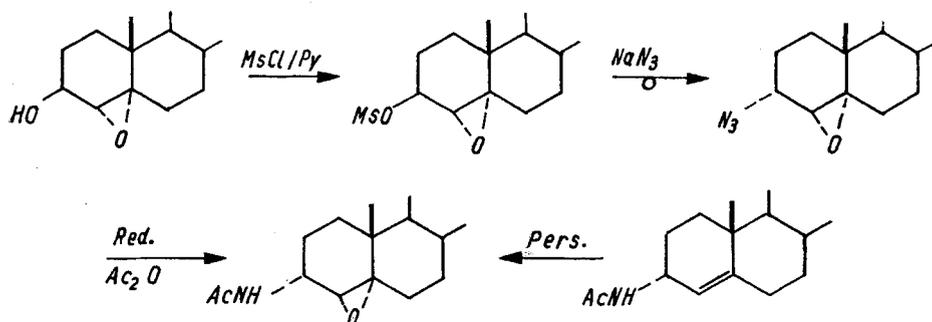
²⁾ K. PONSOLD, Chem. Ber. **95**, 1727 (1962).

effekte auftreten, war zu erwarten, daß die Substitution unter Inversion der Konfiguration erfolgt. Die so abgeleitete Konfiguration konnte auf der Stufe der Acetaminoepoxyde überprüft und bestätigt werden.

Aus 4,5 α -Epoxy-cholestan-3 α -ol-methansulfonsäureester wurde so 3 β -Azido-4,5 α -epoxy-cholestan und aus 4,5 α -Epoxy-cholestan-3 β -ol-methansulfonsäureester 3 α -Azido-4,5 α -epoxy-cholestan erhalten. Entsprechend entstanden aus 4,5 β -Epoxy-cholestan-3 α -ol-methansulfonsäureester 3 β -Azido-4,5 β -epoxy-cholestan und aus 4,5 β -Epoxy-cholestan-3 β -ol-methansulfonsäureester 3 α -Azido-4,5 β -epoxy-cholestan.

Es wurde ferner die partielle Reduktion der Azido-epoxyde zu Amino-epoxyden untersucht. Gegen Natriumborhydrid waren diese Steroid-azido-epoxyde beständig und mit Lithiumaluminiumhydrid konnte keine Reduktion der Azidgruppe erreicht werden, ohne daß gleichzeitig der Epoxydring reaktiv geöffnet wurde. Durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat in Alkohol in Gegenwart von wenig RANEY-Nickel war es jedoch möglich, alle vier Azido-epoxyde zu den entsprechenden Amino-epoxyden zu reduzieren. Die Reduktion erfolgte sehr schnell und der Epoxydring wurde praktisch nicht angegriffen. Die Amino-epoxyde gaben in Pyridin mit Acetanhydrid in hohen Ausbeuten Acetaminoepoxyde, die beim Erhitzen mit verdünnten Mineral-säuren zu Acetamino-diolen aufgespalten wurden.

Die Bestimmung der Konfiguration der dargestellten Azido- und Acetamino-epoxyde erfolgte auf der Stufe der Acetamino-epoxyde durch unabhängige Synthese. Das aus 4,5 α -Epoxy-cholestan-3 β -ol-methansulfonsäure-ester über das Azido-epoxyd erhaltene Acetamino-epoxyd war mit dem Epoxydierungsprodukt von 3 α -Acetamino-cholest-4-en identisch.



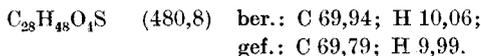
Da in einem Ausgangsmaterial die Konfiguration des Epoxyds, im anderen Ausgangsmaterial die der Acetaminogruppe bekannt war, hat das Acetamino-epoxyd die Konfiguration 3 α -Acetamino-4,5 α -epoxy-cholestan. Entsprechend war das aus 4,5 β -Epoxy-cholestan-3 α -ol-methansulfonsäureester erhaltene Acetamino-epoxyd mit dem Epoxydierungsprodukt von 3 β -Acet-

amino-cholest-4-en identisch, es liegt also 3 β -Acetamino-4,5 β -epoxy-cholestan vor. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Substitution des Methansulfonsäureesters durch Azidionen unter Inversion der Konfiguration erfolgt, denn es ist aus vielen Untersuchungen bekannt, daß bei der Reduktion von Aziden die Konfiguration erhalten bleibt³⁾.

Beschreibung der Versuche

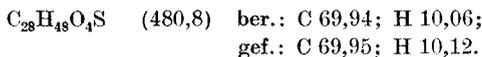
4,5 α -Epoxy-cholestan-3 β -ol-methansulfonsäureester

3 g 4,5 α -Epoxy-cholestan-3 β -ol⁴⁾ werden in 30 cm³ Pyridin gelöst und unter Eiskühlung 2 cm³ Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man läßt die schwach gelbe Lösung 8 Stunden im Eisschrank und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, gießt dann auf Eis und nimmt den Niederschlag in Äther auf. Die ätherische Lösung wird mit Eiswasser, eisgekühlter verdünnter Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel zum Schluß im Vakuum abdestilliert. Es bleibt ein hellgelbes Öl zurück, das aus Isopropyläther kristallisiert. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel erhält man 2,8 g farblose Nadeln vom Schmp. 116–117°.



4,5 α -Epoxy-cholestan-3 α -ol-methansulfonsäureester

4 g 4,5 α -Epoxy-cholestan-3 α -ol-acetat⁵⁾ werden in 30 Minuten durch Erhitzen mit 25 cm³ 5proz. methylalkoholischem Kaliumhydroxyd verseift. Beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab, den man in Äther aufnimmt. Die ätherische Lösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat gut getrocknet und zur Trockne gebracht. Den Rückstand löst man in 30 cm³ Pyridin und gibt unter Eiskühlung 5 cm³ Methansulfochlorid zu. Nach 30 Stunden bei 0° wird wie bereits beschrieben aufgearbeitet. Die erhaltene ätherische Lösung engt man auf dem Wasserbad stark ein und versetzt dann vorsichtig mit Methanol. Es kristallisieren farblose Nadeln aus, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch bei 99–100° schmelzen. Ausbeute 2,3 g.



4,5 β -Epoxy-cholestan-3 α -ol-methansulfonsäureester

3 g 4,5 β -Epoxy-cholestan-3 α -ol⁶⁾ in 30 cm³ Pyridin werden wie bereits beschrieben mit 3 cm³ Methansulfonsäurechlorid versetzt und aufgearbeitet. Der erhaltene Rückstand kristallisiert aus Aceton/Methanol 1:10 in farblosen Nadeln vom Schmp. 89–90°. Ausbeute 2,3 g.

³⁾ K. PONSOLD u. W. PREIBSCH, J. prakt. Chem. **23**, 173 (1964).

⁴⁾ D. J. COLLINS, J. chem. Soc. [London] **1959**, 3919.

⁵⁾ PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER u. A. B. KULKARNI, Helv. chim. Acta **32**, 1070 (1949).

⁶⁾ PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER u. A. B. KULKARNI, Helv. chim. Acta **31**, 1822 (1948).

$C_{28}H_{48}O_4S$ (480,8) ber.: C 69,94; H 10,06;
gef.: C 70,08; H 10,32.

4,5 β -Epoxy-cholestan-3 β -ol-methansulfonsäureester

5 g 4,5 β -Epoxy-cholestan-3 β -ol-acetat⁶⁾ werden in 20 cm³ Methanol mit 1,5 g Kaliumhydroxyd 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren 3,6 g 4,5 β -Epoxy-cholestan-3 β -ol⁷⁾ aus. Diese werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, gut getrocknet und wie beschrieben mit 2 cm³ Methansulfochlorid in 30 cm³ Pyridin versetzt und aufgearbeitet. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Isopropyläther erhält man 2,9 g farblose Kristalle vom Schmp. 108–109°.

$C_{28}H_{48}O_4S$ (408,8) ber.: C 69,94; H 10,06;
gef.: C 70,19; H 10,06.

3 β -Azido-4,5 β -epoxy-cholestan

2,2 g 4,5 β -Epoxy-cholestan-3 α -ol-methansulfonsäureester werden mit 7 g Natriumazid in 90 cm³ Dimethylsulfoxyd 4 Stunden unter Rühren auf 80–90° erhitzt. Die rote Lösung wird mit Wasser verdünnt, der Niederschlag in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält einen festen gelbroten Rückstand, der in absolutem Benzol gelöst und über Aluminiumoxyd filtriert wird. Die praktisch farblos gewordene Lösung bringt man zur Trockne und kristallisiert aus Methanol um. Ausbeute 1,6 g farblose Blättchen vom Schmp. 86–87°.

$C_{27}H_{45}N_3O$ (427,7) ber.: C 75,81; H 10,61; N 9,83;
gef.: C 75,82; H 10,39; N 10,02.

$[\alpha]_D^{20}$ -12° (c = 2; Chloroform).

3 β -Azido-4,5 α -epoxy-cholestan

4 g 4,5 α -Epoxy-cholestan-3 α -ol-methansulfonsäureester werden wie beschrieben mit 12 g Natriumazid in 170 cm³ Dimethylsulfoxyd umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Äthers bleibt ein schwach gelbes Öl zurück, das aus Äther/Methanol nach längerem Stehen im Kühlschrank kristallisiert. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel erhält man 1,9 g große, farblose Platten vom Schmp. 70°.

$C_{27}H_{45}N_3O$ (427,7) ber.: C 75,81; H 10,61; N 9,83;
gef.: C 75,51; H 10,49; N 9,90.

$[\alpha]_D^{20}$ $+64^\circ$ (c = 1; Chloroform).

3 α -Azido-4,5 α -epoxy-cholestan

4 g 4,5 α -Epoxy-cholestan-3 β -ol-methansulfonsäureester werden mit 12 g Natriumazid und 150 cm³ Dimethylsulfoxyd 6 Stunden auf 80–90° erwärmt und wie üblich aufgearbeitet. Den braunen, kristallinen Rückstand löst man in absolutem Benzol, filtriert über Aluminiumoxyd und dampft zur Trockne ab. Der Rückstand kristallisiert aus Aceton/Methanol 1:1 in farblosen Nadeln vom Schmp. 107°. Ausbeute 2,5 g.

$C_{27}H_{45}N_3O$ (427,7) ber.: C 75,81; H 10,61; N 9,83;
gef.: C 75,99; H 10,82; N 9,89.

$[\alpha]_D^{20}$ $+108^\circ$ (c = 1; Chloroform).

3 α -Acetamino-4,5 β -epoxy-cholestan

5 g 4,5 β -Epoxy-cholestan-3 β -ol-methansulfonsäureester werden wie beschrieben mit 15 g Natriumazid in 200 cm³ Dimethylsulfoxyd umgesetzt und aufgearbeitet. Das zurückbleibende gelbe, zähe Öl kristallisierte auch nach Chromatographie an Aluminiumoxyd nicht. Mit Ausnahme einer kleinen ersten Fraktion haben alle übrigen Eluate im IR-Spektrum eine starke Azidbande. Die azidhaltigen Fraktionen werden in 200 cm³ Äthanol gelöst, mit 12 cm³ Hydrazinhydrat und einer Spatelspitze RANEY-Nickel versetzt und 5 Minuten am Rückfluß erhitzt. Den Katalysator filtriert man ab, verdünnt mit Wasser und nimmt das Produkt in Äther auf. Die ätherische Lösung wird nochmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in zwei gleiche Teile geteilt. Zu einem Teil der ätherischen Lösung gibt man einige cm³ Acetanhydrid, läßt über Nacht stehen und wäscht dann mehrmals mit Sodalösung und Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute 1,9 g derbe Kristalle vom Schmp. 164–165°.

C₂₉H₄₉NO₂ (443,7) ber.: C 78,49; H 11,13; N 3,16;
gef.: C 78,39; H 10,87; N 3,41.

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

3 α -Acetamino-cholestan-4 ξ , 5 ξ -diol

Die zweite Hälfte der bei der Reduktion von 3 α -Azido-4,5 β -epoxy-cholestan erhaltenen ätherischen Lösung wird zur Trockne gebracht, die zurückbleibenden farblosen Nadeln in 20 cm³ Dioxan gelöst und mit 7 cm³ 10proz. Perchlorsäure 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Beim Verdünnen mit Wasser fällt ein farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt und gut mit Wasser ausgewaschen wird. Nach dem Trocknen löst man die Substanz in wenig heißem Aceton und gibt einige Tropfen Acetanhydrid zu. Es kristallisieren sofort farblose Blättchen vom Schmp. 270–272° aus. Durch Umkristallisieren aus Methanol steigt der Schmp. auf 272–273°. Ausbeute 2 g.

C₂₉H₅₁NO₃ (461,7) ber.: C 75,44; H 11,13; N 3,03;
gef.: C 75,31; H 11,19; N 3,29.

$[\alpha]_D^{20} + 11^\circ$ (c = 1; Pyridin).

3 α -Acetamino-4,5 α -epoxy-cholestan

2 g 3 α -Azido-4,5 α -epoxy-cholestan werden in 50 cm³ Äthanol gelöst und durch Erhitzen mit 6 cm³ 80proz. Hydrazinhydrat in Gegenwart von RANEY-Nickel reduziert. Nachdem man den Katalysator abfiltriert hat, wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand in 15 cm³ Pyridin gelöst und mit 15 cm³ Acetanhydrid über Nacht stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gibt einen festen Rückstand, der aus Aceton in großen Kristallen vom Schmp. 152° kristallisiert. Ausbeute 1,6 g.

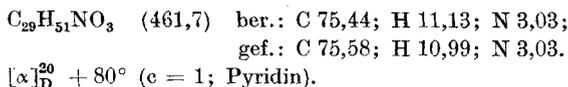
C₂₉H₄₉NO₂ (443,7) ber.: C 78,49; H 11,13; N 3,16;
gef.: C 78,50; H 11,14; N 3,42.

$[\alpha]_D^{20} + 134^\circ$ (c = 1; Pyridin).

3 α -Acetamino-cholestan-4 ξ , 5 ξ -diol

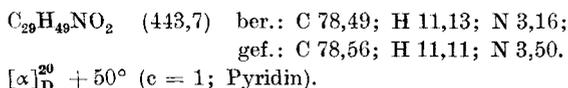
0,6 g 3 α -Acetamino-4,5 α -epoxy-cholestan werden in 20 cm³ Aceton gelöst und mit 7 cm³ 2proz. Schwefelsäure 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen bildet sich

ein Gel. Dieses wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen kristallisieren 0,45 g farblose Blättchen aus. Nach dem Umkristallisieren aus Äther schmelzen sie bei 226–227°.



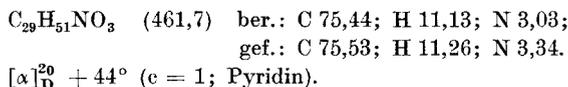
3 β -Acetamino-4,5 α -epoxy-cholestan

1,3 g 3 β -Azido-4,5 α -epoxy-cholestan werden in 50 cm³ Äthanol mit 4 cm³ 80proz. Hydrazinhydrat und etwas RANEY-Nickel reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird mit Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eine Hälfte der ätherischen Lösung wird eingengt und dann einige Tropfen Acetanhydrid zugegeben. Es fallen farblose Kristalle aus, die nach dem Umkristallisieren aus wenig Äther bei 205–206° schmelzen. Ausbeute 0,3 g.



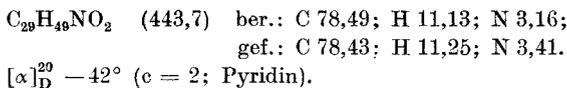
3 β -Acetamino-cholestan-4 ξ ,5 ξ -diol

Die zweite Hälfte der bei der Reduktion von 3 β -Azido-4,5 α -epoxy-cholestan erhaltenen ätherischen Lösung wird zur Trockne gebracht und der Rückstand in 20 cm³ Aceton und 7 cm³ Dioxan 1 Stunde mit 5 cm³ 10proz. Perchlorsäure am Rückfluß erhitzt. Es wird dann mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Suspendiert man das erhaltene Produkt in heißem Aceton und gibt einige Tropfen Acetanhydrid zu, so entsteht eine klare Lösung, aus der bald farblose Kristalle ausfallen. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester schmelzen sie bei 230–231°. Ausbeute 0,35 g.



3 β -Acetamino-4,5 β -epoxy-cholestan

0,6 g 3 β -Azido-4,5 β -epoxy-cholestan werden in 10 cm³ Äthanol gelöst und mit 2 cm³ 80proz. Hydrazinhydrat und wenig RANEY-Nickel wie beschrieben reduziert und aufgearbeitet. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, das nach kurzer Zeit zu Nadeln erstarrt. Diese werden mit 5 cm³ Pyridin/Acetanhydrid 1:1 über Nacht stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gibt eine festen Rückstand, der aus Aceton in farblosen Nadeln vom Schmp. 141° kristallisiert. Ausbeute 0,4 g.



3 β -Acetamino-cholestan-4 ξ ,5 ξ -diol

0,25 g 3 β -Acetamino-4,5 β -epoxy-cholestan werden in 25 cm³ Aceton mit 12 cm³ 2proz. Schwefelsäure 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisieren farblose Nadeln

aus, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert werden. Ausbeute 0,15 g. Schmp. 256—257°.

$C_{29}H_{51}NO_3$ (461,7) ber.: C 75,44; H 11,13; N 3,03;
gef.: C 75,75; H 10,99; N 3,43.

$[\alpha]_D^{20} -10^\circ$ (c = 1; Pyridin).

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

Bei der Redaktion eingegangen am 28. August 1963.